



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Análise socio-xeográfico mundial da tuberculose:
Causas da alta prevalencia de tuberculose
multirresistente nos países da antiga Unión Soviética.**

**Análisis socio-geográfico mundial de la tuberculosis:
Causas de la alta prevalencia de tuberculosis
multirresistente en los países de la antigua Unión
Soviética.**

**Global socio-geographical analysis of
tuberculosis: Causes of the high prevalence of
multidrug-resistant tuberculosis in the countries
of the former Soviet Union countries.**

Autor: Teresa Villamor Nores

Titor: Juan Antonio Suárez Quintanilla

Departamento: Ciencias Morfolóxicas

MAIO 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
XUSTIFICACIÓN E OBXECTIVOS.....	10
MATERIALES E MÉTODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIÓN	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43

ABREVIATURAS

MDR: multirresistente, polas súas siglas en inglés.

URSS: Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas

VIH: virus da inmunodeficiencia humana

XDR: panresistente, polas súas siglas en inglés.

OMS: Organización Mundial da Saúde

RR: resistente á rifampicina

OR: Odds Ratio

PR: razón de prevalencia, polas súas siglas en inglés.

HR: cociente de risco, polas súas siglas en inglés.

P: p-valor

DOTS-Plus: tratamento directamente observado de curta duración Plus, polas súas siglas en inglés.

DOT: tratamento directamente observado, polas súas siglas en inglés.

UE: Unión Europea

RESUMO

Introdución: Estímase que no 2022, aproximadamente 6 millóns de persoas contraeron tuberculose no mundo. As rexións con maior prevalencia de tuberculose son o Surlleste Asiático, con 234 casos por cada 100.000 habitantes, e África, con 208 casos por cada 100.000 habitantes. Porén, a rexión do mundo con maior proporción de casos de tuberculose multirresistente (MDR) con respecto ao total de casos de tuberculose é Europa do Leste e Asia Central, superándose en varios países taxas do 30% nos novos casos de tuberculose e do 50% nos previamente tratados. Os quince países do mundo con maiores taxas de tuberculose MDR pertencían á antiga Unión Soviética (URSS).

Obxectivos: Analizar os factores derivados da caída da URSS que contribuíron ao aumento na prevalencia da tuberculose MDR na rexión.

Métodos: Inicialmente realizouse unha revisión sobre a carga global da tuberculose, empregando as bases de datos Web of Science, PubMed e Scopus. Atopáronse 26.211 artigos, dos cales 50 cumpriron cos criterios de selección. A súa revisión permitiu centrar o traballo nas incidencias de tuberculose MDR e de tuberculose en prisións na rexión de Europa Oriental e Asia Central. Esta análise inicial ampliouse mediante a revisión das bibliografías dos artigos seleccionados, o que permitiu identificar estudos adicionais relevantes que abordaban factores asociados ao desenvolvemento de multirresistencia na rexión.

Resultados e conclusións: O colapso do sistema sanitario e as condicións socioeconómicas que trouxeron consigo a caída da URSS parecen ter tido un impacto significativo no aumento da prevalencia de tuberculose MDR nos países de Europa do Leste e Asia Central. A literatura revisada revela que os factores que contribuíron a dito incremento foron o tratamento inadecuado, o retraso nas probas de detección de sensibilidade antibiótica, a transmisión nosocomial, o aumento dos encarceramentos, a coinfección por VIH e o aumento no consumo de alcohol e drogas.

Palabras chave: tuberculose multirresistente, Unión Soviética, Europa do Leste, Asia Central.

RESUMEN

Introducción: En el año 2022, aproximadamente 10,6 millones de personas contrajeron tuberculosis en todo el mundo. Las regiones más afectadas son el Sudeste Asiático, con 234 casos por cada 100.000 habitantes, y África, con 208 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, la región con la mayor proporción de casos de tuberculosis MDR con respecto al total de casos de tuberculosis se encuentra en Europa del Este y Asia Central, donde en varios países se superan tasas del 30% en nuevos casos de tuberculosis y del 50% en casos previamente tratados. Los quince países del mundo con las tasas más altas de tuberculosis MDR pertenecían a la antigua URSS.

Objetivos: Analizar los factores derivados de la caída de la URSS que contribuyeron al aumento de la prevalencia de la tuberculosis MDR en la región.

Métodos: Inicialmente se realizó una revisión sobre la carga global de la tuberculosis, utilizando las bases de datos Web of Science, PubMed y Scopus. Se encontraron 26.211 artículos, de los cuales 50 cumplieron con los criterios de selección. Su revisión permitió enfocar el trabajo en las incidencias de tuberculosis multirresistente y de tuberculosis en prisiones en la región de Europa Oriental y Asia Central. Este análisis inicial se amplió mediante la revisión de las bibliografías de los artículos seleccionados, lo que permitió identificar estudios adicionales relevantes que abordaban factores asociados al desarrollo de multirresistencias en la región.

Resultados y conclusiones: El colapso del sistema sanitario y las condiciones socioeconómicas que trajeron consigo la caída de la URSS parecen haber tenido un impacto significativo en el aumento de la prevalencia de tuberculosis MDR en los países de Europa del Este y Asia Central. La literatura revisada revela que los factores que contribuyeron a dicho incremento fueron el tratamiento inadecuado, el retraso en las pruebas de detección de sensibilidad antibiótica, la transmisión nosocomial, el aumento de los encarcelamientos, la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el aumento en el consumo de alcohol y drogas.

Palabras clave: tuberculosis multirresistente, Unión Soviética, Este de Europa, Asia Central.

ABSTRACT

Introduction: In 2022, approximately 10.6 million people contracted tuberculosis worldwide. The most affected regions are Southeast Asia, with 234 cases per 100,000 inhabitants, and Africa, with 208 cases per 100,000 inhabitants. However, the region with the highest proportion of MDR tuberculosis relative to the total is Eastern Europe and Central Asia, where several countries exceed 30% in new tuberculosis cases and 50% in previously treated cases. The fifteen countries with the highest rates of MDR tuberculosis were part of the former Soviet Union.

Objectives: Analyze the factors stemming from the fall of the Soviet Union that contributed to the increase in the prevalence of MDR tuberculosis in the region.

Methods: Initially, a review of the global burden of tuberculosis was conducted using the Web of Science, PubMed, and Scopus databases. A total of 26,211 articles were found, of which 50 met the selection criteria. Their review focused on the incidences of MDR tuberculosis and tuberculosis in prisons in the Eastern European and Central Asian region. This initial analysis was expanded through the review of the bibliographies of the selected articles, which allowed the identification of additional relevant studies addressing factors associated with the development of multidrug resistance in the region.

Results and conclusions: The collapse of the healthcare system and the socioeconomic conditions brought with the fall of the Soviet Union appear to have had a significant impact on the increase in the prevalence of MDR tuberculosis in the countries of Eastern Europe and Central Asia. The reviewed literature reveals that the factors contributing to this increase were inadequate treatment, delays in antibiotic sensitivity testing, nosocomial transmission, an increase in incarcerations, HIV co-infection, and increased alcohol and drug consumption.

Key words: multidrug resistant tuberculosis, Soviet Union, Eastern Europe, Central Asia.

INTRODUCCIÓN

A tuberculose é unha enfermidade causada polo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* que se transmite polo aire. Como se recolle no último informe da Organización Mundial da Saúde (OMS) sobre a tuberculose, estímase que un cuarto da poboación mundial está infectada, pero só unha pequena porcentaxe desenvolve a enfermidade activa. Esta discrepancia débese a múltiples factores de risco que fan ao individuo máis susceptible, como serían a coinfección por VIH, a desnutrición, a diabetes, así como o consumo de tabaco e alcohol (1). Tipicamente afecta aos pulmóns, aínda que tamén pode manifestarse noutras partes do corpo, incluída a cavidade bucal. As lesións orais adoitan presentarse como úlceras únicas ou múltiples, a miúdo localizadas na lingua ou na cavidade iugal (2).

O tratamento da tuberculose evolucionou significativamente dende o desenvolvemento dos primeiros antibióticos na década dos 40. Para a tuberculose sensible a drogas, a OMS recomenda un réxime de 6 meses de duración, que comeza cunha pauta de 2 meses de isoniacida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, seguida de 4 meses con isoniacida e rifampicina. Este tratamento ten unha taxa de curación do 85% aproximadamente, cando a súa administración é correcta (1).

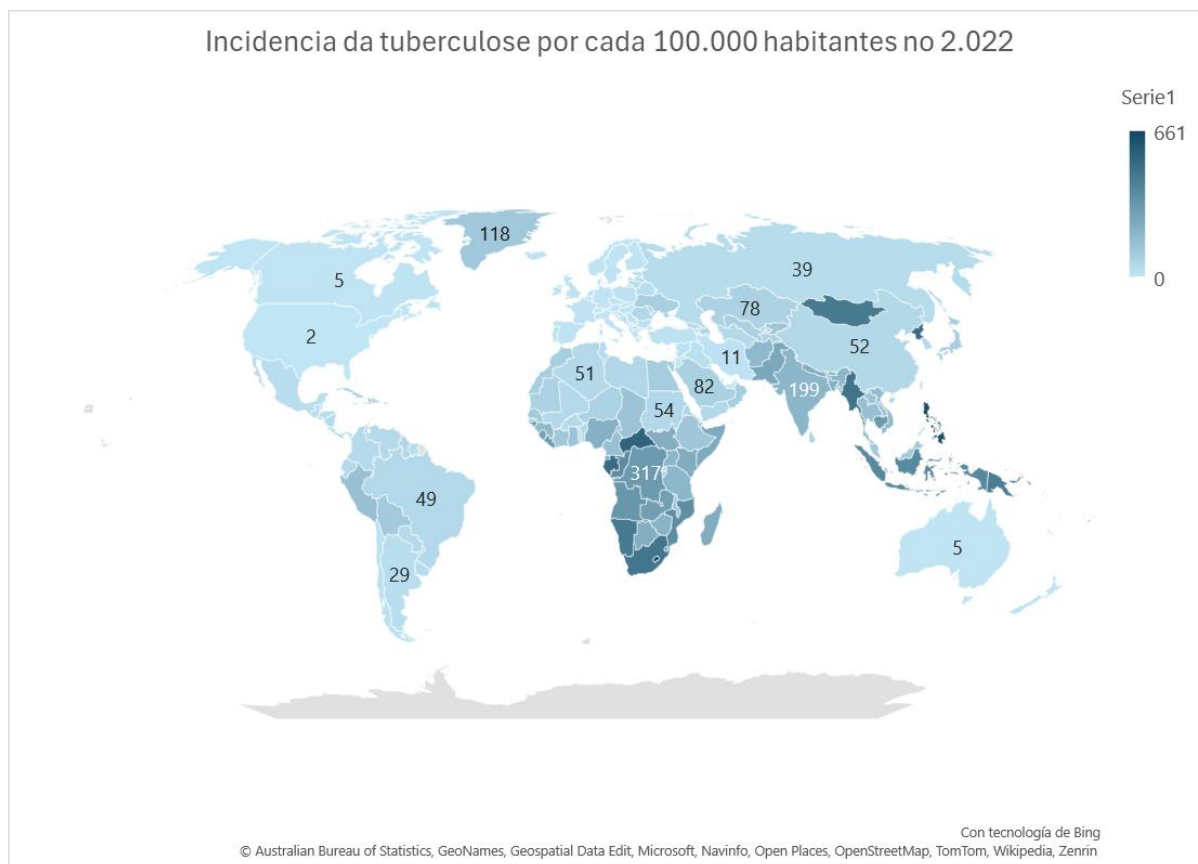
O emerxer de cepas resistentes a antibióticos nas últimas décadas constitúe unha crecente preocupación. Definimos a tuberculose MDR como aquela resistente á rifampicina e á isoniacida, e panresistente (XDR) como aquela resistente á rifampicina, á calqueira fluoroquinolona, e a bedaquilina ou ao linezolid. Neste caso o tratamento é considerablemente máis complexo, máis prolongado (entre 6 e 18 meses), requírese o uso dun maior número de fármacos e está asociado con máis efectos secundarios. A OMS recomenda o uso de bedequilina, pretomanid, linezolid, e moxifloxacino. As taxas de éxito terapéutico son menores que no caso do tratamento da tuberculose sensible a antibióticos (3). De media, a porcentaxe de pacientes tratados de xeito eficaz a nivel global é do 63%, variando entre o 50 e o 75% entre rexións. O tratamento para a tuberculose XDR é moito máis complexo e as taxas de éxito terapéutico son aínda menores. (3)

Epidemioloxía da tuberculose

Segundo o último informe mundial sobre a tuberculose da OMS (1), estímase que no 2022, aproximadamente 10,6 millóns de persoas contraeron tuberculose no mundo, o que equivale a 133 casos por cada 100.000 habitantes. Deles, o 6,3% foron persoas con VIH. Entre 2019 e 2022 houbo un aumento na incidencia, pero crese que isto foi debido a un retraso nos diagnósticos a causa da pandemia da COVID-19. Porén, entre 2015 e 2022 houbo unha redución neta do 8,7% no número de novos casos.

O 87% dos casos totais de tuberculose do mundo concentráronse nos 30 países con maior prevalencia, e 65% do número total de casos atopáronse nos seguintes 8 países: India (27%), Indonesia (10%), China (7,1%), Filipinas (7%), Paquistán (5,7%), Nixeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) e a República Democrática do Congo (3%). Así, as rexións con maior prevalencia de tuberculose son o Sur Leste Asiático, con 234 casos por cada 100.000 habitantes, e África, con 208 casos por cada 100.000 habitantes. Estas cifras son moi altas en comparación coas das rexións de Europa e América, onde as prevalencias son de 25 e 31 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente. Os países con maior incidencia no 2022 foron Lesoto con 661 casos por cada 100.000 habitantes, Filipinas con 638 casos por cada 100.000 habitantes, e a República Central Africana con 540 casos por cada 100.000 habitantes. En España a incidencia foi de 8 casos por cada 100.000 habitantes.

Figura 1. Mapa de elaboración propia, a partir da base de datos do Global Tuberculosis Report da OMS (4)



Esta enfermidade causou 1,3 millóns de mortes no ano 2022, constituíndo a 13ª causa de morte máis importante a nivel mundial. As rexións do mundo con maior mortalidade foron África e o Surlleste Asiático. A redución global no numero de mortes entre 2015 e 2022 foi do 19%, lonxe dos obxectivos da Estratexia Fin á Tuberculose da OMS do 75% para 2025. A diminución foi maior nas rexións da OMS de África e Europa, onde en 47 países conseguiron unha redución superior ao 35%.

En 2022 foron 410.000 os casos notificados de MDR ou tuberculose resistente á rifampicina (RR) no mundo, o 3,3% dos novos casos de tuberculose totais, e o 17% dos previamente tratados. Entre 2015 e 2019 observouse unha diminución gradual na incidencia da tuberculose MDR/RR a nivel mundial. Porén, esta mantívose relativamente estable entre 2020 e 2022, posiblemente debido ao incremento dos casos totais de tuberculose asociado á pandemia de COVID-19, equilibrado pola tendencia negativa dos casos de tuberculose MDR. Estimase que a porcentaxe de casos novos de tuberculose MDR/ RR con respecto ao total de casos de tuberculose diminuíu dun 4% a un 3,3% entre 2015 e 2022. Así mesmo, a proporción de casos previamente tratados que presentaron RR/MDR con respecto ao total de casos tamén descendeu dun 25% a un 17% entre estes anos. Porén, a situación non é igual en todas as rexións do mundo, observándose un incremento no número de casos en América e no Surlleste Asiático, en contraste co descenso no resto de rexións. O número de mortes por tuberculose RR/MDR foi de 160.000 en 2022. Nese ano, só o 43% recibiu tratamento, aínda que esta cifra ascendeu respecto a anos previos. O número de casos de pacientes con tuberculose MDR/RR tratados con éxito tamén presentou unha tendencia positiva na última década (1).

Os países con maior proporcións de tuberculose MDR/RR con respecto ao total de casos de tuberculose están situados na rexión de Europa Oriental e Asia Central. As cifras son especialmente elevadas nos pacientes previamente tratados, chegando a superarse o 50%. Os 10 países con maior carga de tuberculose MDR en relación co número total de casos foron os seguintes:

Figura 2. Táboa adaptada da base de datos do Global Tuberculosis Report da OMS (4) cos 10 países con maior proporción de casos de tuberculose MDR con respecto ao total a nivel mundial.

Países	Porcentaxe de novos casos con tuberculose MDR	Porcentaxe de casos retratados con tuberculose MDR
Belarús	38%	64,6%
Federación Rusa	34,2%	68,8%
Casaquistán	31,3%	52,3%
República de Moldova	27,5%	57,6%
Kirguistán	27,3%	57,4%
Ucráína	26,5%	43,3%
Turkmenistán	24,9%	49,8%
Taxiquistán	22,6%	40,9%
Estonia	20,8%	52,4%
Armenia	16,6%	47,6%

Estes datos resultan especialmente rechamantes tendo en conta que todos estes países pertenceron á URSS e que en todos eles a incidencia total de tuberculose é relativamente baixa. Por exemplo, a incidencia de tuberculose na Federación Rusa foi de 39 casos por cada 100.000 habitantes, en Casaquistán de 78 casos por cada 100.000 habitantes, en Ucraína de 90 casos por cada 100.000 habitantes, en Xeorxia de 60 casos por cada 100.000 habitantes e na República de Moldova de 74 casos por cada 100.000 habitantes (4).

Figura 3. Mapa de elaboración propia, a partir da base de datos do Informe Mundial sobre a Tuberculose da OMS (5, 6).

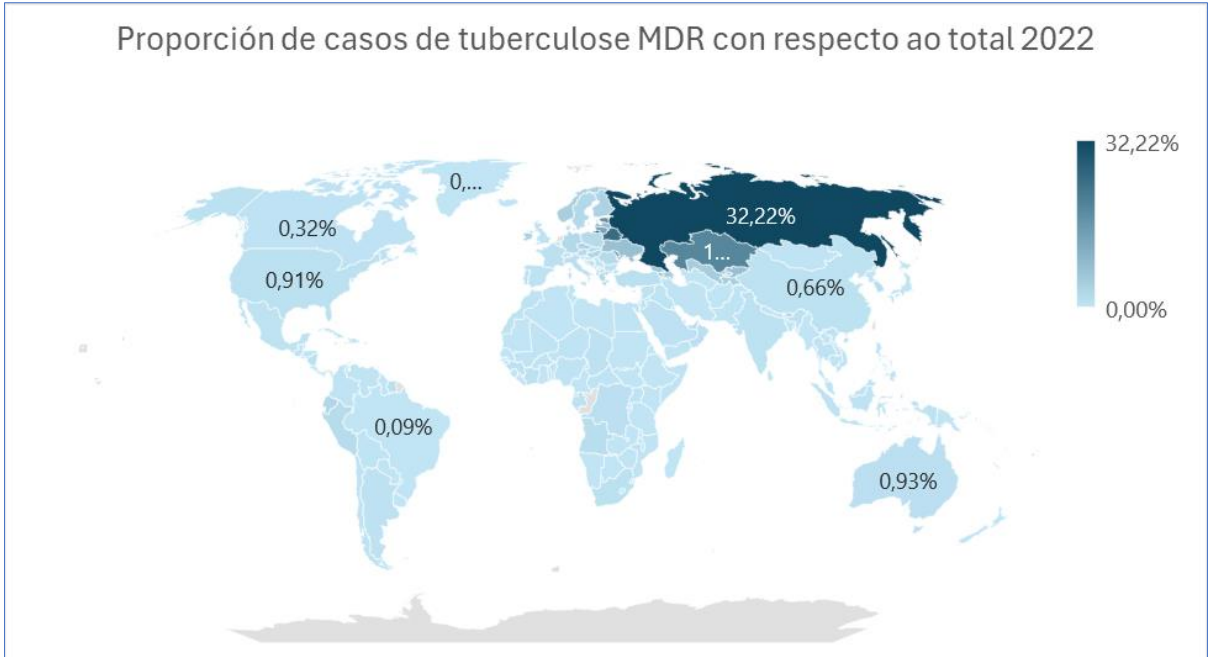
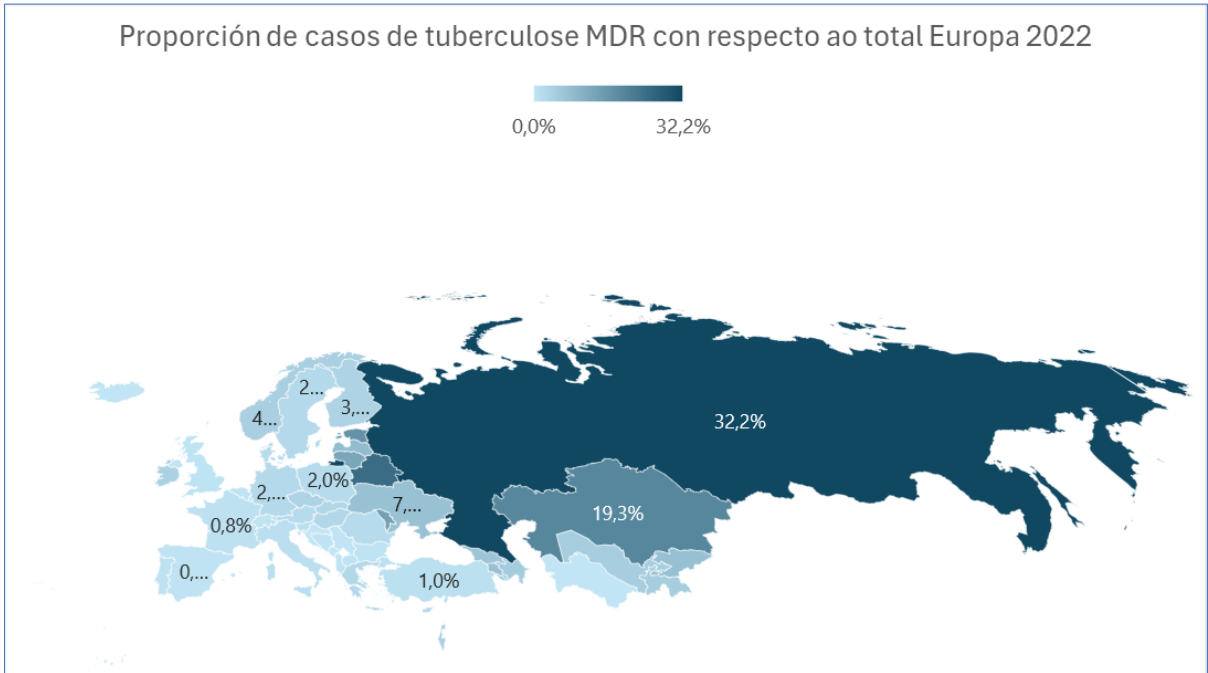


Figura 4. Mapa de elaboración propia, a partir da base de datos do Informe Mundial sobre a Tuberculose da OMS (5, 6).



XUSTIFICACIÓN E OBXECTIVOS

Avaliando a epidemioloxía da tuberculose no mundo, chamounos a atención que, mentres as taxas de incidencia e prevalencia da tuberculose se concentran no continente africano, as maiores proporcións de tuberculose MDR con respecto ao total de casos atópanse en Europa do Leste e Asia Central, rexión que tamén rexistra o maior número de casos de tuberculose en prisións a nivel mundial. Ademais, pareceunos interesante que os dez países con maiores taxas de tuberculose MDR no mundo formaran parte da URSS.

O obxectivo desta revisión é analizar os factores derivados da caída da URSS que contribuíron ao aumento da prevalencia da tuberculose MDR na rexión.

MATERIALES E MÉTODOS

Inicialmente, realizouse unha revisión da literatura científica publicada sobre a carga global da tuberculose. A continuación, detállase o proceso de selección dos artigos empregados.

Na primeira etapa da nosa investigación, recuperáronse un total de 26.211 artigos utilizando as bases de datos Web of Science, PubMed e Scopus. Empregáronse as palabras clave “Global burden” e “tuberculosis” combinadas co operador booleano “and”: (“Global burden” AND “tuberculosis”). Posteriormente a busca limitouse aos artigos que incluíran estas palabras clave no título ou no resumo usando o mesmo operador booleano da busca inicial: (“Global burden”[Title]) AND (“tuberculosis”[Title]), resultando nun total de 121 artigos. Deste conxunto, revisáronse todos os artigos de acceso libre dispoñibles na biblioteca da Universidade de Santiago de Compostela, especificamente 41 de Web of Science, 6 non repetidos de PubMed e 3 non repetidos de Scopus.

Tras a revisión destes documentos, sorprendeunos a alta proporción de casos de tuberculose MDR en relación co total de casos de tuberculose en Europa Oriental e Asia Central, rexión que tamén rexistra o maior número de casos de tuberculose en prisións a nivel mundial. Ante estes achados, realizouse unha nova busca: (“incarceration” [Title]) AND (“MDR- tuberculose” [Title]), atopando o estudo de Stuckler D et al. 2008 (7) que vincula ambos fenómenos. Isto motivounos a centrar a nosa investigación nas causas da elevada prevalencia de tuberculose MDR nos países de Europa do Leste e Asia Central.

Posteriormente, executouse unha nova procura: (“MDR- tuberculose” [Title]) AND (“Eastern Europe” [Title]), descubrinto o artigo de Efsen AMW et al. 2018 (8), que conclúe que o tratamento contra a tuberculose nesta rexión é inadecuado, favorecéndose o desenvolvemento de multirresistencia.

Estes dous traballos, xunto co estudo de Dolan K et al. 2016 (9) extraído da busca inicial (“Global burden”[Title]) AND (“tuberculosis”[Title]), que tamén trata da relación entre a tuberculose MDR e as prisións, foron revisados minuciosamente. Os artigos restantes mencionados nos resultados proceden das bibliografías destas publicacións, e das que se foron analizando posteriormente.

As publicacións incluídas nesta revisión foron aquelas que falaban sobre a tuberculose MDR en Europa do Leste e Asia Central.

A partir do estudo de Dolan K et al. 2016 (9), extraeuse o traballo de Altice FL et al. 2016 (10). Do artigo de Efsen AMW et al. 2018 (8), deriváronse os estudos de Mansfeld M et al. 2015 (11) e Post FA et al. 2013 (12).

Accedeuse ás publicacións de Acosta CD et al. 2014 (13) e Skrahina A et al. 2012a (14) a través do artigo de Altice FL et al. 2016 (10).

Do estudo de Mansfeld M et al. 2015 (11), obtivéronse os traballos de Grenfell P et al. 2013 (15), OMS 2010 (16), e Keshavjee S et al. 2008 (17).

Os artigos de Bassili A et al. 2013 (18), Shilova MV et al. 2001 (19), e Lange C et al. 2014 (20) foron atopados na bibliografía de Acosta CD et al. 2014 (13).

Do artigo de Skrahina A et al. 2012a (14) extraeuse a publicación de Skenders G et al. 2005 (21).

A partir do artigo de Keshavjee S et al. 2008 (17), localizáronse os estudos de Gelmanova IY et al. de 2007 (22) e Seung K et al. 2004 (23).

Do traballo de Lange C et al. 2014 (20), extraeuse o artigo de Skrahina A et al. 2012b (24).

Os estudos de Lönnroth K et al. 2008 (25) e Dubrovina I et al. 2008 (26) foron atopados grazas ao artigo de Skrahina A et al. 2012b (24).

Da publicación de Grenfell P et al. 2013 (15), obtívose o estudo de Mdivani N et al. 2008 (27).

Para recadar información sobre as características dos patróns de consumo de alcohol na rexión de interese do estudo, consultouse o informe máis recente da OMS sobre o estado global do alcoholismo, Global status report on alcohol and health 2018 WHO (28). Aínda que este informe non cumpriu cos criterios de inclusión especificados e, polo tanto, non se incluíu directamente nos resultados do estudo, permitiunos identificar os artigos de Zaridze D et al. 2009 (29) e de Di Genaro F et al. 2017 (30), que finalmente foron incorporados na análise de resultados deste traballo.

RESULTADOS

O primeiro artigo revisado foi o de Stuckler D et al. 2008 (7), un estudo analítico lonxitudinal realizado con datos de 26 países de Europa Oriental e Asia Central, onde se amosa que cada aumento porcentual nas taxas de detención estivo asociado cunha subida do 0,34% na incidencia de tuberculose. O incremento do 60% nas taxas de encarceramento nos países de Europa do Leste e Asia Central trala caída da URSS, traducíuse nun aumento neto do 20,5% na incidencia da tuberculose. O aumento total na incidencia da enfermidade de media na rexión foi do 35,5% durante este período. O modelo indica que o incremento nas taxas de encarceramento pode explicar aproximadamente o 60% dese aumento total na incidencia de tuberculose, despois de controlar outras variables explicativas razoables, incluíndo un amplo conxunto de medidas económicas, políticas e demográficas. O incremento da criminalidade na rexión tamén mostrou ter un efecto significativo na prevalencia da tuberculose MDR entre os casos non tratados previamente, cunha Odds Ratio (OR) de 6,93.

Na metaanálise realizada por Dolan K et al 2016 (9), móstrase que dos 10,2 millóns de persoas presas no mundo, 286.000 presentan tuberculose activa (2,8%). A incidencia desta enfermidade é 23 veces maior na poboación reclusa que na poboación civil, principalmente pola súa relación coas drogas (favorecen a transmisión do VIH e por tanto a da tuberculose) e coa pobreza e polo amontoamento, non tanto pola transmisión da enfermidade dentro da prisión. A prevalencia de tuberculose MDR tamén é substancialmente maior. As rexións con máis casos desta enfermidade nos seus cárceres son o leste e sur de África (5,3%), o leste e centro de África (2,9%) e Europa do Leste e Asia Central (4,9%). As taxas de finalización do tratamento da tuberculose en reclusos son frecuentemente baixas, agravadas polo seu movemento dentro e fóra do sistema penitenciario. Son poucos os presos de Europa do Leste que reciben un tratamento adecuado contra esta enfermidade e o VIH.

No traballo de Altice FL et al. 2016 (10) amósase que, a pesar da tendencia negativa na incidencia do VIH e da tuberculose a nivel mundial, os países de Europa do Leste e Asia Central que conformaron a Unión Soviética son a única rexión do mundo na que a incidencia de ambas enfermidades continúa en aumento. Nestes países, a principal vía de transmisión do VIH e da tuberculose é o uso de drogas inxectables, o cal está moi duramente penado. Nos cárceres a transmisión da tuberculose é moi elevada pola masificación, o elevado número de individuos de risco (persoas con VIH, desnutridas...), a mala ventilación, as políticas de control ineficientes (por exemplo: cribados, illamento, tratamento...), etc. Estímase que o 6% dos casos incidentes de tuberculose e o 75% dos casos en xente que se inxecta drogas nesta rexión son debidos ao encarceramento. Explican tamén que, co colapso da Unión Soviética, produciuse un desabastecemento de antibióticos contra a tuberculose. Isto resultou no tratamento subóptimo dos pacientes, frecuentemente interrompido, o que favoreceu o desenvolvemento de multirresistencia.

Segundo a revisión levada a cabo por Acosta CD et al. 2014 (13), en Europa do Leste e Asia Central é onde se atopan as taxas máis elevadas de tuberculose MDR e tuberculose XDR do mundo, concentrando o 25% da carga mundial. A incidencia de tuberculose está diminuíndo en moitos países da rexión, pero a prevalencia de tuberculose MDR e XDR segue sendo un problema importante. Consecuentemente, a taxa de éxito terapéutico en pacientes con tuberculose MDR caeu dun 72,5% a un 66,1% entre 2005 e 2012 nos novos casos, e dun 50% a un 46% nos que foran previamente tratados. Os principais factores de risco para a tuberculose MDR en Europa do Leste e Europa Oriental son: o tratamento previo inadecuado, a falta de detección precoz, a descontinuidade do tratamento, o encarceramento e a coinfección por VIH. Algunhas iniciativas como o Plan de Acción Consolidado para Previr e Combater a Tuberculose

MDR e XDR (2011-2015) da OMS conseguiron algúns progresos, pero as taxas de éxito do seu tratamento continúan sendo baixas e as proporcións de casos de tuberculose MDR son aínda preocupantes.

O estudo de Shilova MV et al. 2001 (19), centrado na Federación Rusa, describe que a incidencia da tuberculose presentou un incremento do 11,5% anual de media entre 1991 e 1999 neste país. As maiores incidencias notificáronse en persoas de entre 25 e 34 anos e en presos. En 1999 a incidencia da tuberculose en poboación reclusa era 40 veces maior que na poboación xeral, mentres que a mortalidade era 100 veces maior. A proporción de pacientes tratados con éxito caeu en picado nesta década en Rusia. En 1980, a porcentaxe de casos de tuberculose con conversión bacteriolóxica despois de 18 meses foi do 90% e os casos con peche de cavidades pulmonares foron o 80%. En 1998, estas cifras eran do 72,9% e o 61,8% respectivamente, mentres que nos cárceres nese ano eran aínda máis baixas, do 71,6% e do 45,5% respectivamente. A realización de probas de cribado tamén diminuíu drasticamente nesta década. Mentres que en 1985 someteuse ao 75% da poboación a unha radiografía de tórax co fin de detectar posibles casos de tuberculose, mentres que en 1999 só pasou por este procedemento o 57%. Os primeiros datos estatísticos sobre a tuberculose MDR foron recollidos en Rusia no ano 1999. Entón, a proporción de novos casos con tuberculose resistente foi de media do 6,7%, variando amplamente entre rexións. Mentres que na rexión de Osetiya do Norte foron o 1,3%, en Ivanovo Oblast esta cifra foi do 47,1%.

A metaanálise realizada por Bassili A et al. 2013 (18), mostra que a taxa de éxito terapéutico agrupado en pacientes con tuberculose MDR foi do 66,4%, sen diferenzas significativas entre o modelo ambulatorio (65,5%) e o hospitalario (66,7%). A taxa de mortalidade agrupada foi do 10,4%, a taxa de fracaso terapéutico foi do 9,5%, e a taxa de abandono do tratamento foi do 14,3%. Ningunha das diferenzas entre os dous modelos foi estatisticamente significativa para ningún dos resultados.

No estudo de validación de probas diagnósticas de Skenders G et al. 2005 (21) avalíase a introdución do ensaio de sonda de liña para mutacións do xen *rpoB* en Letonia para a detección da tuberculose MDR. Os resultados mostran que esta técnica presenta unha sensibilidade do 91% e especificidade do 96% na detección de resistencias á rifampicina, e permite obter os resultados nun prazo de entre 1 e 5 días. Considerando que os métodos convencionais tardan entre 12 e 47 días en mostrar os resultados, esta proba permite unha intervención máis temperá e efectiva.

Skrahina A et al. 2012a (14) realizaron un estudo analítico transversal sobre a incidencia da tuberculose MDR en Minsk (Belarús) entre os anos 2009 e 2010. Constatouse que as taxas da tuberculose MDR eran do 35,3% nos novos pacientes diagnosticados e do 76,5% nos pacientes previamente tratados. A historia previa de tratamento contra a tuberculose foi o factor de risco independente máis importante para desenvolver tuberculose MDR (OR 7,7). Os pacientes menores de 35 anos mostraron un risco dúas veces maior de presentar cepas resistentes en comparación cos maiores de 35 anos (OR 2,0). Non se atoparon asociacións estatisticamente significativas entre a tuberculose MDR e o sexo, o país de nacemento, a educación, o tamaño do fogar, a historia de encarceramento e ter fumado nos últimos 5 anos.

Na revisión sobre a tuberculose MDR e XDR en Europa de Lange C et al. 2014 (20), determinaron que o factor de risco máis importante para desenvolver tuberculose MDR é ter sido tratado contra esta enfermidade previamente durante máis dun mes, especialmente se a terapia non é a óptima ou se a exposición é baixa. O abandono temperá do tratamento parece ser un factor de risco para a recaída, pero non para o desenvolvemento de multirresistencias. O feito de que en moitos países de Europa onde a prevalencia da tuberculose MDR é elevada se

estean observando casos de resistencias en pacientes sen factores de risco ou que nunca foran tratados contra a tuberculose é indicativo de que existe unha transmisión activa da enfermidade.

O estudo de Skrahina A et al. 2012b (24) amosa que a carga de tuberculose MDR en Belarús entre 2010 e 2011 era do 32,3% en novos pacientes e do 75,6% nos previamente tratados. Un historial de tratamento previo contra a tuberculose foi o factor de risco independente máis importante para desenvolver a tuberculose MDR (OR 6,1). Os outros factores de risco atopados foron a infección por VIH (OR 2,2), ser menor de 35 anos (OR 1,4), ter historial penitenciario (OR 1,5), o abuso de alcohol (OR 1,3) e o hábito tabáquico (OR 1,5).

Lönnroth K, et al. 2008 (25) realizaron unha revisión sistemática sobre o alcohol como factor de risco para contraer a tuberculose. Utilizaron como criterio de exposición o consumo de alcohol igual ou superior a 40 g/día ou o diagnóstico clínico dun trastorno por consumo de alcohol. O risco relativo combinado foi de 3,50. Tras a exclusión de pequenos estudos debido a unha sospeita de sesgo de publicación, o risco relativo combinado foi de 2,94. As análises de subgrupos de estudos que controlaron diversos conxuntos de factores de confusión non amosaron resultados significativamente diferentes e non explicaron a heteroxeneidade atopada entre os estudos. O consumo de alcohol moderado non parece estar asociado cun maior risco de desenvolver tuberculose (risco relativo 1,08).

Resultados similares amosa o estudo de casos e controis de Zaridze D et al. 2009 (29). Segundo este artigo, os individuos incluídos na categoría de consumo máis elevado de alcohol (tres ou máis botellas de vodka á semana) tiñan unha taxa de risco de 4,14 para a tuberculose, comparados coa categoría de referencia (consumo sempre inferior a 0,5 botellas por semana).

Di Gennaro F et al. 2017 (30) investigaron cales son os factores sociais que determinan o desenvolvemento de tuberculose MDR e o fracaso terapéutico. Existe unha asociación entre o fracaso terapéutico e o salario baixo (OR non axustado 2,00, OR axustado 1,77, $p < 0,0001$), o baixo nivel de educación (OR non axustado 2,11, OR axustado 1,69, $p < 0,0001$) e o abuso de alcohol (OR non axustado 2,43, OR axustado 2,13, $p < 0,0001$). De xeito similar, atoparon que existe unha asociación entre presentar tuberculose MDR e ter unha renda baixa (OR non axustado 1,67, OR axustado 2,16, $p < 0,0001$) e o abuso de alcohol (OR non axustado 1,88, OR axustado 1,43, $p = 0,06$). O aumento da idade da poboación foi capaz de explicar unha parte consistente da heteroxeneidade atopada.

No estudo analítico transversal de Dubrovina I, et al. 2008 (26), realizóuselles unha proba de VIH e de sensibilidade a antibióticos a pacientes con tuberculose no sector civil e penitenciario na rexión de Donetsk Oblast (Ucráina) entre 2005 e 2006. Móstrase que 307 destes pacientes eran VIH positivos, 379 tiñan tuberculose MDR e 97 estaban coinfectados por ambos. A porcentaxe de casos de tuberculose MDR no sector civil foi do 15,5% en pacientes recentemente diagnosticados e do 41,5% en pacientes previamente tratados. Entre os presos as cifras foron máis elevadas, os pacientes con tuberculose MDR representaron o 21,8% en novos casos e do 52,8% en casos previamente tratados. Estar infectado por VIH estivo significativamente asociado con padecer tuberculose MDR (OR 1,7).

Outro estudo analítico transversal incluído nesta revisión é o de Mansfeld M, et al. 2015 (11), no que analizan as diferencias entre as clínicas de tuberculose e VIH ao longo de Europa utilizando datos de 2013. Observaron que, comparado con Europa Occidental, o tratamento do VIH e a tuberculose en Europa do Leste realizábase con menos frecuencia na mesma localización (47% en Europa do Leste fronte a 100% en Europa Occidental; $P < 0,001$) e era proporcionado con menor frecuencia polos mesmos médicos (41% fronte ao 90%, respectivamente; $P = 0,002$). Porén, en Europa do Leste eran máis frecuentes o cribado regular

para a tuberculose en pacientes infectados por VIH (80% fronte ao 40%; $P = 0,037$) e o tratamento directamente observado (88% fronte ao 20%; $P < 0,001$). A dispoñibilidade reportada de rifabutina e medicamentos antituberculosos de segunda e terceira liña era menor en Europa do Leste, ao igual que a terapia de substitución de opioides (53% fronte ao 100% en Europa Occidental; $P < 0,001$). En Europa do Leste só o 13% dos pacientes diagnosticados de tuberculose aos que previamente se lles diagnosticara de VIH estaban a tratamento con terapia antirretroviral. O 67% destes pacientes comezaron dito tratamento á vez que o da tuberculose, e só no 23% se demostrou a supresión de ARN de VIH no tempo que durou o estudo.

No informe da OMS sobre a tuberculose MDR no mundo do 2010 (16), estiman que en 2008 emerxeron entre 390.000 e 510.000 casos de tuberculose MDR a nivel mundial, aproximadamente o 3,6% do total de novos casos. A nivel subnacional, as proporcións máis altas de tuberculose MDR atopáronse en tres rexións do noroeste da Federación Rusa, con cifras do 23,8-28,3% de tuberculose MDR entre os novos casos de tuberculose. Os pacientes con VIH parecen ter máis risco para contraer tuberculose MDR. Isto pode deberse a que nesta rexión, a transmisión do VIH prodúcese principalmente debido ao uso de drogas inxectables, o que diminúe a adherencia ao tratamento e a falta de acceso aos servizos sanitarios. Ademais, existen máis probabilidades de que este tipo de persoas rematen en ambientes de risco para contraer estas cepas, como os hospitais ou as prisións. Así mesmo, parece que os pacientes con VIH poden desenvolver resistencia a rifampicina debido a súa malabsorción pola súa interacción con outros fármacos.

Keshavjee S et al. 2008 (17) realizaron un estudo observacional en Tomsk Oblast (Rusia) no que avalían como a situación de pobreza dos anos 90 contribuíu á crecente epidemia de tuberculose MDR na rexión. A taxa de notificación de casos de tuberculose en Tomsk Oblast no ano 2000 foi de 90,3 casos por cada 100.000 habitantes no sector civil, cunha taxa de mortalidade de 21,2 por cada 100.000 habitantes. As proporcións de tuberculose MDR entre os novos casos e os previamente tratados foron do 8,5% e 32,2%, respectivamente. No sector penal, a notificación de casos de tuberculose foi de 3.357 por cada 100.000 presos, cunha taxa de mortalidade de 129,9 por cada 100.000. A porcentaxe de tuberculose MDR entre os novos casos e os previamente tratados foron superiores, do 13,1% e 34,9%, respectivamente. En Tomsk Oblast, os pacientes liberados do cárcere con tuberculose activa que foron reportados ás autoridades sanitarias para continuar o tratamento unha vez postos en liberdade foron tan só o 53,9% no ano 1999 e o 58,8% no 2000. En 2003, a porcentaxe de pacientes presos previamente tratados que presentaron tuberculosos MDR era do 85,7%. Neste artigo tamén amosan que a implementación do programa DOTS-Plus (Tratamento Directamente Observado de Curta Duración Plus, polas súas siglas en inglés), que ademais da adopción da DOT (Tratamento Directamente Observado) inclúe melloras no proceso diagnóstico e o manexo da tuberculose MDR, mostra melloras significativas no control desta enfermidade.

No estudo de cohortes retrospectivo de Gelmanova IY et al. 2007 (22) observaron que o abuso de substancias está fortemente asociado coa non adherencia ao tratamento (OR axustado 7,3) e co abandono do mesmo (OR axustado 11,2). Aínda que a non adherencia mostrouse asociada co baixo éxito terapéutico (OR 2,4), non se vinculou coa adquisición de resistencia a múltiples drogas durante o curso do tratamento. Os pacientes que comezaron o tratamento nun ambiente hospitalario ou que foron hospitalizados máis tarde durante este, tiveron un risco substancialmente maior de desenvolver tuberculose MDR que aqueles que foron tratados de forma ambulatoria, cuns HRs (cocientes de risco) do 6,34 para os que iniciaron o tratamento no hospital, e do 6,26 para os hospitalizados posteriormente.

Grenfell P et al. 2013 (15) realizaron unha revisión sobre o manexo dos pacientes coinfectados por VIH e tuberculose. Indican que a tuberculose é a enfermidade activa máis común entre os consumidores de drogas por vía intravenosa infectados por VIH. O tratamento da tuberculose vólvese complexo cando existen outras coinfeccións como o VHC, ou cando existen interaccións medicamentosas, por exemplo coa terapia de substitución de opioides ou ca terapia antirretroviral. Porén, o tratamento para a tuberculose combinado coa terapia de substitución de opioides parece lograr melloras na adherencia terapéutica en diversos contextos. Tamén demostrou ser beneficiosa a colocalización de ambos tratamentos e o enfoque multidisciplinar para o manexo deste tipo de pacientes. O baixo acceso á terapia de substitución de opioides é especialmente preocupante en Europa do Leste, onde máis da metade dos casos de VIH se identifican en usuarios drogodependientes e onde a incidencia de tuberculose MDR é moi alta.

O artigo de Seung KJ et al 2004 (23) céntrase na selección de cepas MDR durante o tratamento da tuberculose. Neste estudo de cohortes retrospectivo sinalan que a presenza de resistencias a medicamentos antes do tratamento está fortemente asociada co fracaso terapéutico. Dos pacientes incluídos no estudo que presentaran cepas resistentes á isoniazida ou á rifampicina previas ao tratamento, pero non a ambas, 17 de 24 casos nos que o tratamento foi ineficaz adquiriran tuberculose MDR, é dicir, o 70,8%. Dos pacientes con cepas pansusceptibles ou só resistentes á estreptomina antes do tratamento, 13 de 31 casos nos que fracasou o tratamento adquiriron tuberculose MDR, o 41,9%.

Outro artigo sobre o manexo dos pacientes coinfectados por tuberculose e VIH é o de Efsen AMW et al 2018 (8). Na avaliación inicial dos 485 pacientes incluídos neste estudo de cohortes prospectivo, 105 (22%) tiñan tuberculose MDR, 130 (27%) tiñan tuberculose pansusceptible e 183 (38%) non tiñan resultados de probas de sensibilidade a antibióticos; os 67 restantes (14%) presentaban patróns de resistencia que non eran MDR e foron excluídos das análises posteriores. Observouse que o tratamento inicial contra a tuberculose só foi o adecuado no 8% dos pacientes con tuberculose MDR, en comparación co 80% naqueles con tuberculose pansusceptible. Aos doce meses, esta cifra só se incrementou ata o 57,3% nos casos MDR. A conversión dos cultivos foi documentada no 43% dos doentes con tuberculose MDR e no 59% dos casos pansusceptibles despois dunha mediana de 3,0 e 2,3 meses, respectivamente. A pesar de que o 77% dos pacientes con tuberculose MDR xa foran diagnosticados previamente de VIH, só o 13% estaban a tratamento con terapia antirretroviral. O 67% dos enfermos iniciaron dita terapia de forma simultánea á da tuberculose, e só no 23% se demostrou a supresión do VIH.

O estudo analítico transversal de Mdivani N, et al. 2008 (27) sobre a tuberculose en Xeorxia mostra que, dos pacientes estudados, ao 93,5% se lle realizou unha proba de susceptibilidade a antibióticos, dos cales o 64,0% presentaban resistencia a un ou máis medicamentos antituberculosos de primeira liña, o 48,3% dos novos casos e o 85,3% dos casos previamente tratados. O 28,1% foron MDR, o 10,5% dos pacientes recentemente diagnosticados e 53,1% dos casos de retratamento. Os factores de risco atopados para desenvolver tuberculose MDR incluíron: ter sido tratado previamente (razón de prevalencia, PR 5,28), o historial de uso de drogas inxectables (PR 1,59) e o sexo feminino (PR 1,36).

Post FA et al. 2013 (12) avalían as características dos pacientes coinfectados por VIH e tuberculose MDR e o resultado do seu tratamento en varios países localizados en Europa do Leste entre os anos 2004 e 2006. Os enfermos incluídos neste estudo de cohortes foron maioritariamente homes novos, moitos deles drogodependientes, con historial penitenciario e coinfectados por VHC. Só se lle realizou unha proba de sensibilidade a antibióticos ao 29,8% dos pacientes. O 84% dos que presentaban tuberculose MDR non foron tratados previamente contra esta enfermidade, o que suxire que a maioría dos casos diagnosticados resultaron da

transmisión destas cepas na comunidade. O uso de tratamentos antituberculosos non estandarizados foi común, e só 14% dos pacientes diagnosticados de tuberculose con previo diagnóstico de VIH foi tratado con terapia antirretroviral. Os pacientes con tuberculose MDR tiñan menos probabilidades de éxito terapéutico en comparación cos que presentaban cepas pansusceptibles (21,8% fronte ao 62,9%), e a mortalidade nos primeiros foi maior (65,5% fronte ao 27,0%).

Autor	Tipo de estudo	Mostra	Resultados
Stuckler D et al. 2008 (7)	Estudo analítico lonxitudinal	Non descrita	Cada aumento porcentual nas taxas de sentença está asociado cun aumento do 0,34% na incidencia da tuberculose. O incremento do 60% nas taxas de sentença nos países de Europa do Leste e Asia Central trala caída da URSS traducíuse nun aumento neto do 20,5% na incidencia da tuberculose. O aumento total na incidencia de tuberculose para o país medio foi do 35,5% durante este período. O incremento dos encarceramentos pode explicar aproximadamente o 60% do aumento da incidencia de tuberculose nos países de Europa do Leste, e mostrou ter tamén un efecto significativo na prevalencia da tuberculose MDR entre os casos non tratados previamente (OR 6,93)
Dolan K et al 2016 (9)	Metaanálise		O 2,8% dos presos do mundo teñen tuberculose activa. A incidencia é 23 veces maior na poboación reclusa en comparación coa civil, principalmente pola súa relación coas drogas, coa pobreza e polas aglomeracións, e non tanto pola transmisión dentro da prisión. A prevalencia de tuberculose MDR tamén é maior. As rexións con maior prevalencia de tuberculose nos cárceres son o leste e sur de África, o leste e centro de África, e Europa do Leste e Asia Central. Son poucos os pacientes presos que finalizan a antibioterapia contra a tuberculose e os que reciben un tratamento adecuado contra esta enfermidade e o VIH.
Altice FL et al. 2016 (10)	Revisión		Os países de Europa do Leste e Asia Central que conformaron a Unión Soviética son a única rexión do mundo na que a incidencia de tuberculose e VIH continúa en aumento. A súa principal vía de transmisión é o uso de drogas inxectables. Nos cárceres, a transmisión da tuberculose é moi elevada pola masificación, o elevado número de individuos de risco, a mala ventilación e as malas políticas de control. O 6% dos casos incidentes de tuberculose e o 75% dos casos en xente que se inxecta drogas nesta rexión son debidos ao encarceramento.

			Coa caída da URSS reduciuse o subministro de antibióticos. En Belarús, a tuberculose MDR representa o 35,3% dos novos casos de tuberculose e un 76,5% dos casos previamente tratados.
Acosta CD et al. 2014 (13)	Revisión		En Europa do Leste e Asia Central é onde e atopan as taxas máis elevadas de tuberculose MDR e XDR do mundo, o 25% da carga mundial. A taxa de éxito terapéutico en pacientes con tuberculose MDR caeu dun 72,5% a un 66,1% entre 2005 e 2012 nos novos casos, e dun 50% a un 46% nos previamente tratados. Principais factores de risco: o tratamento inadecuado e a súa descontinuidade, a falta de detección precoz de resistencias a antibióticos, as elevadas taxas de encarceramento e a coinfección por VIH.
Shilova MV et al. 2001 (19)	Estudio descriptivo lonxitudinal		A incidencia da tuberculose en Rusia presentou incremento do 11,5% anual de media entre 1991 e 1999, e as taxas de éxito terapéutico descendieron drasticamente. En 1999, a incidencia de tuberculose en presos era 40 veces maior que na poboación xeral, e a mortalidade pola enfermidade era 100 veces maior. En 1980, a porcentaxe de casos de tuberculose con conversión bacteriolóxica despois de 18 meses foi do 90% e os casos con peche de cavidades pulmonares foron o 80%. En 1998, estas cifras eran do 72,9% e o 61,8% respectivamente, mentres que nos cárceres nese ano eran aínda máis baixas, do 71,6% e do 45,5% respectivamente. Realación de radiografía de tórax á poboación como cribado: En 1985 ao 75% da poboación, en 1999 ao 57%. En 1999, a proporción de novos casos con tuberculose resistente foi do 6,7%, variando amplamente entre rexións. Mentres que en Osetiya do Norte a proporción foi do 1,3%, en Ivanovo Oblast esta foi do 47,1%.
Bassili A et al. 2013 (18)	Metaanálise		A taxa de éxito do tratamento agrupado dos pacientes con tuberculose MDR foi do 66,4%, sen diferenzas estatísticas entre o modelo ambulatorio (65,5%) e o hospitalario (66,7%). Taxa de mortalidade agrupada: 10,4%.

			Taxa de fracaso terapéutico: 9,5%. Taxa de abandono do tratamento: 14,3%. Non houbo diferenzas significativas entre os modelos.
Skenders G et al. 2005 (21)	Estudo de validación de probas diagnósticas	N=243	O ensaio de sonda de liña para mutacións do xen <i>rpoB</i> mostrou unha sensibilidade do 91% e especificidade do 96% na detección de resistencias á rifampicina nun prazo de entre 1 e 5 días.
Skrahina A et al. 2012a (14)	Estudo analítico transversal	N=224	Entre 2009 e 2010, as taxas de tuberculose MDR foron do 35,3% nos novos pacientes diagnosticados e do 76,5% nos previamente tratados. Factores de risco independentes para desenvolver tuberculose MDR: a historia previa de tratamento (OR 7,7) e ser menor de 35 anos (OR 2,0). Non se atoparon asociacións estatisticamente significativas co sexo, o país de nacemento, a educación, o tamaño do fogar, a historia de encarceramento e ter fumado nos últimos 5 anos.
Lange C et al 2014 (20)	Revisión		O factor de risco máis importante para desenvolver tuberculose MDR é o tratamento previo contra a tuberculose durante máis dun mes (máis se este é subóptimo ou a exposición é baixa). O abandono temperá do tratamento é un factor de risco para a recaída pero non para o desenvolvemento de multirresistencias. É indicativo da existencia de transmisión activa que en moitos países de Europa con alta prevalencia da tuberculose MDR se estean observando casos de resistencias en pacientes sen factores de risco ou que non foran tratados previamente.
Skrahina A et al. 2012b (24)	Estudo analítico transversal	N = 1344	Entre 2010 e 2011, o 32,3% dos novos pacientes e o 75,6% dos previamente tratados presentaban tuberculose MDR, respectivamente. Factores de risco independentes para a tuberculose MDR: o tratamento previo contra a tuberculose (OR 6,1), a coinfección por VIH (OR 2,2), ser menor de 35 anos (OR 1,4), o historial de encarceramento (OR 1,5), o abuso de alcohol (OR 1,3) e o hábito tabáquico (OR 1,5).
Lönnroth K, et al. 2008	Revisión sistemática		O risco relativo combinado de desenvolver tuberculose en pacientes cun consumo de alcohol igual ou superior a 40 g/día ou con diagnóstico clínico dun trastorno por consumo de alcohol foi de

(25)			3,50. Tras a exclusión de varios estudos con sospeita de sesgo de publicación, o risco relativo combinado foi de 2,94. Non se logrou explicar a heteroxeneidade atopada entre os estudos. O consumo de alcohol moderado non parece estar asociado cun maior risco de desenvolver tuberculose (risco relativo: 1,08)
Zaridze D, et al. 2009 (29)	Estudo de casos e controis	N=335	Os individuos na categoría de consumo máis alto de alcohol (tres ou máis botellas de vodka por semana) tiñan un risco 4,14 veces maior de contraer tuberculose que os da categoría de referencia (consumo sempre inferior a 0,5 botellas por semana)
Di Gennaro F et al. 2017 (30)	Revisión		Atoparon unha asociación entre o fracaso terapéutico e o salario baixo (OR non axustado 2,00, OR axustado 1,77, $p < 0,0001$), o baixo nivel de educación (OR non axustado 2,11, OR axustado 1,69, $p < 0,0001$) e o abuso de alcohol (OR non axustado 2,43, OR axustado 2,13, $p < 0,0001$). Tamén observaron unha relación entre presentar tuberculose MDR e ter un baixo salario (OR non axustado 1,67, OR axustado 2,16, $p < 0,0001$) e o abuso de alcohol (OR non axustado 1,88, OR axustado 1,43, $p = 0,06$).
Dubrovina I, et al. 2008 (26)	Estudo analítico transversal	N=1496	Dos pacientes testados, 307 foron VIH positivos, 379 tiñan tuberculose MDR e 97 estaban coinfectados por ambas. A porcentaxe de casos de tuberculose MDR no sector civil foi do 15,5% en pacientes recentemente diagnosticados e do 41,5% en pacientes previamente tratados. Entre os presos foron do 21,8% e do 52,8% respectivamente. Atoparon unha asociación entre estar infectado por VIH e padecer tuberculose MDR (OR 1,7).
Mansfeld M, et al. 2015 (11)	Estudo analítico transversal	N = 38	Comparado con Europa Occidental, o tratamento do VIH e a tuberculose en Europa do Leste realizábase con menos frecuencia na mesma localización (47% en Europa do Leste fronte a 100% en Europa Occidental; $P < 0,001$) e era menos común que fora proporcionado polos mesmos médicos (41% fronte a 90%, respectivamente; $P = 0,002$). En Europa do Leste era máis habitual o cribado regular para a tuberculose en pacientes infectados por VIH (80% fronte ao 40%; $P = 0,037$) e o tratamento directamente observado (88% fronte ao

			20%; $P < 0,001$). A dispoñibilidade de rifabutina e medicamentos antituberculosos de segunda e terceira liña era menor en Europa do Leste. O mesmo sucedía coa terapia de substitución de opioides (53% fronte ao 100%, respectivamente; $P < 0,001$). En Europa do Leste só o 13% dos pacientes diagnosticados de tuberculose aos que previamente se lles diagnosticara de VIH estaban a tratamento con terapia antirretroviral. O 67% destes pacientes comezaron dito tratamento á vez que o da tuberculose, e só no 23% se demostrou a supresión de ARN de VIH no tempo que durou o estudo.
OMS, 2010 (16)	Estudo descritivo transversal		En 2008 emerxeron entre 390.000 e 510.000 casos de tuberculose MDR no mundo. O 3,6% dos novos casos de tuberculose a nivel mundial foron MDR. As proporcións máis altas atopáronse en tres rexións do noroeste da Federación Rusa, representando o 23,8-28,3% dos novos casos de tuberculose. Os pacientes con VIH teñen máis risco para contraer tuberculose MDR, seguramente pola súa relación co consumo de drogas inxectables, o que diminúe a adherencia ao tratamento e a falta de acceso a servizos sanitarios, e porque existen máis probabilidades de que rematen en ambientes de risco como os hospitais ou as prisións. Os pacientes con VIH poden desenvolver resistencia á rifampicina debido a súa malabsorción por interacción con outros fármacos.
Keshavjee S et al. 2008 (17)	Estudo descritivo lonxitudinal		A taxa de notificación de casos de tuberculose en Tomsk Oblast no ano 2.000 foi de 90,3 casos por cada 100.000 habitantes no sector civil, cunha taxa de mortalidade de 21,2 por cada 100.000 habitantes. As proporcións de tuberculose MDR entre os novos casos e os previamente tratados foron do 8,5% e 32,2%, respectivamente. No sector penal, a notificación de casos de tuberculose foi de 3.357 por cada 100.000 presos, cunha taxa de mortalidade de 129,9 por cada 100.000. As proporcións de tuberculose MDR entre os novos casos e os previamente tratados foron do 13,1% e 34,9%, respectivamente. En Tomsk Oblast, os pacientes liberados do cárcere con tuberculose activa reportados ás autoridades sanitarias para continuar o tratamento foron tan só o 53,9% no ano 1999 e o 58,8% no 2000. En 2003, a porcentaxe de pacientes presos previamente tratados que presentaron tuberculosos MDR era do 85,7%.

			A implementación do programa DOTS-Plus mostrou melloras significativas no control da tuberculose.
Gelmanov a IY et al. 2007 (22)	Estudo de cohortes retrospectivo	N = 444	O abuso de substancias estivo fortemente asociado coa non adherencia ao tratamento (OR axustado 7,3) e co abandono do mesmo (OR axustado 11,2). A non adherencia mostrouse vinculada co fracaso terapéutico (OR 2,4), pero non se asociou coa adquisición de resistencia a múltiples drogas. Os pacientes que comezaron o tratamento nun ambiente hospitalario ou que foron hospitalizados durante este, tiveron un maior risco de desenvolver tuberculose MDR que aqueles que foron tratados como pacientes externos (HR 6,34 e 6,26 respectivamente).
Grenfell P et al. 2013 (15)	Revisión		A tuberculose é a enfermidade activa máis común entre os consumidores de drogas por vía intravenosa infectados por VIH. O seu tratamento é complexo cando existen outras coinfeccións como o VHC, ou pola existencia de interaccións coa terapia de substitución de opioides ou a terapia antirretroviral. O uso destas terapias, a colocación dos tratamentos e o enfoque multidisciplinar ao tratar a este tipo de pacientes mostraron ser beneficiosos para o seu resultado. O baixo acceso á terapia de substitución de opioides é preocupante en Europa do Leste, onde máis da metade dos casos de VIH se identifican en usuarios drogodependientes e onde a incidencia de tuberculose MDR é moi alta.
Seung KJ et al. 2004 (23)	Estudo de cohortes retrospectivo	N = 73	A resistencia a medicamentos antes do tratamento está fortemente asociada co fracaso terapéutico. O uso de fármacos de primeira liña en pacientes con cepas resistentes a un só antibiótico previo ao tratamento contribúe á selección de cepas multirresistentes. Dos pacientes que tiñan cepas con resistencia á isoniazida ou á rifampicina, pero non a ambas, o 70,8% dos pacientes nos que fracasou o tratamento adquiriron tuberculose MDR. Nos pacientes con cepas pansusceptibles ou só resistentes á estreptomina antes do tratamento, o 41,9% dos pacientes nos que fracasou o tratamento adquiriron tuberculose MDR.

Efsen AMW et al. 2018 (8)	Estudo de cohortes prospectivo	N = 485	O tratamento inicial contra a tuberculose foi o adecuado no 80% nos pacientes con cepas pansusceptibles, e no 8% dos pacientes con tuberculose MDR. Esta ultima cifra incrementouse ata o 57,3% pasados 12 meses. A conversión dos cultivos foi documentada no 43% dos pacientes con tuberculose MDR e no 59% dos pacientes con tuberculose pansusceptible despois dunha mediana de 3,0 e 2,3 meses, respectivamente. A pesar de que o 77% dos pacientes con tuberculose MDR xa foran diagnosticados de VIH, só o 13% estaban a tratamento con terapia antirretroviral. Ao iniciar o tratamento antituberculoso, o 67% dos pacientes iniciaron tamén dita terapia. Só no 23% dos doentes se demostrou supresión do VIH.
Mdivani N, et al. 2008 (27)	Estudo analítico transversal	N = 1.422	Ao 93,5% dos enfermos se lle realizou unha proba de susceptibilidade a antibióticos. O 64,0% presentaban resistencia a un ou máis medicamentos antituberculosos de primeira liña, o 48,3% dos novos casos e o 85,3% dos casos previamente tratados. O 28,1% foron MDR, o 10,5% dos pacientes recentemente diagnosticados e 53,1% dos casos de retratamento. Os factores de risco para desenvolver tuberculose MDR incluían: ter sido tratado previamente (PR 5,28) a historia de uso de drogas inxectables (PR 1,59) e o sexo feminino (PR 1,36).
Post FA et al. 2013 (12)	Estudo de cohortes retrospectivo	N = 144	Os pacientes con VIH e tuberculose MDR eran maioritariamente homes novos, moitos deles drogodependentes, con historial penal e coinfectados por VHC. Ao 29,8% dos pacientes se lles realizou unha proba de sensibilidade antibiótica. O 84% dos que presentaban tuberculose MDR non foron tratados previamente contra esta enfermidade. O uso de tratamentos antituberculosos non estandarizados foi común, e só 14% dos pacientes diagnosticados de tuberculose con previo diagnóstico de VIH foi tratado con terapia antirretroviral. Os pacientes con tuberculose MDR tiñan menos probabilidades de éxito terapéutico en comparación cos que presentaban cepas pansusceptibles (21,8% fronte ao 62,9%), e a mortalidade nos primeiros foi maior (65,5% fronte ao 27,0%).

DISCUSIÓN

A continuación trataremos o contexto histórico da URSS, centrándonos nos cambios socio-sanitarios que sucederon á súa desintegración. Posteriormente analizaremos os diferentes factores que contribuíron ao aumento da prevalencia de tuberculose MDR na rexión.

Contexto histórico

A URSS nace en 1917 tras a Revolución de Outubro, e disólvese en 1991, provocando unha importante crise económica con importantes consecuencias na calidade de vida da poboación (31).

Xa a partir dos anos 70, o sistema económico soviético comeza a debilitarse, situación que se agrava na década dos 80. En 1991, o sistema político colapsa, caendo o modelo socialista e producíndose a brusca desintegración do imperio soviético. Este divídese en 15 novos Estados sen ningunha experiencia en xestión económica, que teñen que facer fronte a graves crises económicas e problemas étnicos internos, moitos dos cales rematan en conflitos armados (31).

Nos anos seguintes á desintegración da URSS, prodúcese unha drástica caída no poder adquisitivo da poboación e un aumento da desigualdade social. Coa liberalización do mercado e a privatización da propiedade estatal, unha minoría formada polos altos cargos socialistas enriquecése significativamente, mentres o 90% da poboación vive en condicións de pobreza. A renda media per cápita, que mostrara un incremento sostido nos anos anteriores, descende bruscamente, reducíndose entre un 30 e un 50% entre 1991 e 1993 na maior parte do territorio (31,32). A inxestión promedio de proteínas mostra unha tendencia paralela, diminuindo tamén drasticamente nos mesmos anos, reflectindo un deterioro na calidade nutricional da dieta da poboación (32).

Adicionalmente, a principios dos anos 90 rexístranse un aumento no consumo de alcohol e nas mortes relacionadas con este. En 1993, en Rusia, a mortalidade por consumo de alcohol increméntase nun 227%, o síndrome de dependencia ao alcohol nun 117%, e a incidencia de enfermidades infecciosas frecuentemente asociadas á súa inxestión e a ambientes insalubres aumentan tamén significativamente. Así mesmo, acrecentáronse a criminalidade e as mortes violentas (32). Estes datos son evidencia do marcado deterioro das condicións económicas e o benestar da sociedade post-soviética.

Ata os anos 70, o sistema sanitario soviético proporcionaba servizos de saúde consistentes e uniformes en todas as rexións. Caracterizábase por estar altamente centralizado e estar baseado na medicina especializada. Así, existía unha ampla rede de centros médicos que prestaban servizos gratuítos (aínda que moitas veces efectuábanse pagos informais por parte dos pacientes, que se volveron rutineiros a partir dos anos 90) a toda a poboación, incluído nas zonas rurais. Ata a década dos 60 fixéronse grandes progresos na redución da mortalidade, gracias en gran medida á prevención das enfermidades infecciosas (33). O sistema sanitario estaba moi enfocado na medicina preventiva e no control de infeccións, aplicándose plans estritos e preestablecidos ante o menor brote epidemiolóxico, levándose a cabo campañas masivas de vacinación, etc. A partir da década dos 70, os esforzos do goberno céntranse na reconstrución do poder militar, pasando a destinarse unha menor proporción do presuposto estatal aos servizos sanitarios. É aquí cando comeza o deterioro da sanidade pública, o que se reflicta en problemas no subministro de vacinas, medicamentos, etc. (34)

A severa crise económica que sucede á caída da URSS deixa todas as novas repúblicas nunha extremadamente difícil situación financeira. Os esforzos por estabilizar a economía traen consigo unha redución dos presupostos estatais, entre eles os destinados á sanidade pública e á

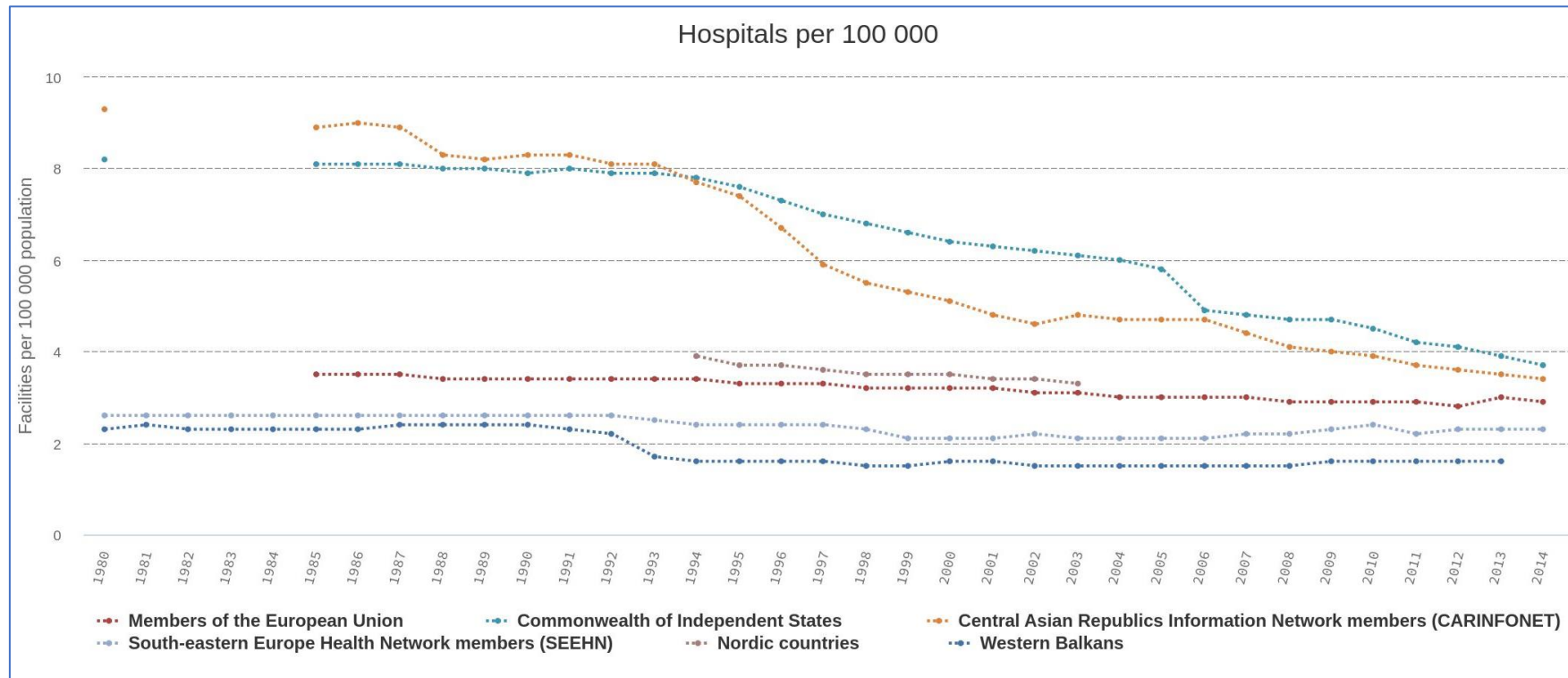
seguridade social (33). Prodúcese entón o colapso do sistema sanitario, altamente centralizado. Diminúen o número de médicos e de hospitais, afectando especialmente ás zonas rurais. O número de hospitais por cada 100.000 habitantes, que era moi elevado en toda a rexión en comparación co resto de Europa, cae drasticamente nos 90, reducíndose entre un 25 e un 50% en 10 anos (33, 35).

Na década dos 90 tamén se desarticula a rede de distribución de medicamentos e vacinas, a maioría importados dende o leste de Alemaña e Checoslovaquia, producíndose importantes problemas de abastecemento e o seu encarecemento (33, 34). Na maioría dos novos Estados iníciase un proceso de privatización parcial ou total do sistema sanitario (33, 38). Boa parte da poboación pasa a ter problemas para buscar atención médica e mercar tratamentos receitaados. Todo este contexto de crise económica e colapso do sistema sanitario ten importantes consecuencias na saúde da poboación. Un claro indicativo disto é a caída da esperanza de vida. En Rusia, para os homes, este indicador descende dos 64,9 aos 57,3 anos entre 1987 e 1994. Aumenta tamén a prevalencia e a mortalidade por moitas enfermidades infecciosas como a difteria, a tuberculose ou o VIH (38).

A tuberculose é unha enfermidade moi ligada á pobreza e ao que esta ocasiona: ao amontoamento, ao aumento no consumo de drogas e alcoholismo, á maior dificultade para o acceso aos servizos sanitarios, etc. Isto, sumado ás interrupcións dos sistemas de monitorización e tratamento da tuberculose que se producen co deterioro do sistema sanitario, tradúcese nun aumento dos casos e de mortalidade por dita enfermidade na rexión (17). Así, despois de varias décadas de declive, a incidencia da tuberculose incrementábase nos países que conformaban a URSS aproximadamente de 40 casos por cada 100.000 habitantes en 1990 a 85 casos por cada 100.000 habitantes en 2004 (7). En Rusia por exemplo, a taxa de notificacións de novos casos de tuberculose incrementouse anualmente nun 7,5% entre 1991 e 1999, e a taxa de mortalidade nun 11% por ano (19).

No período posterior á caída da URSS obsérvase tamén un drástico acrecentamento na incidencia da tuberculose MDR, estando esta tamén ligada á situación socio-económica da poboación naquel momento e aos determinantes políticos que afectaron ao acceso e a adherencia ao tratamento óptimo. O incremento foi tan pronunciado que en 2005, de media na rexión, os casos de tuberculose MDR representaban o 25% dos casos previamente tratados (7). A continuación analizarase cales son os factores derivados deste proceso que explican o aumento da tuberculose MDR na rexión.

Figura 5. Adaptada da OMS (35) sobre a taxa de hospitais por cada 100.000 habitantes.



Nota: A Commonwealth of Independent States (azul no gráfico) é unha organización intergubernamental rexional en Eurasia, formada tras a disolución da Unión Soviética en 1991, que inclúe os seguintes países: Rusia, Ucraína, Belarús, Uzbekistán, Kazajistán, Tayikistán, Kirguistán, Armenia, Azerbaiyán, Moldavia (36). Son membros da Central Asian Republics Information Network (laranja no gráfico): Kazajistán, Uzbekistán, Turkmenistán, Tayikistán, Kirguistán; todos eles antigos membros da URSS (37).

Factores de risco para o desenvolvemento tuberculose MDR

A continuación desenvolveremos as principais causas atopadas na bibliografía relacionadas cos cambios socio-sanitarios que ocorreron co colapso da URSS, que provocaron o incremento na prevalencia da tuberculose MDR nese territorio.

- **Tratamento previo contra a tuberculose.**

Moitos autores (14, 20, 24, 27) coinciden en que o factor de risco máis importante para o desenvolvemento de tuberculose MDR é o tratamento previo contra esta enfermidade durante máis dun mes, cunha OR de 6,1 segundo o estudo Skrahina A et al 2012b (24), de 7,4 de acordo co traballo de Skrahina A 2012a (14), e cunha PR do 5,28 segundo o informe de Mdivani N et al. 2008 (27).

En diversas publicacións obsérvase que a porcentaxe de casos de tuberculose MDR é significativamente maior en pacientes previamente tratados contra a tuberculose que nos novos casos diagnosticados. Un exemplo disto é o que amosa o estudo de Skrahina A et al 2012a(14) levado a cabo en Minsk (Belarús), onde entre os casos diagnosticados de tuberculose entre novembro de 2009 e decembro de 2010, a porcentaxe de casos de tuberculose MDR alcanzou o 61% nos doentes sometidos previamente a tratamento, fronte ao 35% nos novos diagnósticos de tuberculose. A mesma autora obtivo datos semellantes noutro estudo realizado recadando datos a nivel estatal entre os anos 2010 e 2011, no que se mostra que en Belarús o 32,3% dos novos pacientes e o 75,6% dos previamente tratados presentaban tuberculose MDR (24). Outro exemplo é o da rexión de Donetsk Oblast (Ucráina), onde nunha investigación realizada con pacientes con tuberculose diagnosticados entre 2005 e 2006, observouse que os casos de tuberculose MDR foron do 41,5% nos pacientes que xa foran tratados con anterioridade e do 15,5% nos novos casos (26). En Xeorxia, dos pacientes con tuberculose estudados entre 2001 e 2004, presentaron cepas de tuberculose resistentes a un ou máis antibióticos de primeira liña o 48,3% dos novos casos e o 85,3% dos previamente tratados, e foron MDR o 10,5% e o 53,1% respectivamente (30).

Son tamén varios os artigos revisados que demostran que coa disolución da URSS se produciu un descenso na taxa de éxito terapéutico da tuberculose nos países que a conformaban. Por exemplo, na Federación Rusa en 1980, a porcentaxe de casos de tuberculose con conversión bacteriolóxica aos 18 meses era do 90%, mentres que para 1998 esta cifra descendeu ao 73%, rexistrándose o peche de cavidades pulmonares en tan só o 62% dos pacientes. No contexto da poboación presa nese ano, os datos foron aínda máis desfavorables: do 71% para a conversión bacteriolóxica e só do 46% para o peche de cavidades pulmonares (19). O mesmo se observa noutro estudo realizado en Tomsk Oblast (Rusia), onde a taxa de éxito terapéutico caeu do 90% en 1995 ao 72% no ano 2000 (22). Esta tendencia mantívose tamén na década posterior. Segundo o estudo de Acosta CD et al. 2014 (13), a taxa de éxito terapéutico en pacientes de Europa do Leste e Asia Central con tuberculose MDR descendeu entre 2005 e 2012 do 72,5% ao 66,1% nos novos casos diagnosticados, e do 50% ao 46% nos que foran previamente tratados.

Estes datos suxiren que os procedementos establecidos para declarar o éxito terapéutico en pacientes con tuberculose poden ser insuficientes, posiblemente debido a diagnósticos ou tratamentos incorrectos iniciais, á escasa monitorización dos resultados da antibioterapia, á falta de seguimento dos pacientes tratados de xeito ambulatorio, ou á reinfeccións por cepas MDR na súa estancia no hospital (14, 24). A continuación desenvolvemos ditas causas detalladamente:

- O **retraso no diagnóstico** das enfermidades é un factor decisivo para a súa evolución. Na nosa revisión puidemos constatar este feito cos estudos da bibliografía consultada (13,19, 21, 23, 24). O deterioro do sistema sanitario tras a desintegración da Unión Soviética tivo un impacto significativo na capacidade diagnóstica da tuberculose. Anteriormente a súa disolución, os pacientes con sospeita de tuberculose eran sometidos a unha serie de probas diagnósticas e de cribado que incluían radiografías de tórax, tests de sensibilidade a antibióticos e cultivos de esputo con observación a microscopio (17). No entanto, a partir da década dos 90, moitos destes procedementos deixaron de efectuarse, xeneralizándose a escaseza de redes de laboratorios especializados no diagnóstico de tuberculose e de tests rápidos de sensibilidade. Como consecuencia, nas décadas posteriores a detección de pacientes infectados por cepas resistentes a antibióticos sufriu importantes retrasos, o que impediu o uso dunha antibioterapia axeitada dende o inicio e contribuíu á súa transmisión entre a poboación (13,19, 21, 23, 24).

No artigo de Post FA et al. 2013 (12) amósase que, dos pacientes diagnosticados tanto de VIH como de tuberculose nos países de Europa do Leste entre 2004 e 2006, só ao 29,8% se lle practicou unha proba de sensibilidade a antibióticos. Segundo o estudo de Acosta CD et al. 2014 (13), entre 2011 e 2014, a pesar da alta proporción de casos MDR, só 7 dos 10 países incluídos no estudo que conformaban a URSS realizaban tests de sensibilidade a antibióticos de primeira liña a máis do 95% dos casos confirmados de tuberculose, mentres que en Ucraína, Moldova e Acerbaijan se lle facían estes tests a menos do 80% dos pacientes diagnosticados. Entre eses anos, só Armenia, Xeorxia e Letonia realizaban tests de sensibilidade a antibióticos de segunda liña a máis do 95% dos pacientes (4).

Un estudo levado a cabo en Letonia no ano 2005 subliña a necesidade de priorizar a substitución dos métodos diagnósticos tradicionais por outros máis rápidos en países con elevadas taxas de tuberculose MDR. Nese ano nos países desta rexión seguíanse a utilizar tests de susceptibilidade a antibióticos en medio sólido, que son máis económicos pero presentan tempos de resposta de entre 3 e 4 meses. Propoñen que no seu lugar debería introducirse o ensaio de sonda de liña para mutacións do xen *rpoB* que, acorde cos resultados do estudo, permite detectar a tuberculose resistente a un ou varios antibióticos cunha sensibilidade do 91% e especificidade do 96% nun prazo de entre 1 e 5 días, facilitando a intervención temperá e efectiva (9).

Outra observación achada da bibliografía (11, 8) é a escasa aplicación de probas de susceptibilidade a antibióticos nos pacientes que ademais están coinfectados polo VIH. Esta situación resulta especialmente preocupante tendo en conta que esta condición constitúe un factor de risco recoñecido para contraer tuberculose MDR, aspecto que analizaremos con máis detalle posteriormente. Por exemplo, nun artigo (11) que compara o manexo dos pacientes coinfectados por tuberculose e VIH en Europa Oriental e Occidental con datos recollidos no ano 2013, amósase que os test rápidos para o diagnóstico de tuberculose só se atoparon dispoñibles no 53% das clínicas de tuberculose de Europa do Leste incluídas no estudo, fronte ao 73% nas de Europa Occidental. Ademais, o estudo de Efsen AMW et al. 2018 (8), que aborda o manexo de pacientes coinfectados con tuberculose MDR e VIH en Europa do Leste entre os 2011 e 2013, revela que ao 38% dos pacientes estudados non se lles realizara un antibiograma tralo diagnóstico, evidenciando unha preocupante deficiencia no seu manexo.

Os datos máis recentes da OMS amosan que a situación segue sendo preocupante. En 2022, só se realizaron probas de sensibilidade rápidas no momento do diagnóstico a máis do 95% dos pacientes en 6 dos 15 países que conformaban a URSS. Ademais, en 7 deles, este dato non chegou sequer ao 90% (39). As melloras nos sistemas de detección de resistencias a antibióticos seguen sendo necesarias para posibilitar o axuste do tratamento de xeito precoz e reducir a fiestra de transmisión das cepas multirresistentes na comunidade.

- **Réxime de tratamento inadecuado:** Coa caída da URSS, a crise e os esforzos dos gobernos dos novos países independentes para manter as súas economías resultaron nunha drástica redución na inversión en saúde pública. Foi por isto que, a partir dos anos 90, houbo un importante desabastecemento de antibióticos. Así, os pacientes con tuberculose comezaron a ser tratados con doses insuficientes, réximes terapéuticos máis curtos dos necesarios e con frecuentes interrupcións, sen dispor de todos os medicamentos precisos para unha terapia óptima. Este manexo inadecuado compromete o éxito terapéutico e incrementa substancialmente o risco de desenvolver cepas multirresistentes (8, 12-14, 17, 24).

A falta de subministrados afectou especialmente aos antibióticos de segunda e terceira liña, cruciais para o tratamento de pacientes con cepas de tuberculose xa resistentes. No artigo de Mansfeld M, et al. 2015 (11) obsérvase que en 2013 existían importantes diferencias no abastecemento de antibióticos entre Europa Oriental e Occidental. Por exemplo, a rifambutina, fármaco usado contra tuberculose MDR e no tratamento e profilaxe da tuberculose en pacientes coinfectados por VIH, atopouse dispoñible no 95% dos centros do Oeste europeo, mentres que só o 18% dos centros de Europa do Leste reportaron dispoñibilidade ilimitada, o 59% acceso limitado e o 24% documentaron non ter acceso a dito fármaco. A dispoñibilidade doutros antibióticos de segunda e terceira liña como o moxifloxacino, o levofloxacino, o linezolid e a claritromicina, tamén foi menor en Europa do Leste. É posible que estas cifras sexan peores do que se mostra no estudo, posto que os datos foron recollidos só en zonas urbanas, probablemente o subministro no rural sexa aínda menor.

O traballo de Efsen AMW et al. 2018 (8), realizado entre 2011 e 2013, amosa o pobre manexo dos pacientes coinfectados por VIH e tuberculose MDR en Europa do Leste, tamén debido á falta de antibióticos necesarios. Só o 8% dos pacientes con tuberculose MDR recibiron un tratamento inicial adecuado, fronte ao 80% naqueles con tuberculose sensible a fármacos. Ademais, a porcentaxe de pacientes con tratamento de segunda liña só se incrementou ata o 57,3% pasados 12 meses. Debido ao desabastecemento principalmente de fármacos de segunda liña, nesta rexión continuouse optando por tratamentos empíricos con antibióticos de primeira liña. Explican que esta práctica ocorría a pesar das recomendacións da OMS do uso empírico de tratamentos de segunda liña en zonas de alta prevalencia de tuberculose MDR, posto que a selección de cepas resistentes a antibióticos é máis probable durante o inicio do tratamento, cando a carga bacteriana é elevada. Aínda así, menos do 5% dos pacientes incluídos neste estudo con tuberculose pansusceptible recibiron tratamento empírico de segunda liña.

A investigación realizada por Post FA et al 2013 (12) con pacientes diagnosticados de tuberculose entre 2004 e 2006 e tamén infectados polo VIH revela resultados semellantes. Apenas o 70% dos pacientes infectados por cepas sensibles a antibióticos incluídos no estudo iniciou unha pauta de primeira liña completa con rifampicina, isoniacida e pirazinamida. Así mesmo, outro estudo realizado en 2012 describe a

escaseza de antibióticos e o uso de pautas incompletas de tratamento en Europa do Leste e Asia Central (13).

Tiñamos a sospeita despois de analizar os estudos da revisión, de que este factor tiña consecuencias no desenvolvemento de multiresistencias. Analizando a bibliografía puidemos comprobalo xa que moitas das investigacións coincidían con este feito. Keshavjee S et al. 2008 (17) buscaron avaliar o impacto do uso de terapias de curso curto estandarizadas contra a tuberculose, independentemente dos resultados das probas de susceptibilidade, no seu resultado e no desenvolvemento de resistencias. Para iso realizaron un estudo descritivo lonxitudinal con casos de tuberculose rexistrados entre 1996 e o 2000 na rexión de Tomsk Oblast (Rusia). Alí, a pesar de que se realizaban probas de sensibilidade a antibióticos a todos os pacientes diagnosticados de tuberculose, o importante desabastecemento de fármacos de segunda liña obrigaba o uso do tratamento estándar independentemente dos resultados de resistencia. A publicación amosa que aproximadamente o 30% dos pacientes nunca antes tratados mostraban resistencia a algún antibiótico e que o 70,8% dos pacientes estudados con resistencia previa a isoniazida ou rifampicina (pero non a ambas) adquiriron tuberculose MDR despois do tratamento. Esta cifra probablemente estea subestimada xa que non se realizaban probas de sensibilidade para certos antibióticos, como a pirazinamida, a pesar de ser administrada a todos os novos pacientes con tuberculose, impedindo así a estimación de novas resistencias a este fármaco. Seung KJ et al 2004 (23) tamén sinalan que a presenza de resistencias á antibióticos antes de comezar o tratamento está fortemente asociada co fracaso terapéutico e o desenvolvemento de MDR. Dos pacientes incluídos neste estudo de cohortes que presentaban cepas resistentes á isoniazida ou á rifampicina previas ao tratamento (non a ambas), comprobaron que no 70,8% dos casos nos que este fora ineficaz, os pacientes adquiriran tuberculose MDR. Esta cifra foi do 41,9% naqueles pacientes con fracaso terapéutico que presentaran cepas de tuberculose pansusceptibles ou só resistentes á estreptomina anteriormente á terapia. Estes dous artigos demostran que o tratamento con fármacos de primeira liña de curso curto en pacientes con resistencia a un só antibiótico antes de comezar a antibioterapia favorece a selección de cepas multirresistentes.

- **Falta de adherencia ao tratamento:** As características do tratamento e as condicións dos pacientes exercen unha influencia significativa na súa adhesión ao mesmo. O tratamento da tuberculose é complexo e de longa duración, sendo de 6 meses se é sensible a antibióticos e de entre 18 e 24 meses no caso da tuberculose MDR (19, 25, 30, 41). É por isto que este pode resultar particularmente desafiante para pacientes con problemas de drogadicción, alcoholismo ou persoas sen fogar, grupos todos eles con maior risco de desenvolver tuberculose, especialmente nesta rexión do mundo (16, 19, 30, 41, 42). Varias das publicacións revisadas relacionan a falta de adherencia co fracaso terapéutico e co desenvolvemento de cepas multirresistentes (14, 16, 24, 27, 30). Porén, os estudos de Lange C et al. 2014 (20) e Gelmanova IY et al. 2007 (22) conclúen que a falta de adherencia está relacionada con malos resultados do tratamento, no caso do segundo artigo cunha OR de 2,4, pero non atoparon unha asociación significativa entre esta e o desenvolvemento de multiresistencias.

- **Transmisión nosocomial**

Tradicionalmente, nos países que conformaron a URSS e os seus estados satélites, o tratamento da tuberculose seguía un enfoque de estancia hospitalaria prolongada (11). Coa crise, o deterioro da infraestrutura da sanidade pública implicou un empeoramento no servizo prestado

a estes pacientes, especialmente nun contexto no que a incidencia da tuberculose na rexión estaba en aumento. As medidas para o control de infeccións nos hospitais volvéronse cada vez máis deficientes e na maioría dos casos non se contaba con suficientes habitacións para poder manter aos enfermos illados correctamente. Como resultado, a transmisión nosocomial emerxeu como un dos factores de risco máis importantes para a adquisición de tuberculose MDR na rexión (13, 17, 24).

O estudo de Gelmanova IY et al. 2007 (22) realizado en Tomsk Oblast (Rusia) no ano 2001, conclúe que os pacientes con tuberculose que iniciaron o tratamento no hospital ou que foron hospitalizados durante este, tiñan un risco significativamente maior de desenvolver multirresistencia que os pacientes tratados de xeito ambulatorio, cun HR de 6,34 para os hospitalizados ao inicio do tratamento e de 6,26 para os que foron hospitalizados posteriormente. Neste traballo tamén apuntan que en Rusia os pacientes con tuberculose MDR non son illados correctamente, compartindo moitas veces habitación con pacientes con cepas sensibles a antibióticos. Suxíren que a reinfección por cepas multirresistentes debido á falta de medidas preventivas podería ser a causa deste fenómeno.

A transición cara o tratamento ambulatorio, compoñente clave da estratexia DOTS promovida pola OMS a finais do século XX, comezou na rexión a finais dos anos 90 e principios dos 2000. Esta nova aproximación pretendía a hospitalización unicamente dos pacientes máis graves, permitindo un manexo máis eficiente dos recursos e a redución das longas estancias hospitalarias dos doentes (17, 22). Aínda así, o estudo de Acosta CD et al. 2014 (13) revela que en 2014 moitos destes países continuaban coa práctica de hospitalizar innecesariamente aos pacientes durante a fase intensiva do tratamento ou mentres agardaban polo resultado da proba de sensibilidade a antibióticos. Porén, no traballo de Mensfeld M et al. 2015 (11), no que comparan o manexo de pacientes coinfectados con VIH e tuberculose en diferentes rexións do continente europeo no ano 2013, indican que o tratamento baixo observación directa era nese ano moito máis frecuente nos países do leste (88%) que nos do oeste de Europa (20%).

No estudo de Bassili A et al. 2013 (18), non se atoparon diferenzas estatisticamente significativas entre a taxa de éxito terapéutico nos modelos ambulatorio e hospitalario en pacientes con tuberculose MDR. Ademais indican que o tratamento ambulatorio non só é igual de efectivo que o hospitalario, senón que ademais o primeiro conleva un menor risco de transmisión das cepas multirresistentes a outros enfermos e é máis económico.

- **Transmisión en prisións**

A inestabilidade socioeconómica e a pobreza que emerxeron trala disolución da URSS levaron a un marcado incremento da criminalidade e, consecuentemente, dos encarceramentos. Entre 1991 e 2002, neste territorio os crimes que resultaron en sentencias de cárcere aumentaron nun 75% (7). A masificación, a mala ventilación, a falta de políticas de control efectivas, a incapacidade para illar aos individuos infectados e a alta concentración de persoas en situación de risco (como poden ser persoas de baixa clase social, en estado de desnutrición, infectadas por VIH ou con dependencia ao alcohol ou a drogas), fixeron que as prisións se converteran no ambiente propicio para a transmisión da tuberculose, así como para selección e propagación de cepas multirresistentes (7, 10). Entre 1991 e 2001, os casos de tuberculose en prisións nos países da antiga URSS pasaron de 278 a 740 casos por 100.000 (7). En Rusia, os casos de tuberculose en presos naquela década representaban aproximadamente un 25% dos casos totais de tuberculose, mentres que o 30% do total de casos diagnosticados de tuberculose do país tiñan historial penitenciario (17). Segundo a publicación de Dolan K et al 2016 (9), na pasada década

a rexión de Europa do Leste e Asia Central era a segunda do mundo cunha maior prevalencia de tuberculose en presos, sendo esta do 4,9%. Este artigo tamén refire que na poboación presa a incidencia de tuberculose era 23 veces maior que na poboación civil, e que a prevalencia da tuberculose MDR tamén era substancialmente maior nos cárceres. O estudo Keshavjee S et al 2008 (17) amosa que na rexión de Tomsk Oblast (Rusia) no ano 2001, a taxa de notificación de casos de tuberculose era de 90,3 casos por cada 100.000 habitantes no sector civil, cunha taxa de mortalidade de 21,2 mortes por cada 100.000 habitantes, mentres que no sector penal estas cifras foron de 3.357 casos por cada 100.000 habitantes e de 129,9 mortes por cada 100.000 habitantes respectivamente. O artigo tamén apunta que a tuberculose MDR era así mesmo máis prevalente nos cárceres da rexión que na poboación xeral. No sector civil, a proporción de tuberculose MDR entre os novos casos de tuberculose foi do 8,5%, e entre os previamente tratados do 32,2%, mentres que nos cárceres estes datos foron do 13,1% e 34,9%, respectivamente. Outro exemplo é o traballo de Dubrovina I et al. 2008 (26), no que se lle realizou unha proba de sensibilidade a antibióticos a todos os pacientes con tuberculose de Donetsk Oblast (Ucráina) entre 2005 e 2006, observándose que a proporción de casos de tuberculose MDR no sector civil era do 15,5% en pacientes recentemente diagnosticados e do 41,5% en pacientes previamente tratados, mentres que entre os presos, estas cifras foron do 21,8% e do 52,8% respectivamente.

Así, estas publicacións amosan que parece existir unha relación entre o encarceramento e a tuberculose MDR. Skrahina A et al. 2012b (24) proban no seu estudo que existe unha asociación entre estes dous factores cunha OR de 1,5.

A revisión sistemática de Stuckler D et al. 2008 (7) destaca a existencia unha forte correlación entre a incidencia da tuberculose, tanto a sensible como a MDR, e o fenómeno de encarceramento masivo que tivo lugar despois do 1991 nos países postsoviéticos. Segundo este estudo, cada aumento porcentual nas taxas de sentenza está asociado cun aumento do 0,34% na incidencia da tuberculose. Durante o período estudado (1991-2002), nos países de Europa do Leste e Asia Central produciuse un incremento do 60% na taxa de sentencias, o cal segundo o modelo utilizado foi responsable dun aumento neto na incidencia da tuberculose do 20,5% na rexión. O aumento total na incidencia de tuberculose para o país medio foi do 35,5% durante este período. O modelo indica que, de media, o incremento nas taxas de encarceramento pode explicar aproximadamente o 60% dese aumento total na incidencia de tuberculose, despois de controlar por outras variables explicativas razoables, incluíndo un amplo conxunto de medidas económicas, políticas e demográficas. O incremento nas taxas de criminalidade rexistradas nos países de Europa do Leste tamén mostrou ter un efecto significativo na prevalencia da tuberculose MDR entre os casos non tratados, cunha OR de 6,93. Deste xeito, o encarceramento masivo parece ser unha das causas da amplificación das cepas multirresistentes na rexión a partir da década dos 90. É probable que estes datos tamén estean relacionados co elevado uso de drogas inxectables e a alta prevalencia de VIH nos cárceres destes países (7, 9, 10). Segundo Altice FL et al. 2016 (10), estímase que o 6% dos casos incidentes de tuberculose e o 75% dos casos en xente que se inxecta drogas nesta rexión son debidos ao encarceramento.

Unha das causas que podería explicar esta relación e que o tratamento dos pacientes con tuberculose nos cárceres moitas veces non era o adecuado. Tamén era frecuente que a súa administración e seguimento se visen interrompido ao ser liberados, facilitando o desenvolvemento e transmisión á comunidade de cepas multirresistentes (9). Por exemplo, nos anos 1999 e 2000 en Tomsk (Rusia), só o 53,9% e o 58,8% dos pacientes con tuberculose activa postos en liberdade foron reportados para continuar o tratamento unha vez na comunidade (23). O estudo de Stuckler D et al. 2008 (7) tamén suxire que a transmisión de tuberculose (incluída

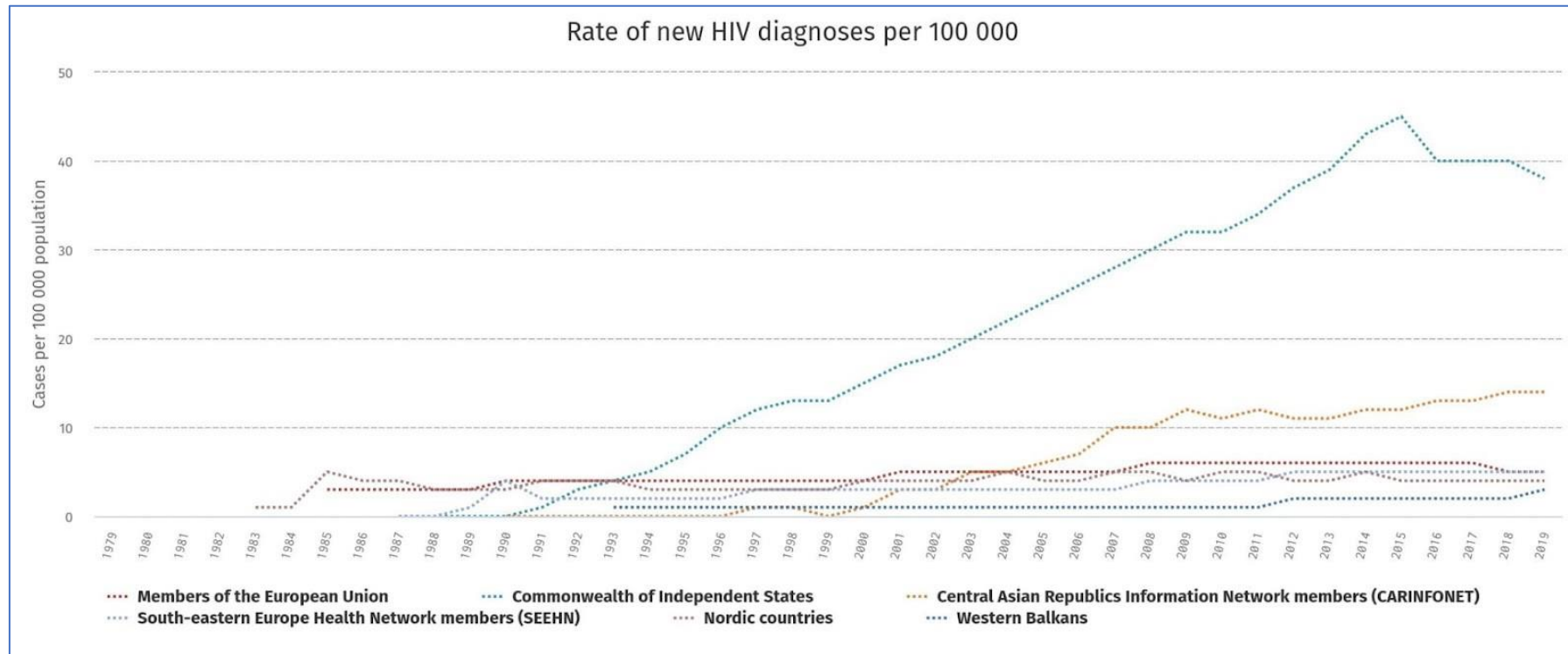
a MDR) dende as prisións, que actúan como reservorio, á comunidade é un fenómeno significativo.

Parece preocupante que, segundo o último informe da OMS sobre a tuberculose publicado en 2023 (1), a situación hoxe en día mantense similar. A prevalencia da tuberculose en prisións é 10 veces superior á da comunidade xeral. Entre 2014 e 2018, nos países de Europa do Leste e Asia Central, os casos de tuberculose rexistrados entre a poboación reclusa representaron o 7% do total de casos, o que contrasta co observado en Europa Central e Occidental, onde foron o 1,5% do total. Ademais, en 2021, a porcentaxe de pacientes tratados con éxito en Europa do Leste foi menor en pacientes encarcerados que na poboación xeral, mentres que en Europa Occidental as taxas de éxito foron semellantes en ambos grupos.

- **VIH**

A partir dos anos 90, os países de Europa do Leste e Asia Central que conformaron a URSS experimentaron un incremento único a nivel mundial na incidencia da tuberculose e o VIH, contrario á tendencia xeral de diminución destas enfermidades (10, 11). Estímase que o amento anual no número de novos casos de VIH foi do 30% dende o inicio do milenio (8). Europa do Leste é tamén a rexión do mundo con maior uso de drogas inxectables (43), constituíndo a principal vía de transmisión de VIH no territorio e unha importante fonte de propagación da tuberculose (8, 10, 11). Estímase que aproximadamente o 25% das persoas drogadictas nesta rexión presenta VIH (43), e que máis da metade de casos de VIH están relacionados co consumo de drogas (15).

Figura 6. Adaptada da OMS (44) sobre a taxa de novos diagnósticos de VIH por cada 100.000 habitantes.



Nota: A Commonwealth of Independent States (azul no gráfico) é unha organización intergubernamental rexional en Eurasia, formada tras a disolución da Unión Soviética en 1991, que inclúe os seguintes países: Rusia, Ucraína, Belarús, Uzbekistán, Kazajistán, Tayikistán, Kirguistán, Armenia, Azerbaiyán, Moldavia (36). Son membros da Central Asian Republics Information Network (laranja no gráfico): Kazajistán, Uzbekistán, Turkmenistán, Tayikistán, Kirguistán; todos eles antigos membros da URSS (37)

A infección por VIH é o principal factor de risco para contraer a tuberculose, debido a que a inmunodepresión dos pacientes provoca unha rápida progresión da enfermidade e, por tanto, un aumento na capacidade de contaxio (10). Son varios os estudos os que amosan que existe tamén unha asociación entre esta e a tuberculose MDR, como o traballo de Skrahina A et al. 2012b (24), realizado en Belarús, onde se identificou unha OR de 2,2, ou o estudo de Dubrovina I et al. 2008 (26), realizado en Ucraína, no que a asociación presenta unha OR de 1,7. Por outra banda, o estudo de Mdivani N et al. 2008 (27) suxire que o uso de drogas inxectables tamén parece ser un factor de risco por si mesmo para contraer tuberculose MDR, cunha PR de 1,59.

Existen varios motivos polos que os pacientes consumidores de drogas e coinfectados por VIH teñan máis risco de contraer tuberculose MDR, especialmente no contexto dos países da rexión en cuestión a partir dos anos 90, que son descritos a continuación:

Por un lado, algúns dos artigos revisados indican que o consumo activo de substancias parece afectar á adherencia ao tratamento, o que condiciona o seu resultado e por tanto posibilita o desenvolvemento de multirresistencia (8, 11, 15, 16). Porén, se ben o estudo de Gelmanova IY et al. 2007 (22) indica que o abuso de sustancias está estreitamente relacionado coa falta de adherencia (OR 7,3) e con malos resultados do tratamento (OR 11,2) neste traballo non atopou unha asociación entre a falta de adherencia e a adquisición de multirresistencia.

Outro motivo podería ser a falta de efectividade do tratamento deste tipo de doentes. Os pacientes coinfectados por VIH e tuberculose, especialmente os que presentan cepas MDR, requiren un manexo moito máis complexo e teñen menos opcións de tratamento. Este tamén se complica pola frecuente coinfección destes pacientes polo VHC (8, 15), e polas interaccións do tratamento antituberculoso coa terapia de substitución de opioides e a terapia antirretroviral, o que provoca que os efectos secundarios e a toxicidade sexan máis frecuentes e que os resultados do tratamento sexan menos favorables (15). A falta de efectividade do tratamento fai que aumente o risco de transmisión da tuberculose e favorece o desenvolvemento de multirresistencia (15, 22). Ademais, dita interacción entre as terapias parece afectar á absorción da rifampicina, o que tamén podería afectar á selección de cepas multirresistentes a dito fármaco (16).

É por todo isto que se require un achegamento multidisciplinar e unha monitorización estreita do tratamento dos pacientes inmunodeprimidos con tuberculose. Así a todo, a publicación de Mansfeld M et al. 2015 (11) revelou a falta dunha abordaxe integrada destes doentes en Europa Oriental, en comparación cos países do Oeste de Europa. En todos os hospitais estudados no Oeste europeo, o tratamento contra VIH e tuberculose prestábase na mesma instalación, mentres que no 53% dos centros de Europa do Leste estes se administraban en localizacións distintas e os pacientes eran atendidos por médicos diferentes. Ademais, sinalan que só ao 41% dos doentes se lles fixo un seguimento no mesmo centro no que iniciaron o tratamento antituberculoso, en contraste co 100% en Europa Occidental. O estudo de Efsen AMW et al. 2018 (8), tamén sinala que o tratamento dos enfermos coinfectados por VIH e tuberculose MDR en Europa do Leste non é o óptimo. Observouse que, a pesar de que o 77% dos pacientes diagnosticados de tuberculose MDR xa tiñan un diagnóstico previo de VIH, a maior parte estaban moi inmunodeprimidos posto que só o 13% estaba recibindo terapia antirretroviral. Ao inicio da antibioterapia contra a tuberculose, o 67% dos pacientes coinfectados por VIH iniciaron de forma simultánea a terapia antirretroviral, e só no 23% deles se demostrou a supresión de ARN de VIH. A publicación de Post FA et al. 2013 (12) amosa datos semellantes. Dos pacientes diagnosticados de tuberculose con previo diagnóstico de infección por VIH, só o 14% dos pacientes estaba a tratamento con terapia antirretroviral. Os autores destes 3 estudos

coinciden en que en Europa do Leste o sistema sanitario está moi desintegrado, sendo probable que exista unha coordinación moi deficiente no manexo destes pacientes tan vulnerables. Ademais, o tratamento combinado contra a tuberculose e terapia de substitución de opioides, así como a súa colocación, parecen mellorar a adherencia e os seus resultados (11). A pesar de todo isto, o traballo de Mansfeld M et al. 2015 (11) tamén reflexa que o cribado regular de pacientes infectados por VIH para a tuberculose é maior en Europa do Leste que en Europa Occidental (o 80% fronte ao 40%, respectivamente).

Outro factor que podería explicar a asociación entre a tuberculose MDR e o VIH é a elevada exposición destes últimos doentes a ambientes de risco para ser contagiados por cepas de tuberculose MDR. No traballo de Post FA et al. 2013 (12) atoparon que o 81% dos pacientes investigados infectados por VIH e tuberculose MDR non foran tratados previamente contra a tuberculose, o que suxire que a maioría de casos se deron pola transmisión destas cepas entre persoas, non polo fracaso terapéutico. Isto pode explicarse porque estes pacientes teñen máis relación con ambientes onde a exposición á tuberculose MDR é elevada, por exemplo por ser hospitalizadas con maior frecuencia ou rematar moitas veces no cárcere (16). Así, o artigo de Post FA et al. 2013 (12), amosa que existe unha asociación significativa entre estar coinfectado por VIH e tuberculose MDR e ter historial penitenciario, cunha OR de 2,1.

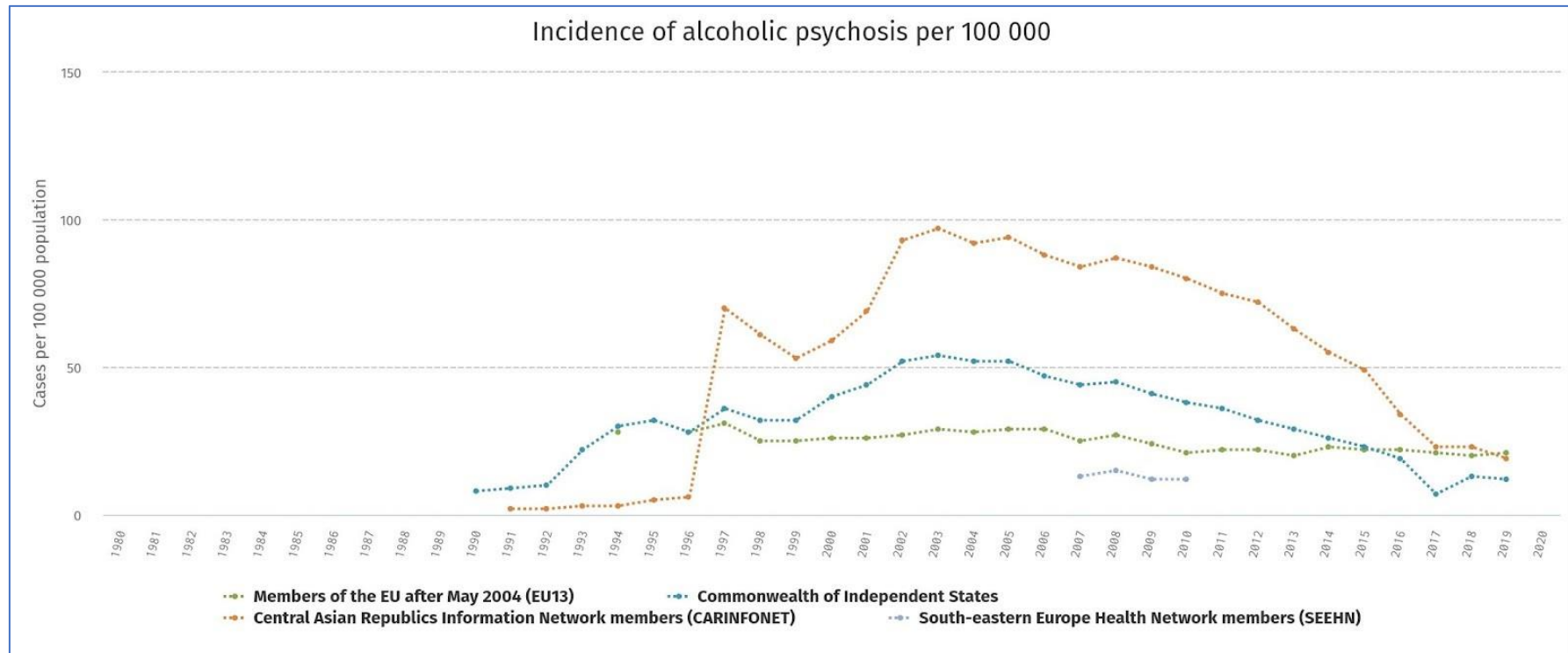
Na maioría dos países de Europa do Leste e Asia Central, o uso de drogas inxectables está severamente penalizado, o que fai que exista unha alta concentración de usuarios de drogas nos cárceres (10). Por exemplo, en Letonia no ano 2010, a proporción de presos que consumira drogas inxectables antes de ingresar en prisión foi do 21,1% (45). A situación agrávase considerando que, mentres que o tratamento da drogodependencia con metadona ou buprenorfina está moi xeneralizado no Oeste europeo, en Europa do Leste e Asia Central só un 2% dos usuarios de drogas inxectables recibe este tipo de terapias, estando prohibidas nalgúns destes países, como é o caso de Rusia (40). Nos cárceres o acceso á terapia de substitución de opioides é incluso máis limitada (10, 40). En 2007, dos países que conformaron a URSS, só Moldavia permitía que os pacientes presos iniciaran o tratamento contra a dependencia a drogas, aínda que con cortes no seu subministro (40). Isto agrava a situación, posto que favorece a transmisión de VIH entre xente encarcerada, o principal factor de risco para desenvolver tuberculose, e favorece tamén a transmisión da tuberculose MDR, tamén moi prevalente en usuarios de drogas (27), convertindo aos cárceres desta rexión nun foco crítico para a transmisión das cepas de tuberculose MDR. Estímase que en Europa do Leste e Asia Central, o 75% dos casos de tuberculose en persoas drogodependientes foron contraídos no cárcere (10). Ademais, sen o uso dunha terapia de substitución de opioides axeitada, os resultados da terapia antirretroviral e antituberculosa son peores que en doentes que non se inxectan drogas. Os pacientes frecuentemente non completan os tratamentos, o que leva á unha maior morbimortalidade, á adquisición de resistencias e á unha maior transmisión da enfermidade (9).

A pesar de todo isto, o informe da OMS do 2010 sobre a tuberculose MDR e XDR (16) indica que, se ben a coinfección por VIH parece ser un factor de risco para contraer tuberculose MDR, a súa asociación non parece estar clara. Nestes pacientes as mostras de esputo adoitan ser negativas polo que é menos probable que a transmisión da enfermidade sexa baixa, e ademais as taxas de mortalidade son moi elevadas, o que tamén implica unha menor transmisión.

- **Alcoholismo**

Coa caída da Unión Soviética produciuse tamén un drástico incremento do consumo e dano por alcohol na rexión (28, 42)

Figura 7. Adaptada da OMS (46) sobre a incidencia de psicose alcohólica por cada 100.000 habitantes.



Nota: A Commonwealth of Independent States (azul na gráfica) é unha organización intergubernamental rexional en Eurasia, formada tras a disolución da Unión Soviética en 1991, que inclúe os seguintes países: Rusia, Ucraína, Belarús, Uzbekistán, Kazaxistán, Tayikistán, Kirguistán, Armenia, Azerbaiyán, Moldavia (36). Son membros da Central Asian Republics Information Network (laranja na gráfica): Kazaxistán, Uzbekistán, Turkmenistán, Tayikistán, Kirguistán; todos eles antigos membros da URSS (37).

O impacto foi tan profundo que, no ano 2000, Europa do Leste destacou como a rexión do mundo con maior consumo total de alcohol, alcanzándose unha estimación de inxestión de 16,5 L de alcohol puro por habitante adulto. Tamén foi a rexión do mundo cunha maior porcentaxe de grandes bebedores, estimándose que o 18,6% dos individuos maiores de 15 anos é consumidor de máis de 40 g/día en homes ou máis de 20 g/día en mulleres. Ademais, no Leste de Europa e Asia Central o patrón de consumo de alcohol é o máis prexudicial (41). Este caracterízase por episodios frecuentes de inxestión excesiva, fora das comidas, en lugares públicos, asociados a actividades de ocio e festa. Este tipo de consumo mantense igual hoxe en día (28) e contrasta co observado no resto de Europa, especialmente nos países do sur, onde predomina un consumo de bebidas alcohólicas de menor gradación, integrado de maneira máis regular nas comidas, e non tanto co consumo excesivo en días puntuais (41). A publicación de Lönnroth K, et al. 2008 (25) amosa que existe unha relación entre o alcoholismo e o risco de desenvolver a enfermidade da tuberculose precisamente cando o consumo é elevado (>40 g de alcohol ao día) e/ou existen trastornos por abuso de alcohol (risco relativo 2,94), mentres que o consumo baixo ou moderado non parece aumentar o risco de desenvolver tuberculose (risco relativo 1,08). O estudo de Zaridze D et al. 2009 (29), realizado en Rusia, describe que os individuos na categoría de consumo máis alto de alcohol (tres ou máis botellas de vodka á semana) presentan un risco relativo de 4,14 para desenvolver a enfermidade da tuberculose, en comparación coa categoría de referencia do estudo (consumo sempre inferior a 0,5 botellas á semana).

O traballo de Skrahina A et al. 2012b (24), centrado nos factores de risco para o desenvolvemento de tuberculose MDR en Belarús, achegou evidencia da asociación entre o consumo de alcohol e unha maior probabilidade de desenvolver tuberculose MDR (OR 1,3). Os autores deste estudo suxiren que é probable que non exista unha relación causal directa, senón que posiblemente este vínculo se atribúa á falta de adherencia ao tratamento nos pacientes que abusan do alcohol de xeito regular. O estudo de Di Gennaro F et al. 2017 (30) chegou a unha conclusión semellante. Neste caso, atoparon que existe unha asociación significativa entre o consumo de alcohol e o fracaso terapéutico (OR axustada 2,13), e tamén entre o consumo de alcohol e o desenvolvemento tuberculose MDR (OR axustada 1,43). Os seus autores tamén opinan que a asociación probablemente se deba a que o consumo de alcohol interfere na capacidade ou disposición dos pacientes para seguir correctamente os réximes de tratamento, favorecendo así a selección de cepas multirresistentes.

Outros motivos polos que o alcoholismo podería estar asociado ao desenvolvemento de multirresistencia son que o alcohol altera a absorción dos antibióticos, é hepatotóxico, o que pode aumentar o risco de presentar efectos secundarios polos fármacos (42), e está asociado ao consumo de drogas e a unha maior exposición a ambientes de risco como as prisións ou casas de acollida (25).

Na actualidade, a pesar de que o informe da OMS do 2018 sobre o consumo de alcohol no mundo (28) indica que o consumo de alcohol diminuíu entre 2005 e 2016 en Europa do Leste, esta rexión sigue presentando os maiores índices de consumo e intoxicacións alcohólicas, sen un cambio significativo no patrón de consumo.

- **Outros factores**

Outras variables que poderían afectar ao desenvolvemento de tuberculose MDR que atopamos revisando a literatura, pero sobre os que achamos pouca información, foron o baixo nivel económico cun OR de 2,16 (30), o hábito tabáquico cun OR de 1,5 e ser menor de 35 anos cun OR de 1,5 segundo o estudo de Skrahina A et al. 2012b (24) e unha OR de 2 segundo o traballo

de Skrahina A et al. 2012a (14). Este último factor, xunto co feito de que existan casos de tuberculose MDR en pacientes sen factores de risco ou que nunca foran tratados, parece indicar que existe transmisión destas cepas na comunidade, o que é especialmente alarmante. (20, 24) O estudo de Skrahina A et al. 2012a (14) non atopou relación entre o hábito tabáquico e a tuberculose MDR.

Parece preocupante que na actualidade a carga de tuberculose MDR en Europa do Leste e Asia Central sigue a ser moi elevada, atopándose nela os países que mostran maior proporción de casos de resistencia con respecto ao total. Este tema é relevante non só polas implicacións que poida ter na rexión, dado que debido ao proceso de globalización que vén tendo lugar nas últimas décadas, produciuse un incremento na mobilidade das persoas a nivel mundial, e polo tanto tamén dentro de Europa. Así, aínda que na Unión Europea (UE) as cifras de tuberculose MDR son moi baixas, a maioría dos casos son rexistrados en pacientes que proveñen de países de alta incidencia, como é o caso dos que conformaron a Unión Soviética (47, 48). Un exemplo recente de alto fluxo de persoas migrantes en Europa é o orixinado pola guerra entre a Federación Rusa e Ucraína, que provocou o desprazamento de millóns de refuxiados deste último país cara países da UE. Nun estudo de 2024 no que se analizaron as notificacións de casos de tuberculose en inmigrantes ucraínos na UE, observouse que o 26% dos casos totais de tuberculose detectados eran MDR (49).

Se nos centramos en España, onde a prevalencia de tuberculose MDR é similar á do resto da UE, tamén se observa que a maioría de casos de tuberculose MDR se atopan entre persoas migrantes, e en concreto, os pacientes procedentes de países de Europa do Leste. No estudo Sánchez-Montalvá A et al 2018 (50), no que isto se demostra, as taxas de tuberculose MDR/RR en persoas procedentes de Rusia e Ucraína eran de 42 e 49 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente, entre 40 e 50 veces maiores que as do resto dos principais países de procedencia de inmigrantes.

CONCLUSIÓN

A partir da revisión da literatura realizada, pódese concluír que a caída da Unión Soviética desencadeou unha serie de cambios socioeconómicos que afectaron de forma profunda á saúde da súa poboación, orixinando un incremento marcado na prevalencia da tuberculose MDR na rexión.

O principal factor para dito incremento foi o tratamento subóptimo dos pacientes con tuberculose, debido ao desabastecemento de antibióticos e probas de cribado e ás dificultades no control de infeccións nosocomiais en relación aos profundos recortes no sistema sanitario que tiveron lugar nos anos 90.

Tamén contribuíron varios factores de risco sociais entre os que destacan o encarceramento masivo e o aumento nos consumos de alcohol e drogas, así como na prevalencia do VIH.

Na actualidade, segundo os últimos informes da OMS, non houbo variacións significativas de todos estes factores, o cal condiciona a persistencia dunha elevada taxa de tuberculose MDR nos países que conformaron a URSS.

Esta situación ten relevancia tamén en Europa Occidental, considerando os procesos de globalización e os fluxos migratorios das últimas décadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Barajas Blanco M, Noguera Tomás J, Moreiras Sánchez ÁD, Rodríguez Arias JP, de Vera JL del C, Cebrián Carretero JL. Tuberculosis oral. Revisión de la literatura. A propósito de un caso. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2021;44(1):49–52.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. World Health Organization; 2022
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Database. TB burden estimates [base de datos en línea] Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Database. Drug resistance testing in pulmonary bacteriologically confirmed TB patients since 2017 [base de datos en línea] Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Database. TB case notifications [base de datos en línea] Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>
7. Stuckler D, Basu S, McKee M, King L. Mass incarceration can explain population increases in TB and multidrug-resistant TB in European and central Asian countries. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13280–5.
8. Efsen AMW, Schultze A, Miller RF, Panteleev A, Skrahin A, Podlekareva DN, et al. Management of MDR-TB in HIV co-infected patients in Eastern Europe: Results from the TB:HIV study. *J Infect*. 2018;76(1):44–54.
9. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-mbah M, Galvani A, Kinner SA, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet*. 2016;388(10049):1089–102.
10. Altice FL, Azbel L, Stone J, Brooks-Pollock E, Smyrnov P, Dvoriak S, et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet*. 2016;388(10050):1228–48.
11. Mansfeld M, Skrahina A, Shepherd L, Schultze A, Panteleev AM, Miller RF, et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for HIV/TB coinfecting patients across Europe. *HIV Med*. 2015;16(9):544–52.
12. Post FA, Grint D, Werlinrud AM, Panteleev A, Riekstina V, Malashenkov EA, et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J Infect*. 2014;68(3):259–63.
13. Acosta CD, Dadu A, Ramsay A, Dara M. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward. *Public Health Action*. 2014;4(2):3–12.
14. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchyk E, Astrauko A, van Gemert W, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1425–31.
15. Grenfell P, Baptista Leite R, Garfein R, de Lussigny S, Platt L, Rhodes T. Tuberculosis, injecting drug use and integrated HIV-TB care: A review of the literature. *Drug Alcohol Depend*. 2013;129(3):180–209.
16. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response. World Health Organization; 2010.

17. Keshavjee S, Gelmanova IY, Pasechnikov AD, Mishustin SP, Andreev YG, Yedilbayev A, et al. Treating multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: developing programs that address the linkage between poverty and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1136(1):1–11.
18. Bassili A, Qadeer E, Floyd K, Fitzpatrick C, Fatima R, Jaramillo E. A systematic review of the effectiveness of hospital- and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(2):271–80.
19. Shilova MV, Dye C. The resurgence of tuberculosis in Russia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1411):1069–75.
20. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014;44(1):23–63.
21. Skenders G, Fry AM, Prokopovica I, Greckoseja S, Broka L, Metchock B, et al. Multidrug-resistant Tuberculosis Detection, Latvia. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(9):1461–3.
22. Gelmanova IY, Keshavjee S, Golubchikova VT, Berezina VI, Strelis AK, Yanova GV, Atwood S, Murray M. Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007 Sep;85(9):703–11.
23. Seung KJ, Gelmanova IE, Peremitin GG, Golubchikova VT, Pavlova VE, Sirotkina OB, et al. The effect of initial drug resistance on treatment response and acquired drug resistance during standardized short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1321–8.
24. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchik E, Astrauko A, Hoffner S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ.* 2013;91(1):36–45.
25. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8(1).
26. Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S, Yann Y, Hoffmann H, Zaleskis R, et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7).
27. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, Kourbatova E, Jibuti T, Shubladze N, et al. High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Infect Dis.* 2008;12(6):635–44.
28. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization; 2019.
29. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case–control study of 48 557 adult deaths. *Lancet.* 2009;373(9682):2201–14.
30. Di Gennaro F, Pizzol D, Cebola B, Stubbs B, Monno L, Saracino A, et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review. *Tuberculosis (Edinb).* 2017;103:44–51.
31. Sánchez Sánchez J. La caída de la URSS y la difícil recomposición del espacio ex-soviético. *Pap. geogr.* 1996; (23-24).
32. Shkolnikov V, Meslé F. La mortalité en Russie : une crise sanitaire en deux temps. *Rev Etud Comp Est Ouest.* 1995;9–24
33. Hohmann S, Lefèvre C. Post-Soviet transformations of health systems in the South Caucasus. *Cent Asian Aff.* 2014;1(1):48–70.

- Hohmann S. Santé et changement social en Ouzbékistan : recours t
34. thérapeutiques et politiques sanitaires [Tesis doctoral]. École des hautes études en sciences sociales (EHESS); 2006.
 35. European Health Information Gateway. Hospitals per 100 000. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponible en: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_470-5010-hospitals-per-100-000/#id=19523
 36. CIS Legislation. Members of Commonwealth of Independent States. Disponible en: <https://cis-legislation.com/cis.fwx>
 37. World Health Organization. Central Asian Republics Information Network (CARINFONET). Disponible en: [https://www.who.int/europe/groups/central-asian-republics-information-network-\(carinfonet\)](https://www.who.int/europe/groups/central-asian-republics-information-network-(carinfonet))
 38. Shishkin S. La réforme du financement du système de santé en Russie. Rev Etudes Comparatives Est-Ouest. 1998;29(3):187-205.
 39. World Health Organization. Tuberculosis profiles. Disponible en: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/
 40. de la Salud EJ del 2005 la OM, de la adicción a los opiáceos. El uso continuo de estos medicamentos I a. la M y. B en su LM de MES ha CQLTCM y. BSLME en el T, De sustitución CCT, con: ha SA, De drogas inyectables •. Disminución del Consumo, De la criminalidad •. Descenso, et al. Obstáculos para el acceso al tratamiento de sustitución y epidemias de VIH derivadas del uso de drogas inyectables. Opensocietyfoundations.org.
 41. World Health Organization. Global Status Report on alcohol 2004. Geneva: World Health Organization; 2004
 42. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
 43. Latypov A, Bidordinova A, Khachatrian A. Opioid substitution therapy in Eurasia: How to increase the access and improve the quality. IDPC Briefing Series on Drug Dependence Treatment No. 1. United Kingdom: IDPC, 2012.
 44. European Health Information Gateway. Rate of new HIV diagnoses per 100 000. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponible en: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_349-2190-rate-of-new-hiv-diagnoses-per-100-000/#id=19280
 45. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Prisons and drugs in Europe: the problem and responses. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); 2012
 46. European Health Information Gateway. Incidence of alcoholic psychosis per 100 000. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponible en: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_389-2400-incidence-of-alcoholic-psychosis-per-100-000/#id=19320
 47. Hargreaves S, Lönnroth K, Nellums LB, Olaru ID, Nathavitharana RR, Norredam M, Friedland JS. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. Clinical Microbiology and Infection. 2017 Mar 1;23(3):141-6.
 48. Bernard C, Brossier F, Sougakoff W, Veziris N, Frechet-Jachym M, Metivier N, Renvoisé A, Robert J, Jarlier V. A surge of MDR and XDR tuberculosis in France among patients born in the Former Soviet Union. Eurosurveillance. 2013 Aug 15;18(33):20555.

49. de Vries G, Guthmann JP, Häcker B, Hauer B, Nordstrand K, Nowinski A, Soini H. TB among refugees from Ukraine in European countries. *IJTLD OPEN*. 2024 Apr 1;1(4):166-73.
50. Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Molina-Morant D, Molina I. Tuberculosis e inmigración. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2018 Aug 1;36(7):446-55.