

## Depresión y psicosis en una paciente con tuberculosis pleural usuaria de cicloserina

### *Depression and psychosis in a patient with pleural tuberculosis using cycloserine*

Jeff Huarcaya-Victoria<sup>1, 2, a</sup>, Rosa Guija<sup>2, a</sup>, Anghela Luna<sup>2, a</sup>

<sup>1</sup>Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina, Centro de Investigación en Salud Pública. Lima, Perú.

<sup>2</sup>Departamento de Psiquiatría, Unidad de Psiquiatría de Enlace, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

<sup>a</sup>Médico psiquiatra

#### Correspondencia:

Jeff David Huarcaya Victoria

Universidad de San Martín de Porres – Instituto de Investigación

Av. Alameda del Corregidor, 1531, La Molina, Lima

Teléfono: 511-3653640. e-mail: [jhuarcayav@usmp.pe](mailto:jhuarcayav@usmp.pe)

Jeff Huarcaya-Victoria <https://orcid.org/0000-0003-4525-9545>

Rosa Guija <https://orcid.org/0000-0001-7171-704X>

Anghela Luna <https://orcid.org/0000-0001-5013-1584>

**Consideraciones éticas:** La paciente descrita brindó su consentimiento para la publicación de su historial clínico.

**Contribuciones de autorías:** JHV, RG, participaron en la concepción del artículo; JHV realizó el diseño y redacción del artículo; RG, AL facilitaron el resumen de la historia clínica. JHV, RG, AL realizaron la revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## RESUMEN

En el contexto de países como el Perú, donde hay una alta incidencia de tuberculosis (TB) que requiere tratamientos de fármacos antituberculosos de segunda línea, se hace necesario que el personal de salud se encuentre alerta frente a posibles reacciones adversas. Dentro de estos medicamentos de segunda línea encontramos a la cicloserina, la cual ha sido asociada a algunas reacciones adversas psiquiátricas, desde cambios conductuales, ansiedad, manía, depresión y psicosis. Presentamos el caso de una mujer de 32 años con antecedente de TB pleural, la cual presentó alucinaciones auditivas y síntomas depresivos luego del uso de cicloserina. A través del algoritmo de Naranjo para reacciones adversas se concluyó que la cicloserina sería una causa probable para la psicosis y posible para la depresión. La aparición de síntomas psicóticos en estos pacientes aún permanece poco comprendida, mientras que los síntomas depresivos pueden deberse tanto a factores psicosociales como a una reacción adversa.

**Palabras clave:** Psicosis; depresión; tuberculosis; cicloserina (Fuente: DeCS BIREME)

## ABSTRACT

*In the context of countries such as Peru, where there is a high incidence of tuberculosis (TB) that requires second line treatments, it is necessary for health professionals to be alert to possible adverse reactions. Within these second-line drugs we find cycloserine, which has been associated with some psychiatric adverse reactions, from behavioral changes, anxiety, mania, depression and psychosis. We present the case of a 32-year-old woman with a history of pleural TB, who presented with auditory hallucinations and depressive symptoms after the use of cycloserine. Through the Naranjo algorithm for adverse reactions it was concluded that cycloserine would be a probable cause for psychosis and possi-*

ble for depression. The appearance of psychotic symptoms in these patients still remains poorly understood, while depressive symptoms may be due to both psychosocial factors and an adverse reaction.

**Keywords:** psychosis; depression; tuberculosis; cycloserine (Source: MeSH NLM)

---

## Introducción

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis (TB) es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. En el 2017, 10 millones de personas adquirieron la TB (1). Durante el año 2015, la seguridad social del Perú (EsSalud) notificó 5559 casos de TB, los cuales correspondieron al 18,5% del total de casos de dicho año. En el último lustro, la tasa de incidencia de TB en EsSalud se mantiene alrededor de 48 casos por 100 mil asegurados (2).

Dentro de los casos de TB, la forma multidrogoresistente (TB-MDR) aún constituye una crisis de salud pública. Según los datos de la OMS hubo 558000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina, siendo el 82% de estos casos de TB-MDR (1). En estos casos, y en aquellos en los cuales se reporten importantes reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA), se requiere el uso de medicamentos de segunda línea, los cuales tienden a ser menos efectivos y peor tolerados (3). Dentro de estos medicamentos encontramos a la cicloserina (D-4-amino-3-isoxazolidina), un antibiótico de amplio espectro producido por el *Streptomyces orchidaceus* descubierto en 1954 por Harned y Kropp (4).

Existen reportes de casos de RAFA psiquiátricas por el uso de la cicloserina, desde cambios conductuales, ansiedad, episodios maníacos, depresión y psicosis (5-10). En comparación con otras RAFA, como los problemas hepáticos o el síndrome de Stevens-Johnson, las psiquiátricas pueden pasar desapercibidas debido a que no se muestran de forma tan dramática como otras RAFA graves. Los pacientes pueden permanecer meses con síntomas depresivos o alucinatorios y no informar de estos a su médico tratante. Además, como bien señalan Cruzado et al. (11), estas RAFA psiquiátricas ponen en riesgo la continuidad y la adherencia al tratamiento anti-TB.

En el contexto de TB-MDR, especialmente en países en vías de desarrollo como el Perú, es necesario que el personal de salud se encuentre alerta a las posibles complicaciones neuropsiquiátricas de los medicamentos antituberculostáticos de segunda línea. Con la finalidad de revisar brevemente la literatura

científica respecto a las RAFA neuropsiquiátricas, presentamos el caso de una mujer de 32 años que presentó alucinaciones y síntomas depresivos durante su tratamiento anti-TB.

## Reporte de caso

Se trata de una paciente mujer de 32 años, procedente de Cercado de Lima, grado de instrucción técnico superior incompleta. Actualmente es ama de casa, casada, vive con su esposo e hijos. No presenta antecedentes psiquiátricos personales ni familiares.

Fue diagnosticada de tuberculosis pleural en febrero del 2016. Durante el tratamiento inicial tuvo RAFA dérmica y hepática severa.

En mayo del 2018 se encontró una lesión pulmonar cavitada. Se decidió utilizar un esquema individualizado: kanamicina 900 mg/día, levofloxacino 750 mg/día, cicloserina 750 mg/día y etionamida 375 mg/día. Concurrentemente se le administró cetirizina 10 mg/día, ranitidina 300 mg/día, dimenhidrinato 50 mg condicional a náuseas y vómitos. La paciente tolera este esquema por tres meses, por lo cual se decidió agregar etambutol 1200 mg/día, luego de lo cual presentó una nueva RAFA dérmica. En setiembre del 2018 comenzó a “escuchar voces”, a los cuales la paciente identifico como de sus hijos, causándole una moderada ansiedad, no obstante, la paciente refirió que sabía que estas alucinaciones eran por los medicamentos. Por estos motivos se decidió hospitalizarla. Luego de una semana de haber suspendido el tratamiento desaparecieron los fenómenos alucinatorios.

En el mes de noviembre del 2018 se decidió reiniciar el esquema anterior sin etambutol. Luego de dos meses reaparecieron las alucinaciones auditivas. En esta oportunidad se hicieron manifiestos claros síntomas depresivos, los cuales fueron incrementándose conforme transcurrían los meses. Refirió no tener energía para realizar sus actividades, insomnio de conciliación, pensamiento pesimista, y llanto espontáneo diario. En mayo del 2019 se suspendió nuevamente el tratamiento por los fenómenos alucinatorios y síntomas depresivos. Luego de dos semanas desaparecieron las alucinaciones, sin embargo, persistieron

los síntomas depresivos. A inicios de junio del 2019 se decidió hospitalizarla en el Servicio de Neumología. En la analítica de sangre (hemograma, perfil hepático, perfil trombotico, función renal) no se encontraron alteraciones.

Se solicitó la evaluación de la Unidad de Psiquiatría de Enlace. Al examen mental encontramos a una paciente colaboradora, despierta, orientada en tiempo, espacio y persona, con una adecuada conciencia de sus síntomas mentales, ánimo depresivo, sentimientos de infravaloración, desesperanza, frustración, anhedonia, insomnio de conciliación, hiporexia. No encontramos síntomas psicóticos al momento de la evaluación. El algoritmo de Naranjo para reacciones adversas se puntuó en 8 para la psicosis, y 2 para la depresión. Se le dieron los siguientes diagnósticos:

1. Trastorno psicótico agudo resuelto secundario al uso de cicloserina,
2. Episodio depresivo moderado (F32.1).

En una junta médica del Servicio de Neumología se decidió utilizar un nuevo esquema: levofloxacino 750 mg/día, etionamida 375 mg/día, kanamicina 900 mg 1 ampolla intramuscular 3 veces/semana. A mediados de junio del 2019 fue dada de alta. Actualmente continúa sus atenciones de forma ambulatoria en el Programa de Control de Tuberculosis.

## Discusión

La asociación temporal, el hecho de que los síntomas alucinatorios mejorasen luego de la suspensión del tratamiento y la reaparición de estos luego de reintroducir la cicloserina, sugieren que este fue el fármaco causante de la RAFA psiquiátrica.

La evidencia sugiere que la cicloserina se encuentra asociada a una mayor frecuencia de RAFA neuropsiquiátricas en comparación con otros fármacos de segunda línea. En un metanálisis se encontró que la estimación combinada de las frecuencias de cualquiera RAFA por cicloserina fue del 9,1% (95% IC: 6,4-11,7); siendo un 5,7% (95% IC: 3,7-7,6) RAFA psiquiátricas, y un 1,1% (95% IC: 0,2-2,1) para RAFA del sistema nervioso central (12). Respecto a la psicosis, en otro metanálisis más reciente se identificaron 12 estudios que reportaron episodios psicóticos en 2639 pacientes con TB-MDR, encontrándose una prevalencia del 10% (95% IC: 7-14). Estos casos de psicosis fueron identificados como una RAFA reversible, siendo la cicloserina la causa más reportada, seguido por la tezidona (13). Un análisis estratificado evidenció que

la prevalencia de la psicosis fue del 4% (95% IC: 0-22) y 9% (95% IC: 5-13) antes del inicio y luego del tratamiento de la TB-MDR respectivamente (13). Dentro de los estudios que reportaron el uso de cicloserina, la prevalencia de psicosis fue del 11% (95% IC: 6-18) en tratamientos estandarizados, y del 11% (95% IC: 7-17) en tratamientos individualizados (13). Estos resultados son similares a lo reportado en una cohorte de 75 pacientes con TB-MDR peruanos, donde el 12% presentaron síntomas psicóticos durante el tratamiento (14). En ninguno de estos casos fue necesaria la suspensión indefinida de la cicloserina (14).

El mecanismo por el cual se producen estos síntomas psicóticos no es claro. Una hipótesis menciona que la cicloserina tiene un mecanismo agonista parcial de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Se ha postulado, si bien preliminarmente, que la cicloserina a dosis bajas (5 a 100 mg/día) puede ayudar en el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos: esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión, autismo, adicciones; así como en enfermedades neurológicas (15). No obstante, a dosis mayores de 250 mg/día podrían producir la aparición de síntomas psicóticos, lo cual haría sospechar de un rol bifásico de la cicloserina (11).

Debemos llamar la atención que la paciente presentó síntomas depresivos por cinco meses, luego de los cuales, y recién cuando estuvo hospitalizada, recibió por primera vez una atención por profesionales de salud mental. Esto debe hacernos recordar lo complejo de la aparición de los síntomas depresivos. En un reciente metanálisis se encontró que la salud mental y el funcionamiento social se encuentran comprometidos en una proporción significativa de pacientes con TB-MDR, un hallazgo confirmado por la mala calidad de vida de estos pacientes, estigma, discriminación, aislamiento y falta de soporte social, todo lo cual podría desencadenar episodios depresivos de forma independientemente o complicar una RAFA psiquiátrica (13). Es probable que el episodio depresivo de nuestra paciente responda a factores psicosociales que fueron identificados durante la entrevista psiquiátrica (tratamiento prolongado con varios fracasos terapéuticos, problemas económicos, pobre soporte familiar, estigma), por lo que cobra importancia el realizarle un seguimiento constante y brindarle psicoterapia de apoyo.

En conclusión, en el contexto de países como el Perú, donde hay una alta incidencia de TB que requiere tratamientos de segunda línea, se hace necesario que

el personal de salud se encuentre alerta frente a posibles RAFA. El caso presentado nos señala la importancia de realizar un enfoque multidisciplinario en el tratamiento de la TB y sus posibles complicaciones. La aparición de síntomas psicóticos en estos pacientes aún permanece poco comprendida, mientras que los síntomas depresivos pueden deberse tanto a factores psicosociales como a una RAFA. Los médicos neumólogos y de enfermedades infecciosas deben ser conscientes de la necesidad de una evaluación por servicios de salud mental durante todo el proceso del tratamiento de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis 2018 [cited 2019 23 jun]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
2. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017(2):299-310.
3. Alghamdi WA, Alsultan A, Al-Shaer MH, An G, Ahmed S, Alkabab Y, et al. Cycloserine Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5).
4. Bankier RG. Psychosis Associated with Cycloserine. *Can Med Assoc J*. 1965;93:35-7.
5. Bakhla AK, Gore PS, Srivastava SL. Cycloserine induced mania. *Ind Psychiatry J*. 2013;22(1):69-70.
6. Behera C, Krishna K, Singh HR. Antitubercular drug-induced violent suicide of a hospitalised patient. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
7. Holla S, Amberkar MB, Bhandarypanambur R, Kamalkishore M, Janardhanan M. Cycloserine Induced Late Onset Psychosis and Ethambutol Induced Peripheral Neuropathy Associated with MDR-TB Treatment in an Indian Patient- A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(2):Fd01-3.
8. Sawant NS, Kate NS, Bhatankar SS, Kulkarni PS. Neuroleptic malignant syndrome in cycloserine-induced psychosis. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(3):328-9.
9. Sharma B, Handa R, Nagpal K, Prakash S, Gupta PK, Agrawal R. Cycloserine-induced psychosis in a young female with drug-resistant tuberculosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):451.e3-4.
10. Tandon VR, Rani N, Roshi, Gupta R, Arora M, Khajuria V, et al. Cycloserine induced psychosis with hepatic dysfunction. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(2):230-1.
11. Cruzado L, Arias-Gutiérrez M, Núñez-Moscote P, Cabrejos C, Valera-Guerrero V. Psicosis inducida por fármacos antituberculosos: un caso asociado a cicloserina. *Rev Neuropsiquiatr*. 2014;77(3):179-83.
12. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(10):1257-66.
13. Alene KA, Clements ACA, McBryde ES, Jaramillo E, Lonroth K, Shaweno D, et al. Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77(5):357-67.
14. Vega P, Sweetland A, Acha J, Castillo H, Guerra D, Smith Fawzi MC, et al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(6):749-59.
15. Schade S, Paulus W. D-Cycloserine in Neuropsychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4).