

Psicosis inducida por fármacos antituberculosos: un caso asociado a cicloserina.

Antituberculosis drug-induced psychosis: a case associated with cycloserine.

Miguel Arias-Gutiérrez^{1,3,b}, Cynthia Cabrejos-Novoa^{2,3,a}, Patricia Núñez-Moscoso^{1a}, Vanessa Valera-Guerrero^{1,3,b}, Lizardo Cruzado^{1,a}.

RESUMEN

Nuestro país posee una alta prevalencia e incidencia de casos de tuberculosis (para el año 2012 se registró una morbilidad de 105,2 casos por 100 000 habitantes). En el tratamiento de esta patología pueden desencadenarse numerosas reacciones adversas de índole heterogénea, siendo preponderantes las neuropsiquiátricas, por la polifarmacia antibiótica requerida y otros posibles factores de riesgo del usuario. A partir de un caso de psicosis desencadenada por cicloserina en un paciente con tuberculosis multidrogorresistente, revisamos la literatura pertinente y recomendamos la ponderación individualizada del retiro de la medicación desencadenante del efecto adverso, respecto a la necesidad de mantener la cobertura antibiótica imprescindible y adecuada.

PALABRAS CLAVE: Cicloserina, Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos, Psicosis Inducida por Sustancias, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionadas con Medicamentos.

SUMMARY

Our country has a high prevalence of tuberculosis (morbidity in year 2012 was 105,2 cases per 100 000 people). In the treatment of this disease, a high number of diverse drug-related side-effects, with prevalent neuropsychiatric type, can be developed, because of the antibiotic polypharmacy required and other possible risk factors. From a case of cycloserine-induced psychosis, in a patient with multidrug-resistant tuberculosis, we review the relevant literature and recommend individualized consideration on the withdrawal of the side-effect trigger medication versus the need to maintain the essential and appropriate antibiotic coverage.

KEY WORDS: Cycloserine; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Psychoses, Substance-Induced; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

INTRODUCCIÓN

En el año 2013 se registraron en el Perú 1260 casos de tuberculosis multidrogorresistente (TBC-MDR) -esto es, insensible a los dos fármacos antituberculosos

más usados: isoniazida y rifampicina- (1). Nuestro país sigue siendo el primero de Latinoamérica en prevalencia de casos de TBC-MDR y el segundo en cuanto a casos de TBC sensible a medicamentos convencionales. A nivel mundial, la proporción de

¹ Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado-Hideyo Noguchi”. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico Psiquiatra.

^b Médico residente de Psiquiatría.

casos de tuberculosis que son catalogados como MDR sigue en aumento (2).

Aunque la isoniazida es, en cifras absolutas, el fármaco antituberculoso más vinculado a reacciones adversas de índole neuropsiquiátrica (3), entre los antituberculosos de segunda línea, y en proporción a su menor uso, el más asociado a reacciones adversas de dicho tipo es la cicloserina (o su forma bimolecular, no disponible en el Perú: terizidona) (4). La cicloserina es un antibiótico aislado en el año 1952 a partir de *Streptomyces orchidaceous*. Su mecanismo de acción antituberculosa es la inhibición de la formación de la pared celular del Mycobacterium por su estructura similar al aminoácido D-alanina, constituyente natural de dicha estructura y al que suplanta en los procesos enzimáticos de síntesis del péptido-glucano. De las dos formas isómeras existentes de cicloserina, se atribuyen las propiedades psicofarmacológicas relevantes a la forma D- (4,5).

Pese a que la cicloserina posee prominente capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y carece de resistencia cruzada con otros fármacos antituberculosos, su margen terapéutico es sumamente estrecho y esto la ha relegado a agente antituberculoso de segunda línea (5). Desde los primeros años de su uso fueron reportados numerosos efectos secundarios de la cicloserina a nivel del sistema nervioso periférico y central, así por ejemplo: cefalea, vértigo, disartria y neuropatías distales, además de cuadros de convulsiones, ansiedad, depresión y psicosis. Globalmente, entre 20 y 33% de usuarios de cicloserina pueden experimentar efectos secundarios de naturaleza psiquiátrica y, específicamente, hasta 13% de usuarios de cicloserina llegarán a presentar psicosis (6) -aunque cifras de un amplio metaanálisis reciente reflejan una prevalencia menor- (7). Lo preocupante de estas reacciones adversas no es solamente su significado en cuanto a comorbilidad y sufrimiento para los pacientes sino que, además, ponen en riesgo la continuidad y adherencia al tratamiento antituberculoso: en caso de resistencia antibiótica, esto reviste alta peligrosidad para probables recaídas y eventual mortalidad (6,7).

A partir de un caso de psicosis asociado a cicloserina, revisamos brevemente la literatura acerca de este tipo de efectos adversos, factibles de presentarse con cierta frecuencia en nuestro medio, y de cuyo manejo adecuado dependerá la evolución exitosa de casos complejos y de relevancia en la salud pública.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 22 años con antecedente de dependencia a pasta básica de cocaína, marihuana y alcohol desde los 15 años de edad, a causa de lo cual no terminó la instrucción secundaria. Entre sus antecedentes familiares, el padre era un inveterado alcohólico y la madre tenía trastorno de personalidad antisocial. A los 18 años se le diagnosticó tuberculosis pulmonar por primera vez, y en dos ocasiones, luego de escasos meses de iniciado, abandonó el tratamiento por “sentirse mejor”. Incluso, en la segunda oportunidad, se le llegó a detectar resistencia bacilar a isoniazida y rifampicina y fue catalogado como caso de tuberculosis multidrogorresistente, pero igualmente defecionó. Al año siguiente acudió al servicio de Emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia por presentar tos, hemoptisis, alza térmica, pérdida de peso y postración de tres meses de evolución, y fue hospitalizado. Su último consumo de marihuana y pasta básica de cocaína había acontecido nueve semanas antes del ingreso.

Dados los antecedentes mencionados, y en base a los cultivos bacteriológicos, se le inició esquema individualizado anti TBC-MDR consistente en amikacina 1 g/día, pirazinamida 1500 mg/día, etambutol 1200 mg/día, ciprofloxacino 1500 mg/día, ácido para-aminosalicílico 12 g/día y cicloserina 750 mg/día.

A los tres meses de tratamiento, en condición de hospitalizado por su mal estado general inicial, se observó que el paciente empezó a mostrarse muy irritable y suspicaz con las personas de su entorno. Justificaba su desconfianza aduciendo que él, en una época, había ejecutado actos delincuenciales -lo que era cierto- y afirmaba que la policía o sus víctimas estarían ahora tras sus pasos, alertados por el personal de salud o los pacientes de camas aledañas. La suspicacia y la referencialidad del paciente fueron incrementándose en pocos días: así, creyó observar que un paciente homosexual, desde una cama cercana, le hacía gestos seductores y le mandaba besos volados. Presa de la ira, se abalanzó a reclamarle y, al intentar contenerse, arrojó furibundo una silla contra la ventana causando destrozos. El paciente estaba delusivo y presentaba alucinaciones auditivas: reclamó que ya estaba harto de escuchar los comentarios malévolos que todos hacían a sus espaldas. Cabe aclarar que no presentaba ninguna alteración de conciencia ni de las funciones cognitivas.

Se le aplicó sujeción mecánica y recibió una sola dosis de haloperidol intramuscular y luego por vía oral en gotas (1 mg cada 8 horas). En base a la opinión de los especialistas de neumología, se decidió retirar la cicloserina y reemplazarla por amoxicilina - ácido clavulánico 1000 mg/día, sin modificar el resto de fármacos antituberculosos (se tuvo en cuenta el antecedente de dependencia a sustancias psicoactivas por parte del paciente, que lo ponía, desde luego, en mayor riesgo de psicosis). La respuesta a las medidas instauradas fue rápida: el primer día, el paciente permaneció aún hostil, inquieto, coprolálico y demandante, pero al segundo día después del retiro de cicloserina, se mostraba ya bastante menos irritable y solo refirió experimentar pensamientos en tropel. Luego de tres días de evolución, y con la cicloserina suspendida, las delusiones desaparecieron casi por completo, su conducta era apropiada y asequible y empezó a exhibir cierta crítica acerca de su episodio psicótico.

Durante el resto de su internamiento el paciente no volvió a presentar sintomatología psicótica de ningún tipo (el antipsicótico se suspendió luego de diez días). Se sabe que continúa actualmente con su tratamiento antituberculoso y no ha presentado nuevamente recurrencia de síntomas psicóticos.

DISCUSIÓN

La resistencia a los fármacos antituberculosos constituye una seria amenaza a los programas de control global de la TBC. Por lo tanto, reconocer y manejar adecuadamente las complicaciones de los tratamientos individualizados es una necesidad prioritaria en realidades como la nuestra, donde la TBC-MDR es un álgido problema de salud pública.

Se han descrito algunos factores asociados al riesgo de desarrollar psicosis por cicloserina: historia de alcoholismo y consumo de drogas, trastornos de personalidad y sexo femenino. Adicionalmente, un brote previo de psicosis inducida por un fármaco antituberculoso aumenta el riesgo de padecerla con otro medicamento antimicrobiano (4,6). En el caso que discutimos, es relevante el largo tiempo previo de consumo de alcohol, marihuana y pasta básica de cocaína por nuestro paciente: los cambios neurobiológicos que acarrea la dependencia a estas sustancias psicoactivas, con alteraciones en la sensibilidad de los receptores de glutamato y dopamina, legítimamente deben considerarse como probables factores implicados en el desarrollo de la sintomatología psicótica en el presente ejemplo (8).

Dado que el receptor NMDA de glutamato desempeña un rol general en la regulación de transducción de señales en múltiples regiones del cerebro (con presencia prominente de receptores postsinápticos NMDA en las estructuras límbicas) cualquier alteración de su funcionamiento puede redundar en una gran variedad de patologías neuropsiquiátricas: desde la isquemia cerebral a la epilepsia, pasando por diversas enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, varios trastornos de ansiedad y el dolor neuropático (8). No se ha dilucidado plenamente aún el mecanismo fisiopatológico por el cual la cicloserina contribuye a la emergencia de síntomas psicóticos en determinados individuos. Se sabe que la cicloserina es un modulador agonista de los receptores ionotrópicos de glutamato tipo NMDA. Estos receptores, de constitución tetramérica, con dos subunidades a las que se unen moléculas de glutamato y dos subunidades a las que se adhieren moléculas de glicina consideradas moduladores alostéricos, median la neurotransmisión excitatoria al permitir la entrada de cationes (sobre todo Ca^{2+}) al espacio intracelular (Figura 1), donde se desencadenan luego intrincados procesos enzimáticos y de transcripción proteica, en áreas cruciales del sistema nervioso central (8,9). La cicloserina se une al sitio de ligazón de la glicina, aunque su agonismo es parcial y equivalente solo a entre 40 y 60% de la actividad intrínseca de la glicina, y su afinidad por el sitio receptor es entre seis a veinte veces menor (10).

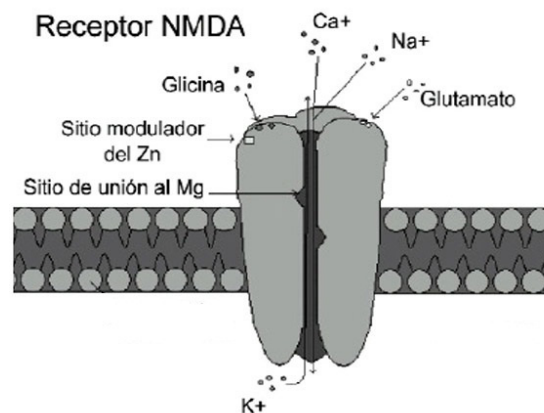


Figura 1. Receptor ionotrópico NMDA de glutamato, con cuatro subunidades proteicas y sitios distintos de unión para glicina y glutamato.

La estructura y la función del receptor NMDA de glutamato son sumamente complejas: es susceptible de ser activado por ligandos y a la vez por voltaje; actualmente la glicina es considerada un coagonista más que un modulador (se ha detectado actividad

glicinérgica per se y sin glutamato, inclusive) aunque, mientras el glutamato es liberado activamente desde los terminales presinápticos, la glicina es un aminoácido que se halla disponible en el líquido extracelular y su concentración es regulada por mecanismos sofisticados de recaptación y transporte aminoacídico (11). Debe acotarse además que, por ser la cicloserina un agonista parcial, a bajas concentraciones obviamente ejercerá un efecto agonista, pero a altas concentraciones, al desplazar competitivamente a la glicina que posee mayor actividad agonista intrínseca, acabaría convirtiéndose en un franco antagonista (8,9).

Distintos indicios apuntan a confirmar un rol bifásico de la cicloserina respecto al receptor glutamatérgico NMDA y, por ende, en el hipotético mecanismo causante de los síntomas psicóticos: a dosis de 5 mg a 100 mg. diarios de cicloserina se ha observado, aunque no de modo concluyente, atenuación de síntomas negativos, pero a dosis mayores a 250 mg. se ha evidenciado, en individuos con esquizofrenia, exacerbación de sus síntomas psicóticos, incluso pese a estar recibiendo medicamentos antipsicóticos. En el caso de nuestro paciente, la dosis de 750 mg. diarios de cicloserina, aunada a la mencionada sensibilización neuronal por su prolongada dependencia a sustancias psicoactivas, habría desencadenado el cuadro de psicosis que es objeto de este reporte. Cabe anotar que el brote de psicosis inducida por cicloserina no es necesariamente inmediato: en la literatura se reportan casos suscitados luego de varios meses de iniciado el uso de cicloserina (2,7).

Para mayor abundamiento, la evaluación de este caso a la luz del Algoritmo de Naranjo, uno de los más empleados en la ponderación de efectos adversos medicamentosos, arroja un puntaje de 7; lo que califica como “probable” la adjudicación de nuestro caso de psicosis a los efectos de la cicloserina (12). Aunque hay algunos reportes de caso de psicosis secundaria a la administración de ciprofloxacino (5), la desaparición de la psicosis en nuestro caso pese a la continuación de este inhibidor de girasa, descarta su participación causal; lo mismo puede decirse del etambutol, cuya participación en casos de psicosis es aún más infrecuente (5,6).

Una amplia serie de casos de TBC-MDR seguida en nuestro medio, en un entorno de atención comunitaria, registró una frecuencia de psicosis en 12% de los casos (9 de 75, todos ellos usuarios de cicloserina) (2); posteriormente, un metaanálisis de estudios registrados entre 1955 y 2011, aunque confirmó que

cicloserina es el antituberculoso de segunda línea más asociado a efectos adversos neuropsiquiátricos, acotó una cifra global inferior: solamente 5,7% de frecuencia de eventos adversos de raigambre psiquiátrica en general -esto es, no solamente psicosis- (7). Resalta que, en la serie de casos reportada en nuestro país, la presencia de antecedentes psiquiátricos no fue contraindicación para el uso de cicloserina y que incluso los pacientes con ansiedad o depresión de base experimentaron mejoría en dichos problemas durante la terapia anti TBC-MDR (2). En este mismo estudio, no fue necesaria en ninguno de los casos la suspensión de la cicloserina ante la emergencia de psicosis, a diferencia de lo sucedido en nuestro caso -y a diferencia de lo que solían prescribir previamente las guías *ad hoc* (2). Esto es importante de considerar pues no siempre podría haber la disponibilidad de reemplazo de otros fármacos antituberculosos para continuar la terapia respectiva en distintos lugares de nuestro país y, como señalan los autores, con el uso apropiado de antipsicóticos podrían yugularse los cuadros de psicosis sin poner en riesgo la efectividad del tratamiento anti TBC-MDR con todas sus posibles deletéreas consecuencias (13,14).

En conclusión, dada la elevada prevalencia de TBC y TBC-MDR en nuestro medio, y los posibles casos de efectos secundarios psiquiátricos atribuibles a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea, se impone la vigilancia alerta y cercana y la adecuada detección, derivación y atención oportuna de dichas reacciones adversas, para lograr que el manejo de tales patologías riesgosas se logre de manera eficaz, brindando prioridad a la adecuación de los recursos a nuestra particular realidad.

Correspondencia:

Lizardo Cruzado
Departamento de Emergencia. Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado - Hideyo Noguchi”
Jr. Eloy Espinoza 709. Urb. Palao. San Martín de Porres.
Lima, Perú.
Teléfono: (051) 614 9205
Correo electrónico: lizardo_cruzado@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sausa M. “Tuberculosis en Perú: Cifra baja, pero seguimos liderando ranking.” Perú21. Lima, 23 de marzo del 2014. <http://peru21.pe/actualidad/tuberculosis-peru-cifra-baja-seguimos-liderando->

- ranking-2175444 (Acceso: Julio 2014).
2. Vega P, Sweetland A, Acha J, Castillo H, Guerra D, Smith-Fawzi MC, Shin S. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8:749–759.
 3. 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; <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.03.009>
 4. Bankier RG. Psychosis associated with cycloserine. *Canad Med Ass J.* 1965; 93: 35-37.
 5. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs.* 2010; 24: 655-667.
 6. Doherty AM, Kelly J, McDonald C, O'Dywer AM, Keane J, Cooney J. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35: 398-406.
 7. 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: 1257–1266.
 8. Lakhan SE, Caro M, Hadzimichalis N. NMDA receptor activity in neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry.* 2013; 4: 52. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00052.
 9. Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused in the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 258: 16-27.
 10. Arbex MA, Varella M de C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010; 36: 641-656.
 11. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 984-997.
 12. Bakhla AK, Gore PS, Srivastava SL. Cycloserine induced mania. *Ind Psychiatry J.* 2013; 22: 69-70.
 13. Otu AA, Offor JB, Ekpor IA, Olarenwaju O. New-onset psychosis in a multi-drug resistant tuberculosis patient on cycloserine in Calabar, Nigeria: a case report. *Trop J Pharm Res.* 2014; 13: 303-305.
 14. Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat.* 2013; Article ID: 489865. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/489865>

Recibido: 15/07/2014

Aceptado: 01/09/2014