



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**PSICOSIS INDUCIDA POR CICLOSERINA EN PACIENTES CON  
TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE REPORTE DE CASOS**

**Cycloserine-induced psychosis in patients with drug-resistant tuberculosis: a  
systematic review of case reports**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES:**

**Edgar Alonso Cotrina Santome  
Lizbeth Ulloa Esquivel  
Shirley Pierina Saouri Vasquez Quispe**

**ASESORES:**

**Jorge Martin Arévalo Flores**

**CO-ASESOR:**

**Bruno Pedraz Petrozzi**

**LIMA - PERÚ  
2022**



## **JURADOS**

**Presidente:** **Dr. Johann Martin Vega Dienstmaier**

**Vocal:** **Dr. Enrique Sergio Valdivia Núñez**

**Secretario:** **Dra. Larissa Otero Vegas**

**Fecha de sustentación:** **15 de noviembre del 2022**

**Calificación:** **Aprobado**

## **ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

### **ASESOR: Dr. Jorge Martín Arévalo Flores**

Profesor principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Médico Psiquiatra del Hospital Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0001-7849-8839

### **ASESOR: Dr. Bruno Pedraz Petrozzi**

Médico residente del Central Institute of Mental Health, Mannheim, Alemania

ORCID: 0000-0002-4119-971X

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este trabajo a Dios y a nuestros padres por el apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestros asesores con un especial agradecimiento al Dr. Bruno Pedraz por todo su tiempo y apoyo.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Autofinanciado

## **DECLARACIÓN DE LOS AUTORES**

Los autores declaran que no poseen ningún conflicto de interés.

# PSICOSIS INDUCIDA POR CICLOSERINA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS DROGORESISTENTE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REPORTE DE CASOS

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.researchsquare.com">www.researchsquare.com</a> Fuente de Internet	3%
2	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://core.ac.uk">core.ac.uk</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://xipe.insp.mx">xipe.insp.mx</a> Fuente de Internet	<1%
5	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	<1%
6	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	<1%
7	Alejandra de Zubiría-María, Jorge Bruce Flórez-Suárez, Paul Méndez-Patarroyo, Gerardo Quintana-López. "Tratamiento farmacológico de la crisis renal en esclerosis sistémica: una revisión sistemática de la	<1%

## **TABLA DE CONTENIDO**

I. INTRODUCCIÓN	3
II. OBJETIVOS	6
III. MÉTODOS	7
IV. RESULTADOS	12
V. DISCUSIÓN	20
VI. CONCLUSIÓN	26
VII. REFERENCIAS	27

TABLAS Y GRÁFICOS

ANEXOS



## RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características clínicas, manejo y evolución de la psicosis inducida por cicloserina (CS) en adultos con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de reportes de casos de acuerdo a la metodología PRISMA. Se extrajo información concerniente a las variables sociodemográficas, características clínicas de la psicosis y tratamiento, además se evaluó la calidad de los artículos utilizando una herramienta estandarizada (JBI Case Reports). **Resultados:** De 3416 artículos, se incluyeron 20 reportes de siete países, comprendiendo un total de 22 pacientes (68,18% de sexo masculino, edad:  $31,45 \pm 10,88$  años). Delusiones (72,73%, en su mayoría paranoides) fue el síntoma psicótico más frecuente y la mediana de la duración de la psicosis fue 13 días (rango intercuartil: 25,75). Sin embargo, en el análisis exploratorio, los síntomas psicóticos no presentaron asociación con dosis de CS ni con tiempo de duración de la psicosis. Otros síntomas frecuentes fueron agresividad (63,60%), insomnio (59,09%) e irritabilidad (45,50%). En total, 95,50% presentaron mejoría posterior al tratamiento antipsicótico, mientras que un paciente (4,54%) falleció por suicidio. Después de la evaluación de la calidad, un 85,00% de los artículos mostró bajo riesgo de sesgo. **Conclusiones:** La psicosis inducida por CS es una presentación poco frecuente, que incluye como síntoma psicótico principal delusiones, mayormente paranoides. A pesar de que el análisis exploratorio no indica asociación con la dosis del fármaco y tiempo del episodio psicótico, hacen falta más estudios para evaluar esta posibilidad.

**Palabras clave:** cicloserina, tuberculosis, trastornos psicóticos

## ABSTRACT

**Objectives:** To describe the clinical characteristics and outcomes of cycloserine (CS) - induced psychosis in adults diagnosed with drug-resistant tuberculosis (DR-TB). **Materials and Methods:** A systematic review of case reports was carried out according to PRISMA guidelines. Subsequently, information was extracted concerning sociodemographic variables, clinical characteristics of psychosis, treatment, and clinical outcomes, as well as the quality of the articles using a standardized tool (Joanna Briggs Institute -JBI- Case Reports Tool). **Results:** Of 3210 articles, 20 reports from seven countries were included, encompassing 22 patients (68,18% male participants, mean age:  $31,45 \pm 10,88$  years). Delusions (72.73%, primarily paranoid) were the most frequent psychotic symptom, and the median duration of the psychotic episode was 13 days (interquartile range: 25,75). However, psychotic symptoms due to CS were not associated with the doses or the duration of the induced psychosis. Other frequently appearing symptoms in CS-induced psychosis were aggressiveness (63,60%), insomnia (59,09%), and irritability (45,50%). After antipsychotic treatment (81,81% of the reported cases were treated with at least one antipsychotic), 95,50% presented improvement, while 4,54% died by suicide. Finally, after the quality assessment of studies using the JBI tool, 85.00% of the articles showed a low risk of bias. **Conclusions:** CS-induced psychosis is a rare presentation, which includes delusions, mostly paranoid, as its main psychotic symptom; nevertheless, its presence is not associated with the CS dose or the duration of the psychotic episode induced by CS.

**Key words:** cycloserine, tuberculosis, psychotic disorders

## I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por una bacteria del grupo *Mycobacterium* que presenta una de las mayores tasas de mortalidad a nivel mundial (1), causando la muerte de aproximadamente 1.3 millones de personas en el año 2020 según los reportes de la Organización Mundial de la Salud (2). Además, esta enfermedad representa un número elevado de años de vida sanos (AVISA) perdidos en el Perú (51 597 en el año 2012) y durante el período 2005-2010 se estimó un costo de 400 millones de dólares con una tendencia creciente cada año (3).

Uno de los problemas más alarmantes desde el punto de vista epidemiológico es la resistencia antibiótica a los esquemas de primera línea anti-TB: isoniacida y rifampicina, estableciendo así grupos de pacientes multidrogoresistentes (TB-MDR) o extremadamente resistentes (TB-XDR). La resistencia antibiótica al tratamiento implica mayor costo para los servicios de salud, mayor carga por discapacidad y mayores tasas de abandono que aquellos pacientes con TB sensible a los tratamientos de primera línea. La OMS estimó que para el año 2019 se presentaron un total de 206 030 casos de TB-MDR en el mundo. En el Perú, específicamente en Lima y Callao, se encontraron 885 casos de TB-MDR y 94 de TB-XDR, los cuales representan el 75.4% y 82.5% respectivamente de todo el país (4)

Dentro del esquema de tratamiento para aquellos pacientes que desarrollan resistencia a la isoniacida y rifampicina existen una serie de antibióticos efectivos que se encuentran incluidos en la segunda línea de tratamiento, entre ellos la cicloserina (CS), o también D-cicloserina (5). Es un fármaco con una estructura química D-4-amino-3-isoxazolidina, este un antibiótico de amplio espectro derivado de los hongos de la familia *Streptomyces*, que inhibe competitivamente dos enzimas esenciales para la síntesis de la pared celular de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (6,7).

La acción de la cicloserina parece mostrar beneficios en ciertas patologías psiquiátricas actuando como un coadyuvante que mejora los efectos de la terapia conductual en el tratamiento de trastornos de ansiedad (8) tales como trastornos obsesivos compulsivos, trastorno de ansiedad social y trastorno de estrés postraumático (9). Por otro lado, en un metaanálisis de la literatura actual todavía no se concluye un beneficio neto en la mejoría de síntomas, lo cual también está limitado por la diversidad de condiciones psiquiátricas en las que podría influenciar y falta de estudios al respecto (10).

Sin embargo, hay una variedad de efectos adversos durante el tratamiento con este medicamento, entre los que se encuentran: neurotoxicidad, depresión y psicosis. En un estudio longitudinal realizado entre 2015 y 2017, se reportó que en un grupo de 144 pacientes con TB que recibían CS, un 35% desarrollaron algún evento neuropsiquiátrico y de estos solo el 8% desarrolló psicosis (5 casos por 100 personas-mes), siendo esta una condición poco frecuente entre los pacientes

en tratamiento con CS (7). Por otro lado, en un estudio de seguridad y vigilancia farmacológica estimó que la prevalencia global combinada de las reacciones medicamentosas adversas debido a la CS fue de 9.1%, siendo el 5.7% para reacciones psiquiátricas (11). Adicionalmente, de los 445 informes de seguridad de casos reportados desde 1970 atribuidos a cicloserina, 75% fueron atribuidos a condiciones neuropsiquiátricas y de estos un 14% relacionados a psicosis (11), considerándose en este estudio también una condición poco frecuente.

La psicosis es una condición neuropsiquiátrica, de etiología primaria o secundaria (orgánica, farmacológica, toxicológica, etc.), la cual incluye principalmente alteraciones del pensamiento, de la percepción, así como alteraciones de la voluntad y del ánimo, que comprometen la funcionalidad del individuo afectado (12–14). Con relación a psicosis y la CS, la inducción de la psicosis está caracterizada por una activación glutamatérgica relacionada con acciones en los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y AMPA-Kainato, como también a la inhibición de la enzima GABA transferasa, elevando así las concentraciones de GABA en el sistema nervioso central (15–17).

Sin embargo, dada la reducida frecuencia de aparición de psicosis relacionada al tratamiento con CS, la gran mayoría de los estudios en la literatura se reducen a reporte de casos, habiendo en este sentido una escasa noción del cuadro clínico y factores asociados a la psicosis inducida por CS en pacientes con TB. A pesar de que los informes de casos tienen una capacidad reducida para hacer afirmaciones causales, a menudo estos brindan detalles valiosos que están ausentes en estudios

poblacionales (18). Es en este sentido que las revisiones sistemáticas de reportes de casos juegan un papel importante en la documentación de presentaciones comunes y comorbilidades de fenómenos poco frecuentes, como la aparición de psicosis inducida por CS en personas con TB (18–21). Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio es realizar una revisión sistemática para describir las características clínicas, comorbilidades, presentaciones y consecuencias de los casos reportados en la literatura de psicosis inducida por cicloserina en adultos con diagnóstico de TB drogoresistente (TB-DR).

## **II. OBJETIVOS**

Describir las características clínicas, manejo y evolución de la psicosis inducida por cicloserina (CS) en adultos con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente

Específicos:

1. Describir las características clínicas, de los casos reportados en la literatura de psicosis inducida por cicloserina en adultos con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente.
2. Describir el manejo de los casos reportados en la literatura de psicosis inducida por cicloserina en adultos con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente.
3. Describir la evolución de los casos reportados en la literatura de psicosis inducida por cicloserina en adultos con diagnóstico de tuberculosis drogoresistente.

### **III. MÉTODOS**

#### **Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 1) Reportes de casos de pacientes mayores de 18 años, 2) Pacientes que hayan tenido una historia documentada de TB-DR (TB-MDR o TB-XDR), 3) pacientes con TB-DR con las características en los puntos anteriormente descritos, que hayan desarrollado psicosis durante la administración de CS o posterior al tratamiento con CS, y 4) Artículos identificados como reporte de casos, serie de casos y cartal editor describiendo pacientes con psicosis inducida por CS que incluyan al menos los siguientes criterios: datos socioeconómicos, presentación clínica, descripción psicopatológica (breve) de la psicosis, curso de la enfermedad, tratamiento de la psicosis y consecuencias del manejo clínico de la psicosis.

Se excluyeron todos los estudios que involucraron pacientes menores de 18 años, que no tuvieron diagnóstico de TB-MDR o que no estuvieron en tratamiento con CS, con historia previa de esquizofrenia o trastorno bipolar, con consumo de sustancias ilícitas concomitantes al tratamiento con CS o con enfermedad actual que pudiera explicar el episodio psicótico (tumor cerebral, accidente cerebrovascular, etc.). También fueron excluidos los estudios que no reportan un caso clínico o series de ellos, así como los que no estuvieron disponibles en texto completo.

## **Fuentes de información y estrategias de búsqueda**

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Medline, EBSCO, Web of Science, CENTRAL, SciELO y Google Scholar, algunas con acceso directo y otras a las que se pudo acceder a través de los recursos bibliográficos y el correo institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. No se establecieron filtros en cuanto a la antigüedad de los artículos o el idioma de los mismos.

La presente revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA usando las bases de datos anteriormente mencionadas. La búsqueda fue realizada entre el 23/07/2022 y el 24/08/2022. Se llevó a cabo una búsqueda combinada con las siguientes palabras claves: *“cycloserine”*, *“psychotic disorders”*, *“psychosis”*, *“psychoses, substance induced”*, *“schizophrenia”*, *“disorder, schizophreniform”*, *“schizophrenia spectrum and other psychotic disorders”*, *“schizophrenia and disorders with psychotic features”*, *“bipolar disorder”*, *“delusions”*, *“hallucinations”*, *“mania”*, *“catatonia”*, *“tuberculosis”* en conjunto con el operador booleano “AND”. Las posibles combinaciones de los operadores booleanos se encuentran detalladas en anexo 1; en general, se realizó la búsqueda de los artículos combinando la palabra clave *“cycloserine/cicloserina”* con el resto de los booleanos mencionados anteriormente.

Finalmente, entre las fechas del 03/10/2022 y el 05/10/2022 se realizó nuevamente la búsqueda de artículos en las bases de datos anteriormente mencionadas utilizando la misma estrategia de búsqueda. No se encontraron



nuevas publicaciones relevantes para esta revisión sistemática o que afecten los resultados encontrados, concluyéndose la búsqueda el día 05/10/2022.

### **Proceso de selección**

Los resultados de estas búsquedas fueron exportados para luego ser incorporados en el software Zotero 6.09 (22). En el caso específico de Google Scholar se utilizó el software de acceso libre Publish or Perish (23) para exportar la búsqueda. Se eliminaron todos los duplicados, para luego ser agregados al aplicativo web Rayyan.ai (24) donde los investigadores seleccionaron de manera independiente todos los reportes de casos, series de casos y correspondencia que informaban a través del título o el resumen sobre psicosis inducida por CS. Los desacuerdos en la selección de los artículos se resolvieron por consenso entre todos los investigadores, posteriormente cada uno realizó una revisión completa de los artículos con el fin de excluir a todos aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión ya mencionados. Asimismo, en este proceso se excluyeron todos aquellos artículos que no disponían del texto completo y los desacuerdos se resolvieron bajo la misma modalidad. Ni el año de publicación de los artículos ni el idioma de los mismos fue un criterio de exclusión, un artículo que no se encontraba ni en el idioma español e inglés fue traducido haciendo uso de un software de libre acceso (Google Translate, Google Inc., Estados Unidos de Norteamérica).

### **Estudio y valoración del riesgo de sesgo y de la reacción adversa al medicamento**

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó mediante una herramienta desarrollada por el Instituto Joanna Briggs (JBI) (25), esta fue desarrollada con el objetivo de evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los reportes de caso (26–29). Los artículos fueron asignados de manera aleatoria entre los tres evaluadores (ACS-SVQ-LUQ). Se estableció previamente que si en una primera revisión uno de los evaluadores consideraba que el artículo no cumplía con los criterios descritos en la herramienta sería necesario la revisión de un segundo evaluador. Si se obtenían discrepancias entre el primer y segundo evaluador, se determinaba la inclusión o exclusión del artículo por un tercer evaluador en el siguiente orden: ACS-SVQ-LUQ, LUQ-ACS-SVQ y SVQ-LUQ-ACS.

### **Medición de la probabilidad de la reacción adversa a medicamento según Naranjo**

Una limitación frecuente de los reportes de casos es establecer causalidad en las reacciones adversas a medicamentos, y esto se debe a diferentes factores, como la subjetividad del reporte de caso y las características específicas del paciente. Una forma de lidiar con estas limitaciones y estandarizar la información presentada es a través del algoritmo de Naranjo (30). Esta herramienta es muy utilizada en el reporte de casos y consta de 10 criterios con los que se asigna un puntaje que determina una de las cuatro categorías: dudoso (0 puntos), posible (1 a 4 puntos), probable (5 a 8 puntos) y definido ( $\geq 9$  puntos).

Si el artículo de reporte de caso incluido no reportaba las puntuaciones siguiendo el algoritmo de Naranjo, usamos la información descrita en los reportes de caso

para estimar la categoría correspondiente al algoritmo de Naranjo, como también se recomienda en otros estudios (31).

### **Proceso de recopilación de datos**

El proceso de recolección de datos se realizó entre los 3 investigadores (ACS, SVQ, LUQ), los artículos fueron asignados de manera aleatoria entre los mismos y la información recolectada fue registrada en una tabla de datos. Se tuvo en cuenta el autor, año de publicación y tipo de estudio; características demográficas de los participantes, como sexo, edad y país, características clínicas de la psicosis, así como el manejo y tratamiento utilizado (suspensión, reducción o mantenimiento de la dosis de la CS y antipsicótico añadido de ser el caso); exámenes auxiliares empleados en cada uno de los estudios y la evolución final de la psicosis. Finalmente, la información obtenida en la extracción de datos se resumió en forma de variables cualitativas o cuantitativas para el análisis estadístico, descrito a continuación.

### **Análisis estadístico**

Dado que esta revisión sistemática buscó principalmente describir las características de una psicosis inducida por CS en la literatura, aplicamos estadística descriptiva para presentar los síntomas más frecuentes de la psicosis inducida por CS, así como las características sociodemográficas y el tratamiento utilizado. Para ello, presentamos los datos cuantitativos utilizando las medidas de tendencia central adecuadas (media con desviación estándar y/o mediana con

rango intercuartílico). Los datos cualitativos, en su mayoría datos dicotómicos, se expresaron mediante porcentajes y frecuencias. Si fuese necesario, los datos se presentaron en tablas y gráficos para una mejor legibilidad.

Finalmente, como parte de un análisis exploratorio, realizamos una prueba exacta de Fisher de dos colas para calcular las asociaciones entre los síntomas más frecuentes de psicosis inducida por CS, la duración de la psicosis y las dosis de CS utilizadas en el tratamiento de TB-DR. En este caso, definimos una  $p$  de dos colas = 0,05 como el umbral de significación estadística. Por lo tanto, los valores de  $p < 0,05$  se definen como estadísticamente significativos y los valores de  $p < 0,10$  se definen en este estudio como una tendencia hacia la significación.

Para los datos descriptivos y el análisis exploratorio se utilizó el software SPSS (International Business Machines Corporation, Nueva York, Estados Unidos de América), versión 26.0. Finalmente, los gráficos se generaron utilizando Prism 8 GraphPad (GraphPad Software Inc., California, Estados Unidos de América).

#### **IV. RESULTADOS**

##### **Características generales de los participantes y de los estudios**

En la figura 1 se puede observar el diagrama de flujo según el protocolo PRISMA para los estudios incluidos en esta revisión sistemática de reportes de casos. Inicialmente, se identificaron un total de 3416 artículos, de estos se eliminaron 1837 duplicados y quedaron 1579 publicaciones. Posteriormente se removieron un total de 1531 artículos luego de revisar los títulos y resúmenes por irrelevancia con el objetivo de este estudio. De los 48 artículos restantes hubo 24 reportes que

no se pudieron recuperar y fueron excluidos, así como 3 artículos más ya que los pacientes eran menores de edad. Finalmente, los restantes 21 artículos fueron sometidos a evaluación de calidad y riesgo de sesgo mediante la herramienta del JBI.

En el proceso de evaluación, se obtuvo discrepancia con un artículo (32), y se siguió la metodología anteriormente descrita con lo cual fue excluido debido al alto riesgo de sesgo.

Un total de 20 artículos cumplieron los criterios de inclusión, englobando un total de 22 pacientes de 7 países diferentes (tabla 1), en su mayoría pacientes de la India (11 pacientes, 50% de los casos incluidos). Uno de los artículos fue publicado en español (33) y otro en japonés (34), mientras que el resto fue publicado en inglés.

De los 22 pacientes incluidos en los reportes de caso, 15 (68,18%) eran de sexo masculino y 7 (31,82%) de sexo femenino. Adicionalmente, la edad media y su desviación estándar entre los participantes era de 31,45 y 10,88 años, respectivamente.

Con relación a los antecedentes, 17 (77,27%) de ellos no tenían antecedentes médicos de importancia. Por otro lado, 2 (9,09%) de los pacientes tenían como comorbilidad diabetes mellitus, 1 (4,55%) de hipotiroidismo, 1 (4,55%) tuvo un episodio de TB meníngea en el pasado y hubo 1 (4,55%) con intentos suicidas durante la terapia por TB. En el caso de este paciente, los autores del estudio no reportaron antecedentes psiquiátricos de importancia previos al tratamiento de la TB. Otro de los pacientes de los estudios incluidos tenía como antecedente

familiar depresión mayor y trastorno bipolar; sin embargo, el resto de los pacientes de los reportes de caso no tenían antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas de importancia. Finalmente, 19 (86.36%) de ellos refirieron no tener alguna farmacodependencia, dependencia al alcohol o a la nicotina. Sin embargo, 3 (13,64%) participantes declararon haber consumido alcohol de forma regular en el pasado y 1 (4,55%) participante (33) declaró haber consumido por última vez cannabis y pasta básica de cocaína 9 semanas antes del ingreso hospitalario. No obstante, estos consumos no se trataron de una dependencia a sustancias, según lo mencionado por los autores en el artículo. Además, ningún consumo fue concomitante al tratamiento con CS.

### **Características clínicas de los pacientes con TB-DR y psicosis inducida por CS**

En primer lugar, entre los casos reportados de pacientes TB-DR, todos fueron diagnosticados con TB-MDR y no hubo pacientes diagnosticados con TB-XDR. En relación con las características del tratamiento con CS, la media de la dosis (desviación estándar) de CS que recibieron los pacientes de los reportes de casos que indujo psicosis fue de 631,58 (174,17) mg diarios. Luego, la media de la duración del tratamiento con CS (desviación estándar) hasta el inicio de los síntomas psicóticos en los pacientes de los casos fue de 169,09 (239,52) días.

En la tabla 2 se mencionan además los detalles sobre las presentaciones clínicas de los pacientes de los reportes de casos incluidos, con TB-MDR y psicosis inducida por CS. En relación a la duración de la psicosis, la mediana de la

duración de la psicosis durante el tratamiento con CS fue de 13 días (30 - 4,25 días; rango intercuartil: 25,75). Los síntomas más comunes reportados en pacientes con TB-MDR y con psicosis inducida por CS fueron delusiones (16 pacientes; 72,73%), seguido de agresividad (14 pacientes; 63,60%), insomnio (13 pacientes; 59,09%), alucinaciones (11 pacientes; 50,00%) e irritabilidad (10 pacientes; 45,50%). En relación con la agresión observada en los reportes de casos, 14 de 22 pacientes reportados presentaron heteroagresividad (agresión contra el personal médico y de enfermería), mientras que uno de 22 pacientes reportados presentó autoagresividad. En este último caso, el paciente en cuestión falleció a causa de un suicidio por desangramiento a causa de autolesiones por corte en los vasos periféricos.

Sobre el registro del tipo de alucinaciones, se cuentan registros de solo 11 pacientes reportados en los casos clínicos. De ellos, sólo 3 (13,64%) de los pacientes presentaron alucinaciones visuales, 2 (9,09%) alucinaciones auditivas y 2 (9,09%) una combinación entre alucinaciones auditivas y visuales. Por otro lado, en el caso del registro del tipo de delusiones, 13 (59,09%) de los pacientes presentaron delusiones de persecución/paranoide, seguido de 1 (4,55%) paciente con delusiones de grandeza, 1 (4,55%) paciente con delusiones somáticas y 1 (4,55%) paciente con delusiones celotípicas. Además, de los 16 pacientes con delusiones, cuatro de ellos tuvieron dos tipos de delusiones: 3 pacientes tuvieron delusiones de referencia y de persecución/paranoides, 1 tuvo delusiones de persecución/paranoides y de grandeza. Finalmente, solo un paciente tuvo tres tipos de delusiones: de grandeza, somáticas y de persecución/paranoide.

## **Intervención clínica de los pacientes TB-DR con psicosis inducida por CS**

El tratamiento de la psicosis inducida por CS varió entre pacientes reportados. De los 22 pacientes reportados, 4 (18,20%) no recibieron tratamiento antipsicótico. De los restantes 18 (81,80%) pacientes reportados, la mayoría (10 pacientes;45,50%) recibió monoterapia con 1 antipsicótico (2 participantes recibieron risperidona, 2 olanzapina, 2 haloperidol, 1 recibió quetiapina, y 1 recibió clorpromazina). De los pacientes que recibieron una combinación de 2 antipsicóticos (18,18%), dos de ellos recibieron una combinación con olanzapina y haloperidol, 1 recibió clorpromazina y haloperidol, y un paciente recibió olanzapina y quetiapina. Adicionalmente, cuatro pacientes recibieron una combinación de tres antipsicóticos (18,18%), de los cuales: 2 de ellos recibieron clorpromazina + risperidona + haloperidol, 1 de ellos recibió haloperidol + prometazina + olanzapina, y 1 de ellos recibió haloperidol + clorpromazina + olanzapina.

De los tratamientos adyuvantes a la terapia antipsicótica, cuatro (19,05%) pacientes recibieron benzodiacepinas (lorazepam y diazepam), 2 (9,52%) pacientes recibieron agentes anticolinérgicos (benzhexol) y 1 (4,76%) recibió ácido valpróico. Paralelamente a la terapia psicofarmacológica, 16 (72,72%) de los pacientes reportados dejaron de recibir CS, mientras que 2 (9,09%) de los pacientes reportados continuaron con el tratamiento de CS. Por otro lado, a 2 (9,09%) pacientes se les redujo la dosis de CS (uno recibió una reducción de 750 a 500 mg; el otro paciente una reducción de 500 a 250 mg por 7 días, para luego volver



a la dosis de 500 mg/día). Adicionalmente, a dos pacientes (9,09%) reportados se les suspendió la dosis de CS completamente por un lapso definido de tiempo (un paciente recibió una suspensión de 72 horas del tratamiento, y el otro de 7 días).

Finalmente, 21 de los 22 pacientes reportados presentaron una mejoría clínica de los síntomas psicóticos con las estrategias terapéuticas reportadas. Solo en el caso de un paciente en tratamiento con risperidona y clonazepam (no se precisa dosis), que se suicidó por desangramiento al cortarse en diferentes regiones del cuerpo, no presentó una mejoría en los síntomas psicóticos a pesar del tratamiento.

#### **Análisis exploratorio: duración de la psicosis inducida, dosis de CS y síntomas más frecuentes en una psicosis inducida por CS en pacientes TB-MDR**

A manera de análisis exploratorio, se realizó una prueba de asociación para las variables “duración de la psicosis inducida” y los síntomas más frecuentes en pacientes con psicosis inducida por CS, como también “dosis de CS” y síntomas más frecuentes. En ese sentido, se realizó una prueba exacta de Fisher de dos colas para analizar la correlación entre duración de la psicosis inducida con la variable dosis de CS con el resto de las variables anteriormente mencionadas. Además, los porcentajes de la presencia de los síntomas más frecuentes en una psicosis inducida por CS en pacientes TB-MDR (delusiones, agresividad, insomnio y alucinaciones) y dosis de CS con respecto a la duración de la psicosis se representan en la figura 2. En el caso de la variable “*duración de la psicosis inducida*”, se utilizó el método de división mediana (13 días) para la variable,

dicotomizándose así la variable en dos categorías: “ $\leq 13$  días” y “ $> 13$  días”. De similar manera, se dicotomizó la variable “*dosis de CS*” en dos categorías: “250 a 500 mg CS” y “750 a 1000 mg CS”.

En primer lugar, en nuestro análisis exploratorio la duración de psicosis inducida en los casos reportados no se asoció significativamente con las dosis de CS ( $p = 0,650$ ). Adicionalmente, la duración de psicosis inducida por CS no mostró asociación significativa con la presencia de delusiones ( $p = 0,149$ ), ni con agresividad ( $p = 0,183$ ), ni con insomnio ( $p = 1,000$ ), ni con irritabilidad ( $p = 0,669$ ) ni con la presencia de alucinaciones ( $p = 1,000$ ) en los casos reportados. Sin embargo, cuando se consideraron en el análisis sólo los casos reportados de pacientes con TB-MDR y con delusiones de carácter paranoide por CS (13 de 16 pacientes), los resultados mostraron una tendencia a la significación estadística para la asociación entre duración de la psicosis inducida y delusiones de carácter paranoide ( $p = 0,081$ ).

Por otro lado, se realizó nuevamente la prueba exacta de Fisher (dos colas) para analizar la asociación entre la dosis recibida de CS y los síntomas más frecuentes de la psicosis inducida por CS. No hubo asociación significativa entre dosis de CS y la presencia de delusiones ( $p = 0,141$ ), tampoco como con agresividad ( $p = 1,000$ ), con insomnio ( $p = 1,000$ ) y con la presencia de alucinaciones ( $p = 0,664$ ). En el caso de irritabilidad, los resultados de la prueba exacta de Fisher de dos colas mostraron una tendencia a la significación estadística para la asociación entre dosis de CS e irritabilidad ( $p = 0,070$ ). Sin embargo, en el caso de las

delusiones de tipo paranoide, no hubo asociación estadísticamente significativa entre este síntoma clínico y la dosis empleada de CS ( $p = 0,170$ ).

### **Evaluación de la calidad de los reportes de caso: psicosis inducida por CS en pacientes con TB-MDR**

En general, la calidad de los reportes de casos fue buena, viéndose que la gran mayoría de los artículos tenían un bajo riesgo de sesgo (tabla 2). En ese sentido, se determinó que un 17 (85,00%) de los reportes no presentó ningún riesgo, mientras que un 3 (15,00%) presentó un riesgo bajo. Un total de 3 (13,63%) estudios no reportaron la cantidad de dosis de CS utilizada en los pacientes con TB-MDR. Por otro lado, en el caso del registro de síntomas, de los casos reportados que describieron la presencia de alucinaciones 4 (36,40%) estudios no especificaron de qué tipo de alucinaciones se trataban (p.ej. visuales o auditivas). Finalmente, solo un estudio describió el uso de la CS para el tratamiento de TB-MDR después del uso de otros antibióticos, mientras que el resto de los casos reportados indican un uso concomitante de la CS con otros antibióticos. La evaluación de la calidad de los estudios individuales se describe en detalle en la tabla 2.

En el caso de la probabilidad de la reacción a evento adverso, en este caso psicosis inducida por CS, un total de 6 artículos utilizaron el algoritmo de Naranjo en los pacientes usuarios de CS. En caso de que este algoritmo no haya sido descrito en los reportes de casos, se procedió a establecer el puntaje de acuerdo con la

información presentada en el artículo. De los artículos reportados, 18 presentaron un índice de Naranjo “probable” para psicosis inducida por CS (5 a 8 puntos) mientras que el resto puntuó como “posible” (1 a 4 puntos).

## V. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática de reporte de casos identificó un total de 20 artículos de pacientes TB-MDR con psicosis inducida por CS. La muestra de los reportes de casos incluidos señala una edad promedio de 31,45 años, la mayoría de los participantes no tenía ningún antecedente médico de importancia. Con respecto a la duración de la psicosis, se halló una mediana de la duración de 13 días. Además, entre los síntomas psicóticos presentes, se encontró que las delusiones (mayormente de carácter paranoide) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. En relación con el tratamiento de la psicosis inducida por CS, se encontró que la mayoría recibió al menos un antipsicótico y paralelamente dejaron de recibir CS. Finalmente, de los reportes incluidos en esta revisión, sólo en uno se reportó el *exitus letalis*, ya que el paciente se quitó la vida, infringiendo múltiples cortes y falleciendo por desangramiento.

En relación con los síntomas más frecuentes hallados en psicosis inducida por CS, no hallamos asociación significativa entre estos y la dosis de CS dada para el tratamiento para la TB-MDR. De la misma manera, no hubo asociación estadísticamente significativa entre estos síntomas y la duración de la psicosis, así como entre la dosis de CS y la duración de la psicosis.

Por último, todos los reportes incluidos mostraron una buena calidad al momento de la evaluación; también, el índice de Naranjo arrojó en la mayoría de los reportes la psicosis como una reacción adversa “probable” de la CS.

Con relación a los datos sociodemográficos, existen similitudes entre nuestros hallazgos y previos estudios sobre la presencia de psicosis y CS. Por ejemplo, un estudio retrospectivo reportó que las edades más jóvenes representaban un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis inducida por CS (35). En otro estudio observacional realizado en el 2021 se señala en una muestra de 144 pacientes una edad promedio de 35,7 años, así como una predominancia del sexo masculino en la muestra, similar los resultados sociodemográficos de nuestro estudio (7).

Hasta donde sabemos, esta es, además, la primera revisión sistemática concerniente al tema psicosis inducida por CS en pacientes TB-DR entre los años 1965 y 2022, que caracteriza y describe los principales aspectos de la psicosis en estos pacientes, incluyendo predominantemente delusiones paranoides y de persecución. Estudios experimentales, similares en la temática, que emplearon la CS como tratamiento adyuvante por un periodo de 8 semanas en la esquizofrenia demostraron también el incremento de delusiones, la grandiosidad y la hostilidad en estos pacientes (17). Otro estudio halló que la CS causó la aparición de síntomas psicóticos en un grupo pequeño de pacientes con esquizofrenia (alucinaciones, agitación psicomotriz, desorganización del pensamiento, síntomas catatónicos) (36). Finalmente, un estudio experimental demostró igualmente que la D-CS causó en pacientes esquizofrénicos una exacerbación de la psicosis,

generando una agitación psicomotriz, síntomas alucinatorios de carácter persecutorio, delusión paranoide de aparición aguda, psicosis confusional (que incluye principalmente una obnubilación en la conciencia y una aceleración que deviene en verborrea como también en incoherencias, dándose sobre todo en las intoxicaciones) y alteraciones del sueño-vigilia (36).

Actualmente se conoce poco el mecanismo farmacológico por el cual la CS se asocia a estos síntomas psicóticos; sin embargo, se sabe que desempeña un rol importante en la vía glutamatérgica como agonista parcial de los receptores NMDA en unión a los sitios de glicina (17). Por otro lado, según algunos estudios, se afirma que la CS puede, a altas dosis, actuar como un antagonista de los receptores NMDA (NMDAR), empeorando los síntomas psicóticos, por ejemplo, en pacientes con esquizofrenia (17,37). Por el contrario, en nuestro análisis exploratorio se halló que la dosis de CS no se encontraba asociado con la presencia de los síntomas psicóticos más frecuentes de la psicosis inducida por CS. De la misma manera, un estudio observacional definió que las concentraciones de CS así como el área bajo de la curva de la CS no se encontraba asociada con la aparición de síntomas psicóticos en pacientes con TB-MDR (35). Una explicación para esta diferencia entre dosis de CS y síntomas en estas entidades clínicas (esquizofrenia y psicosis inducida) sería probablemente por diferencias a nivel fisiológico de ambas entidades clínicas. Mientras que en esquizofrenia los antipsicóticos y la CS compiten por el mismo sitio de reconocimiento de la glicina en los NMDAR, como afirman algunos estudios, siendo necesario más dosis de CS para más probabilidad de aparición de síntomas

psicóticos (17,37), en TB-DR la inducción de psicosis no es dependiente de la dosis de CS. Finalmente, la dosis diaria de CS reportada, así como las diferencias entre los pacientes también representó una variabilidad entre los casos reportados (dosis mínima: 250 mg, dosis máxima: 1000 mg), siendo también una posible explicación a los hallazgos del análisis exploratorio. Dada la calidad exploratoria del análisis, es importante recordarle al lector que los resultados obtenidos deben de ser también manejados con cautela dadas diferentes limitantes de la muestra (sobre todo el tamaño), así como el diseño de bajo poder de los reportes de casos clínicos.

Asimismo, dentro del análisis exploratorio no se hallaron asociaciones significativas entre la duración de la psicosis inducida por CS y los diferentes síntomas psicóticos producidos. Nuestros resultados concuerdan con los existentes en la literatura que reportan que no existe asociación con la duración de la psicosis inducida en pacientes con TB multidrogoresistente (7). Como se ha mencionado anteriormente, es posible que debido a la variabilidad de las características clínicas y terapéuticas (variabilidad de la dosis) de los pacientes reportados es que no se haya visto asociación entre ambas variables.

Con respecto al tratamiento de la psicosis inducida por CS, la mayoría de los pacientes reportados presentó una mejoría con la administración de fármacos antipsicóticos y la discontinuación de la CS. Esta característica varía según los reportes en la literatura, ya que existe un estudio retrospectivo que muestra la mejoría de la psicosis en la mayoría de los pacientes al reducir la dosis de la CS o

al suspenderla temporalmente (35). Sin embargo, los resultados de ambos estudios concuerdan en que la reducción a la exposición de la CS reduce la frecuencia de aparición de síntomas psicóticos y, a su vez, el tratamiento de la psicosis mediante el uso de antipsicóticos mejora el cuadro clínico producido por la administración del antibiótico.

Finalmente, la escala de reacción adversa de Naranjo mostró que es probable (5 a 8 puntos) la inducción de la psicosis debido a la CS. Algunos reportes de casos presentaron los valores en la escala de Naranjo (6 artículos); sin embargo, los reportes restantes no mencionaron un puntaje en el algoritmo de Naranjo, siendo este finalmente calculado por los autores de este estudio.

La herramienta de Naranjo puede presentar algunas desventajas, entre las cuales se encuentra la variabilidad del puntaje numérico debido a la opinión del evaluador. Además, la falta de información descrita en el artículo para calificar ciertos criterios podría dificultar la evaluación de la probabilidad de la reacción adversa en el caso, por ejemplo, de evaluadores externos que no estuvieron involucrados en el tratamiento del paciente. Esta dificultad en cuanto a reproducibilidad ha sido analizada en otros estudios mediante la comparación del puntaje asignado por los mismos autores del reporte de caso y el obtenido por evaluadores solo con la información que proveía el artículo (31). En este caso, se observa que a pesar haber variación en el puntaje numérico, en su gran mayoría esto no influyó a un cambio en la categoría asignada (31).

La principal fortaleza del presente estudio incluye una descripción, mediante el uso de una búsqueda sistemática, de los síntomas psicóticos en pacientes usuarios



de CS debido a una TB-DR. Dicho evento es una manifestación de baja frecuencia, ocurriendo por lo general en desde un 8% a un 14% de los pacientes con TB-DR en tratamiento de segunda o tercera línea.

Es importante mencionar, sin embargo, que este estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas. Primero, el trabajo presentado está limitado por un tamaño de muestra pequeña. Por otro lado, algunos reportes presentaron datos incompletos (p.ej. la caracterización de las alucinaciones o la dosis de CS). Además, 5 artículos no presentaron exámenes auxiliares y los protocolos de evaluación del paciente (laboratorios de rutina, diagnóstico por imágenes, electrofisiología, etc.). Con relación a la metodología del estudio, esta revisión sistemática de reporte de casos se basa en información clínica no sistematizada, que influyó en la presentación de los detalles y también en la calidad de los artículos incluidos, siendo una limitación del estudio. Asimismo, este estudio no es el apropiado para determinar la causalidad del evento psicótico, debido a la metodología no aleatorizada y anecdótica de los casos clínicos.

Por último, la accesibilidad de algunos artículos fue muy restringida, a pesar de contactar a los autores correspondientes en múltiples ocasiones, de tal manera que se contó en estos casos sólo con el resumen del reporte de caso o bien con el título del reporte.

Los hallazgos de esta revisión sistemática descriptiva sugieren que los reportes de casos, a pesar de la descripción clínica de la psicosis inducida por CS, cabe mencionar algunas de las limitaciones del análisis exploratorio realizado como la carencia de información relevante puede limitar de forma significativa posibles

análisis de datos estadísticos que determinen una asociación, por ejemplo, entre la dosis de CS, la duración de la psicosis y los síntomas psicóticos por CS, además dentro del análisis exploratorio entre la dosis de cicloserina y los síntomas psicóticos estaría sesgada al tener en cuenta que el evento psicótico era una de los criterios de inclusión del estudio por tanto, haría falta más estudios que ayuden a clarificar la asociación entre ambas variables, así como estudios de carácter longitudinal para observar los factores de riesgo asociados al desarrollo de psicosis por CS. Además, todos los participantes recibieron dosis mayores a 250 mg diarios (media: 631,58 mg), con lo cual solo estaría presente el carácter antagonista de este fármaco.

## **VI. CONCLUSIÓN**

El presente trabajo concluye que el síntoma psicótico más frecuente de los casos reportados de psicosis inducida por CS fueron las delusiones dentro de esta la de tipo paranoide, la reducción a la exposición de la CS y los fármacos antipsicóticos permite la mejoría del cuadro psicótico. Finalmente, no se encontró en el análisis exploratorio una asociación entre la dosis de CS y los síntomas psicóticos ni con la duración de los mismos. No obstante, hacen falta más estudios para poder esclarecer mejor las mencionadas correlaciones entre los síntomas psicóticos, dosis de CS y tiempo de duración de la psicosis inducida.

## VII. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>
2. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklillu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis.* diciembre de 2021;113:S7-12.
3. Soto Cabezas M, Chavez Pachas A. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en Perú 2015 [Internet]. Edición electrónica, Febrero 2016. [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
4. Ministerio de Salud de Perú Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública Dirección de Prevención y Control de. Memoria 2016-2020: Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis DPCTB [Internet]. 2021 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5626.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2020 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52261>
6. Li X, Meng X, Duan H, Wang L, Wang S, Zhang Y, et al. Original and efficient synthesis of D-cycloserine. *Arch Pharm (Weinheim).* Agosto de 2010;343(8):473-5.
7. Court R, Centner CM, Chirehwa M, Wiesner L, Denti P, de Vries N, et al.

- Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. abril de 2021;105:688-94.
8. Bontempo, A., Panza, K. E., & Bloch, M. H. (2012). D-cycloserine augmentation of behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(4), 10916.
  9. Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Gonçalves, R., Mendlowicz, M. V., Coutinho, E. S. F., & Ventura, P. (2014). Does D-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PloS one*, 9(7), e93519.
  10. Kuppili, P. P., Menon, V., Sathyanarayanan, G., Sarkar, S., & Andrade, C. (2021). Efficacy of adjunctive D-Cycloserine for the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neural Transmission*, 128(2), 253-262.
  11. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. octubre de 2013;17(10):1257-66.
  12. Fusar-Poli P, Pablo GS de, Rajkumar RP, López-Díaz Á, Malhotra S, Heckers S, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of brief psychotic episodes: a review and research agenda. *Lancet Psychiatry*. 1 de enero de 2022;9(1):72-83.
  13. Mingote Adán JC, Pino Cuadrado P del, Huidobro Á, Gutiérrez García D, Miguel Peciña I de, Gálvez Herrer M. El paciente que padece un trastorno

- psicótico en el trabajo: diagnóstico y tratamiento. *Med Segur Trab.* septiembre de 2007;53(208):29-51.
14. Pedraz Petrozzi B, Arévalo Flores M. Psicosis sintomáticas. *Rev Neuro-Psiquiatr.* abril de 2014;77(2):63-9.
  15. Dunga JA, Alasia DD, Alkali NH, Adamu Y, Vakai I, Musa JJ. Cycloserine induced psychosis among patient's on second line treatment for drug resistant tuberculosis in Bauchi and Port Harcourt, Nigeria. *Niger Health J.* 2015;15(3):118-24.
  16. Rouaud E, Billard JM. Cycloserine facilitates synaptic plasticity but impairs glutamatergic neurotransmission in rat hippocampal slices: Effects of D-cycloserine in CA1 hippocampal activity. *Br J Pharmacol.* noviembre de 2003;140(6):1051-6.
  17. van Berckel BNM, Evenblij CN, van Loon B, Maas MF, van der Geld M a. M, Wynne HJ, et al. D-Cycloserine Increases Positive Symptoms in Chronic Schizophrenic Patients When Administered in Addition to Antipsychotics: A Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychopharmacology.* agosto de 1999;21(2):203-10.
  18. Smith CM, Gilbert EB, Riordan PA, Helmke N, von Isenburg M, Kincaid BR, et al. COVID-19-associated psychosis: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry.* 1 de noviembre de 2021;73:84-100.
  19. Singhai K, Kuppili PP, Nebhinani N. Atypical neuroleptic malignant syndrome: A systematic review of case reports. *Gen Hosp Psychiatry.* 1 de septiembre de 2019;60:12-9.
  20. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME.

- Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus*. diciembre de 2016;25(14):1520-31.
21. Carroll AJ, Goergen J, Wafford QE, Flaherty JD, Grady KL, Feingold KL. Psychiatric conditions in patients presenting with Takotsubo syndrome: A systematic review and synthesis of case studies. *Gen Hosp Psychiatry*. 1 de julio de 2020;65:54-63.
  22. Roy Rosenzweig Center for History and New Media. Zotero 6.09 [Internet]. 2016. Disponible en: [www.zotero.org/download](http://www.zotero.org/download)
  23. Harzing - AW. Publish or Perish [Internet]. [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://harzing.com/resources/publish-or-perishes>
  24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de diciembre de 2016;5(1):210.
  25. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetc R, et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. En: Aromataris E, Munn Z, editores. *JBIC Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020 [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/Chapter+7%3A+Systematic+review+s+of+etiology+and+risk>
  26. Vardell E, Malloy M. Joanna Briggs Institute: an evidence-based practice database. *Med Ref Serv Q*. 2013;32(4):434-42.
  27. Hannes K, Lockwood C. Pragmatism as the philosophical foundation for the Joanna Briggs meta-aggregative approach to qualitative evidence synthesis. *J Adv Nurs*. julio de 2011;67(7):1632-42.

28. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid-Based Med.* febrero de 2015;8(1):2-10.
29. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: ¿what are they and which is better? *Mil Med Res.* 29 de febrero de 2020;7(1):7.
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* agosto de 1981;30(2):239-45.
31. Liang R, Borgundvaag B, McIntyre M, Thwaites C, Ragan K, Wyllie A. Evaluation of the Reproducibility of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale Score in Published Case Reports. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* noviembre de 2014;34(11):1159-66.
32. Yadav S, Rawal G. Adverse drug reactions due to cycloserine on the central nervous system in the multidrug-resistant tuberculosis cases: a case series. *PAMJ Clin Med.* 2019;1.
33. Arias-Gutiérrez<sup>1</sup> M, Cabrejos-Novoa C, Núñez-Moscoso P, Valera-Guerrero V, Cruzado L. Psicosis inducida por fármacos antituberculosos: un caso asociado a cicloserina. *Rev Neuro-Psiquiatr.* julio de 2014;77(3):179-83.
34. Fujita J, Sunada K, Hayashi H, Hayashihara K, Saito T. [A case of multi-drug resistant tuberculosis showing psychiatric adverse effect by cycloserine]. *Kekkaku.* enero de 2008;83(1):21-5.

35. 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 Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* junio de 2004;8(6):749-59.
36. Cascella NG, Macciardi F, Cavallini C, Smeraldi E. d-Cycloserine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label study. *J Neural Transm Gen Sect JNT.* 1 de junio de 1994;95(2):105-11.
37. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, et al. A Placebo-Controlled Trial of D-Cycloserine Added to Conventional Neuroleptics in Patients with Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1 de enero de 1999;56(1):21.



## TABLAS Y GRÁFICOS

### Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática (continua)

Autor, año y referencia	Edad, Sexo y País	Diagnóstico Principal	Antecedentes	Dosis diaria de ciclo serina (mg)	Síntomas psicóticos	Duración de síntomas psicóticos (días)	Intervención	Exámenes auxiliares	Evolución
Shekhar et al., 2022	23, F, India	Absceso TB-MDR de la pared torácica	No reportan	750	Delusiones paranoides, insomnio, irritabilidad, disminución del apetito	2	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con risperidona y lorazepam	Hb: 11,2g/dL, leucocitos: 11000mm <sup>3</sup> , BUN: 21mg/dL, Na sérico: 142 mEq/L, K sérico: 2,9 mEq/L, TSH: 2,32μU/ml, AST: 92U/L, ALT: 82U/L, TC de cerebro, MRI de cerebro, RX de tórax, prueba serológica para VIH sin alteración	Mejoría de los síntomas
Wazir et al., 2020	22, F, Malasia	TB-MDR	No reportan	No reportada	Heteroagresividad, irritabilidad	31	Suspensión permanente de CS y tratamiento	TC de cerebro, punción lumbar sin alteración	Mejoría de los síntomas

							farmacológico con haloperidol y olanzapina		
Intini et al.,2019	48, F, India	TB-MDR ganglionar	No reportan	500	Alucinaciones, somnolencia	570	Suspensión permanente de CS	RX de tórax sin alteración	Mejoría de los síntomas
Mahajan et al.,2017	36, M, India	TB - MDR	Hipotiroidismo	750	Heteroagresividad, insomnio	60	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con olanzapina, lorazepam	Hb: 10,6g/dL, leucocitos 14000 mm <sup>3</sup> , VSG: 30 mm/h, urea: 34, creatinina: 1.1 mg/dL, AST: 22 iu/ml, ALT:25, pruebas de función tiroidea TSH: 25.6 µIU/ml, T3:1.02 ng/ml, T4: 5.6 ng/ml, prueba serológica para VIH sin alteración.	Mejoría de los síntomas
Çakmak et al.,2016	38, M, Turquía	Enfermedad de Pott	No reportan	1000	Delusiones paranoides, alucinaciones visuales, insomnio, irritabilidad,	14	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con olanzapina	EEG: disritmia actividad lenta en región temporal, perfil bioquímico, MRI de cerebro, RX de tórax, punción lumbar sin alteración	Mejoría de los síntomas

Jain et al., 2016	24, F, Nueva Zelanda	TB-MDR	No reportan	750	habla acelerada Delusiones paranoides, somnolencia	14	Suspensión permanente de CS	MRI de cerebro: hiperintensidad bilateral en hemisferio cerebelar, hemograma, perfil bioquímico RX de torax, punción lumbar sin alteración	Mejoría de los síntomas
Kennedy et al., 2016	22, M, Nigeria	TB-MDR, abscesos linfáticos en cuello e ingle	No reportan	750	Delusiones paranoides y de grandeza, Heteroagresividad, alucinaciones visuales, insomnio, irritabilidad, habla acelerada, disminución del apetito	3	Suspensión permanente de CS	Hemograma, perfil bioquímico, prueba serológica para VIH sin alteración	Mejoría de los síntomas

Okpataku et al., 2015	26, M, Nigeria	TB-MDR	No reportan	500	Delusiones paranoides, heteroagresividad, alucinaciones auditivas, insomnio	12	Mantenimiento de la dosis de CS y tratamiento farmacológico con haloperidol, benzhexol.	Leucocitos: 41000mm <sup>3</sup> , Hcto: 41%, perfil bioquímico y prueba serológica para VIH sin alteración	Mejoría de los síntomas, sin embargo, tuvo un nuevo episodio psicótico luego del alta y descontinuar medicación antipsicótica
Sawant et al.,2015	33, F, India	TB-MDR	No reportan	750	Delusiones celotípicas, heteroagresividad, irritabilidad, disminución del apetito	60	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con olanzapina y haloperidol	Leucocitos: 12000 mm <sup>3</sup> , CPK: 1650 UI, BUN: 10 mg/dL, Creatinina sérica 1.2 mg/dL, mioglobina presente en orina, enzimas hepáticas, MRI de cerebro, RX de tórax, punción lumbar sin alteración.	Mejoría del episodio psicótico y del Síndrome neuroléptico maligno
Holla et al.,2015	42, M, India	TB-MDR	No reportan	750	Delusiones paranoides, heteroagresividad, alucinaciones, insomnio, irritabilidad	194	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con quetiapina, olanzapina.	No reportan	Mejoría de los síntomas
Tandon et al.,2015	45, M, India	TB-MDR	No reportan	500	Heteroagresividad, insomnio,	7	Suspensión permanente de	Hb 8.2g/dL, leucocitos 18000 mm <sup>3</sup> , glucosa en ayunas 8.2	Mejoría de los síntomas

					irritabilidad, disminución del apetito		CS y tratamiento farmacológico con haloperidol, prometazina, olanzapina, nitrazepam	mg/dL, VSG: 42 mm/h, urea sérica 23 mg/dL, creatinina sérica: 0.5 mg/dL, BT 5.4 mg/dL, AST: 192 mg/dL, ALT: 202 mg/dL, prueba serológica para VIH sin alteración	
Behera et al., 2014	25, M, India	TB-MDR	Intentos suicidas	No reporta	Delusiones somáticas, autoagresividad, alucinaciones visuales, insomnio	30	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con risperidona, clonazepam	No reportan	Suicidio violento con autolesiones múltiples con arma blanca en tórax y abdomen.
Arias, G et al., 2014	22, M, Perú	TB-MDR	Consumo alcohol, cocaína y cannabis <sup>a</sup>	750	Delusiones paranoides, heteroagresividad, alucinaciones auditivas, irritabilidad	5	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con haloperidol	No reportan	Mejoría de los síntomas
Sharma et al., 2014	20, F, India	TB -MDR meníngea	No reportan	750	Delusiones paranoides, alucinaciones, irritabilidad, habla acelerada	3	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con quetiapina	VSG: elevado, punción lumbar: proteínas incrementadas 140 mg% en LCR, celularidad elevada (80 células, 90% linfocitos), MRI de cerebro sin alteración.	Mejoría de los síntomas

Otu et al., 2014	28, M, Nigeria	TB-MDR	No reportan	750	Delusiones paranoides, heteroagresividad, insomnio, disminución del apetito	9	Reducción de la dosis de CS a 500mg al día y tratamiento farmacológico con diazepam, clorpromazina, haloperidol, olanzapina	Hb: 11.6g/dL, Rx de tórax: hebras fibróticas en el lóbulo superior izquierdo, infiltrados pulmonares difusos en zona media e inferior de pulmón izquierdo, examen de orina, electrolitos séricos , prueba de función hepática, tiroidea, hemoglucotests, prueba serológica para VIH sin alteración.	Mejoría de los síntomas
Bakhla et al., 2013	21, M, India	TB-gangli onar	Meningitis tuberculosa	500	Delusiones de grandeza, heteroagresividad, insomnio, irritabilidad, habla acelerada	10	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con ácido valproico, olanzapina	No reportan	Mejoría de los síntomas
Sarkar et al., 2011	18, M, India	TB-MDR	No reportan	No reporta	Delusiones paranoides, alucinaciones visuales y auditivas,	14	Mantenimiento de la dosis de CS y tratamiento farmacológico con olanzapina	No reportan	Mejoría de los síntomas

Fujita et al., 2008	45, M, Japón	TB-MDR	Consumo de alcohol y tabaco	500	insomnio, disminución del apetito Desrealización	30	Suspensión permanente de CS	Hb 11.4 g/dL, leucocitos 6080 /uL, plaquetas 334000/uL, AST: 15 IU/L , ALT 18 IU/L , LDH 110 IU/L , BT 0.4 mg/dL, BUN 14mg/dL, Creatina 0.75mg/dL, VSG 46 mm/h , RX de torax: radio opacidades bilaterales en lóbulos superiores, TC pulmonar: cavidades en ambos lóbulos superiores, MRI de cerebro, punción lumbar, prueba serológica para VIH sin alteración	Mejoría de los síntomas
Bankier et al., 1965	31, M, Canada	TB Renal	Consumo de alcohol	250	Delusiones paranoides de grandeza y somaticas, Heteroagresividad	4	Suspensión permanente de CS y tratamiento farmacológico con clorpromazina	BUN: 13mg/dL, glucosa en ayunas: 116mg/dL hemograma, examen de orina, EEG, EKG sin alteración.	Mejoría de los síntomas

Dunga et al., 2015	48, F, Nigeria;	TB-MDR,	Diabetes	500	Delusiones paranoides, heteroagresividad, alucinaciones, insomnio	3	Suspensión temporal por 72 horas y tratamiento farmacologico con clorpromazina, haloperidol, benzhexol	Hemograma, prueba serológica para VIH, perfil bioquímico, glucosa, pruebas de función hepática y renal sin alteración.	Mejoría de los síntomas
	23, M, Nigeria;	TB-MDR,	No reportan	500	Insomnio, hiperactividad, agitación, habla irrelevante	14	Suspensión temporal por 72 horas y tratamiento farmacologico con clorpromazina, risperidona, haloperidol	Hemograma, perfil bioquímico, pruebas de función hepática y renal, prueba serológica para VIH sin alteración.	Mejoría de los síntomas
	52, M, Nigeria	TB-MDR	Diabetes	500	Delusiones paranoides, Heteroagresividad, alucinaciones visuales y auditivas	4	Reducción de la dosis de CS a 250 mg al día y tratamiento farmacologico con clorpromazina, risperidona, haloperidol	Hemograma, perfil bioquímico, pruebas de función hepática y renal, glucosa, EKG, prueba serológica para VIH sin alteración.	Mejoría de los síntomas



---

**Tabla 1** .- F: Femenino, M: Masculino, CS: cicloserina, TB-MDR: Tuberculosis multidrogoresistente, Hb: Hemoglobina, Hcto: Hematocrito, Na: Sodio, K: Potasio, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, TSH: Hormona estimulante de la tiroides, BUN: Nitrógeno úrico en sangre, TC: Tomografía computarizada, MRI: Imagen por resonancia magnética, Rx: Radiografía, EEG: Electroencefalograma, EKG: Electrocardiograma, PL: Punción lumbar, VSG: Velocidad de sedimentación globular, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, LDH: Lactato deshidrogenasa. <sup>a</sup> Último consumo 9 semanas antes del ingreso.

Características de los pacientes con psicosis asociada a cicloserina

Variable		
<b>Edad promedio (DS)</b>	31,5	(10,9)
<b>Sexo n (%)</b>		
Femenino	7	(31,8%)
Masculino	15	(68,2%)
<b>País n (%)</b>		
Canadá	1	(4,5%)
India	11	(50,0%)
Japón	1	(4,5%)
Malasia	1	(4,5%)
Nigeria	6	(27,3%)
Perú	1	(4,5%)
Turquía	1	(4,5%)
<b>Antecedentes n(%)</b>		
Uso de sustancias		
Alcohol	1	(4,5%)
Alcohol y tabaco	1	(4,5%)
Alcohol, cocaína y cannabis	1	(4,5%)
No reportan	19	(86,4)
Médicos		
Diabetes	2	(9,1%)
Hipotiroidismo	1	(4,5%)
Intentos Suicidas	1	(4,5%)
Meningitis tuberculosa	1	(4,5%)
No reportan	17	(77,3%)

**Tabla 2** n=22

Características de los síntomas psiquiátricos de los pacientes con psicosis  
asociada a cicloserina

Variable	
<b>Delusiones n (%)</b>	16 (72,7%)
Delusiones paranoides	8 (36,4%)
Delusiones de grandeza	1 (4,5%)
Delusiones somáticas	1 (4,5%)
Delusiones celotípicas	1 (4,5%)
Delusiones paranoides y de referencia	3 (13,6%)
Delusiones paranoides y de grandeza	1 (4,5%)
Delusiones paranoides, grandeza y somáticas	1 (4,5%)
No reportan	6 (27,3%)
<b>Agresividad n (%)</b>	14 (63,6%)
Heteroagresividad	13 (59,1%)
Autoagresividad	1 (4,5%)
No reportan	8 (36,4%)
<b>Insomnio n (%)</b>	13 (59,1%)
No reportan	9 (40,9%)
<b>Alucinaciones n (%)</b>	11 (50,0%)
Alucinaciones visuales	3 (13,6%)
Alucinaciones auditivas	2 (9,1%)
Alucinaciones auditivas y visuales	2 (9,1%)
No se especifica tipo de alucinación	4 (18,2%)
No reportan	11 (50,0%)
<b>Irritabilidad n (%)</b>	10 (45,5%)
No reportan	12 (54,5%)
<b>Habla acelerada n (%)</b>	5 (22,7%)

No reportan	17 (77,3%)
<b>Disminución del apetito n (%)</b>	6 (27,3)
No reportan	16 (72,7%)
<b>Somnolencia n (%)</b>	2 (9,1%)
No reportan	20 (90,9%)
Duración de síntomas psicóticos (rango)	(2-540días)
Dosis diaria de cicloserina (rango)	(250-1000mg)
<hr/>	
<b>Tabla 3</b> (n=22) (mg=miligramos)	

Intervención de los pacientes con psicosis inducida por cicloserina

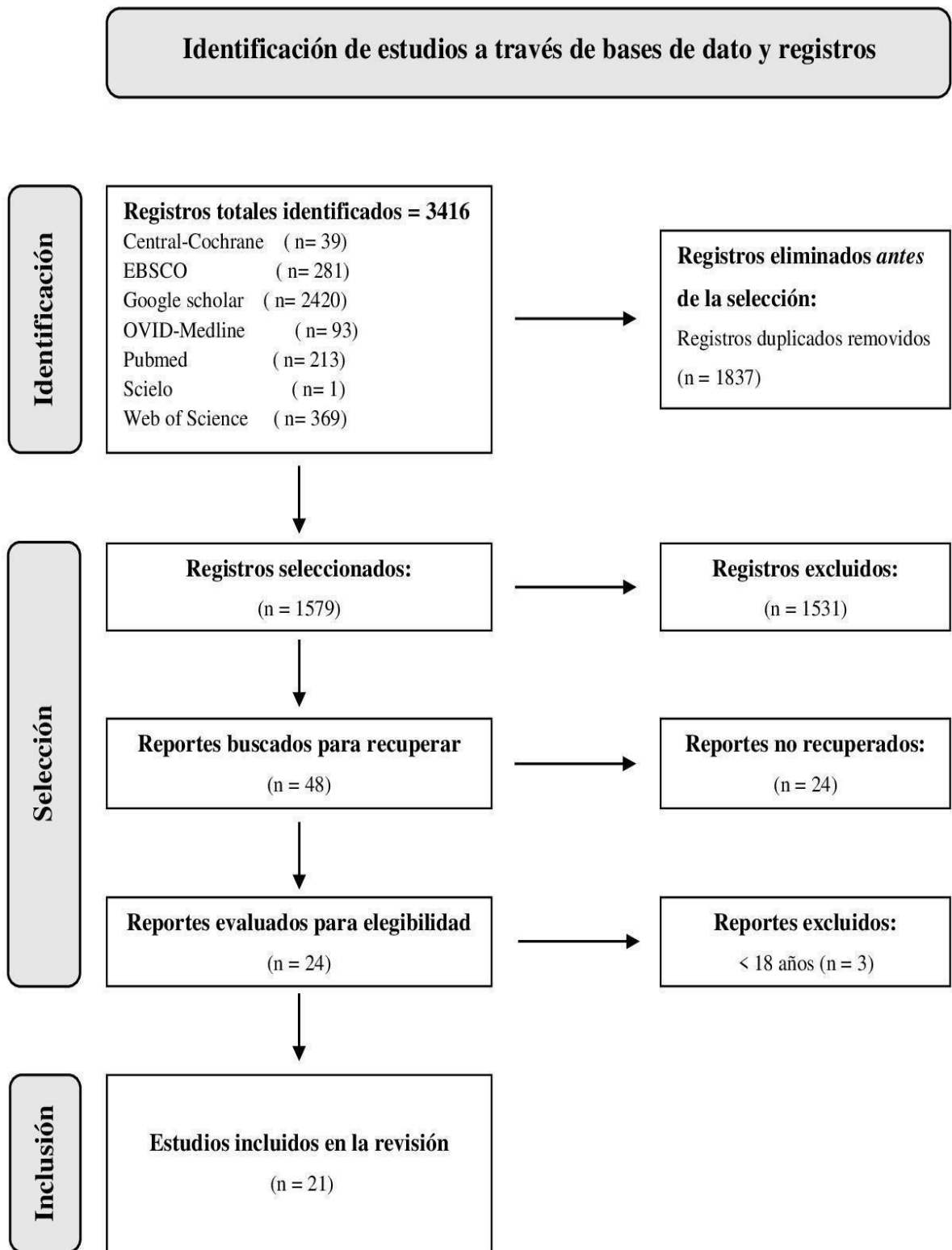
---

Variable	
Terapia antipsicótica n(%)	
Un antipsicótico	10 (45,4%)
Dos antipsicóticos	4 (18,2%)
Tres antipsicóticos	4 (18,2%)
No recibieron	4 (18,2%)
Manejo n(%)	
Suspensión permanente de cicloserina	16 (72,7%)
Suspensión temporal de cicloserina	2 (9,1%)
Reducción de la dosis de cicloserina	2 (9,1%)
Mantenimiento de la dosis de cicloserina	2 (9,1%)

---

**Tabla 4** n=22

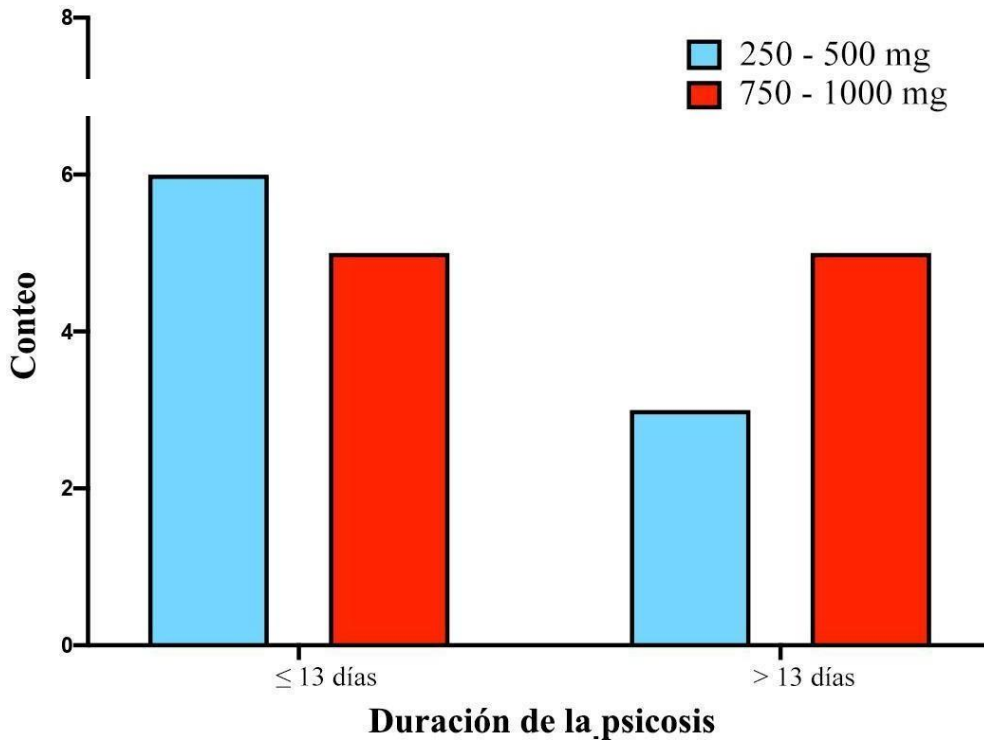
## A. GRÁFICOS



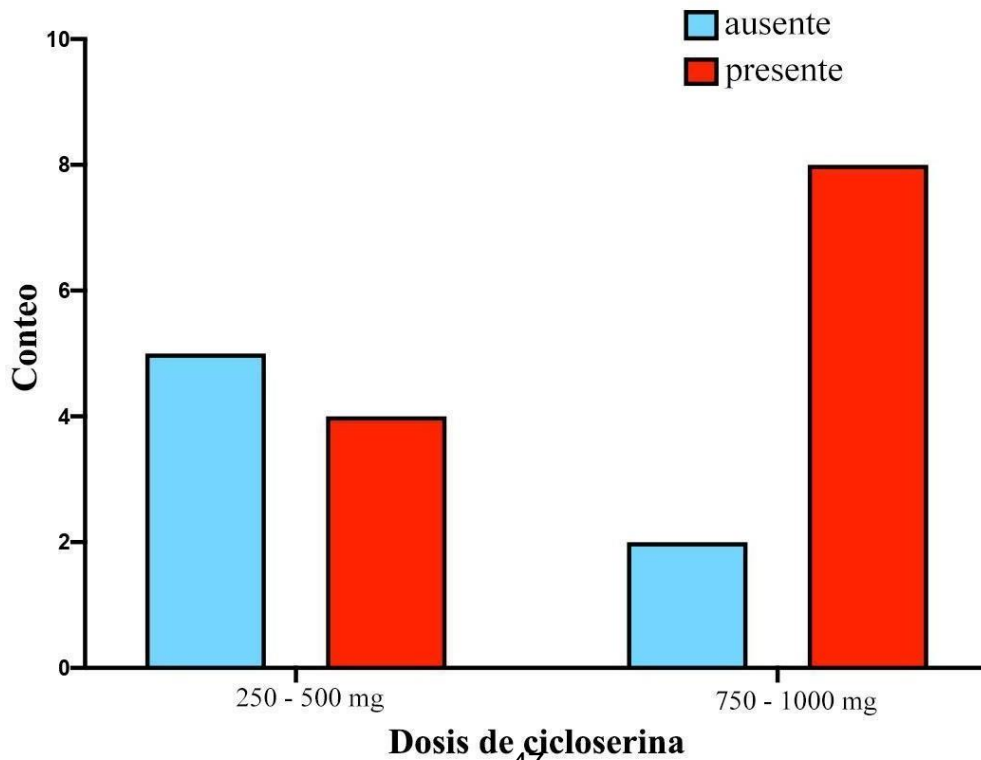
GRAFICA 1: Diagrama de flujo PRISMA

ANEXOS

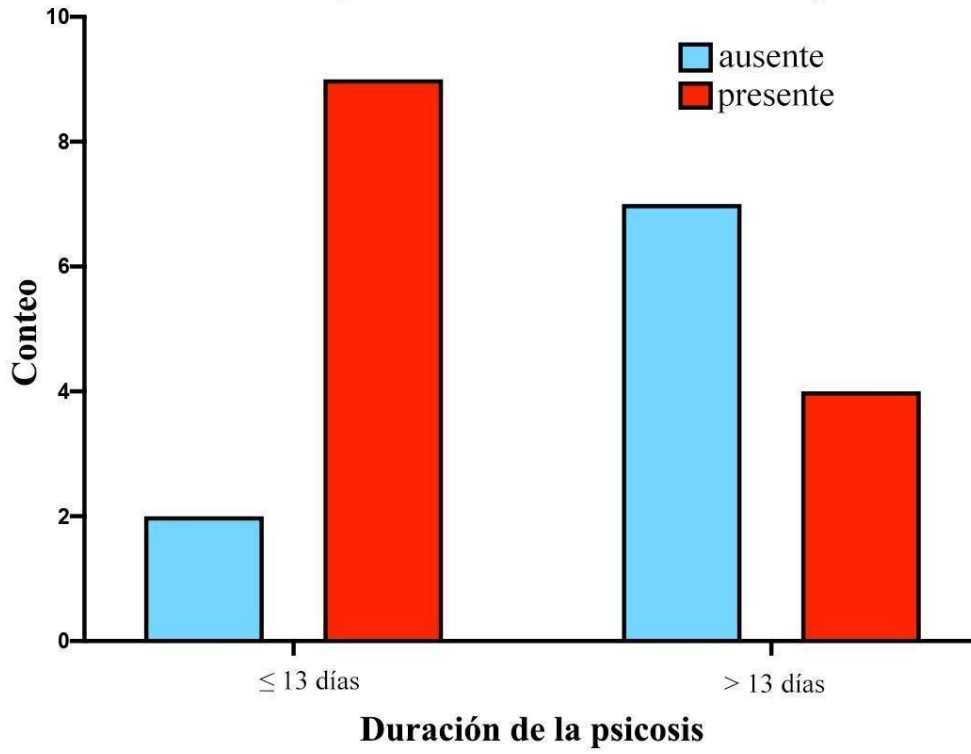
**Delusiones paranoides \* duración de la psicosis**



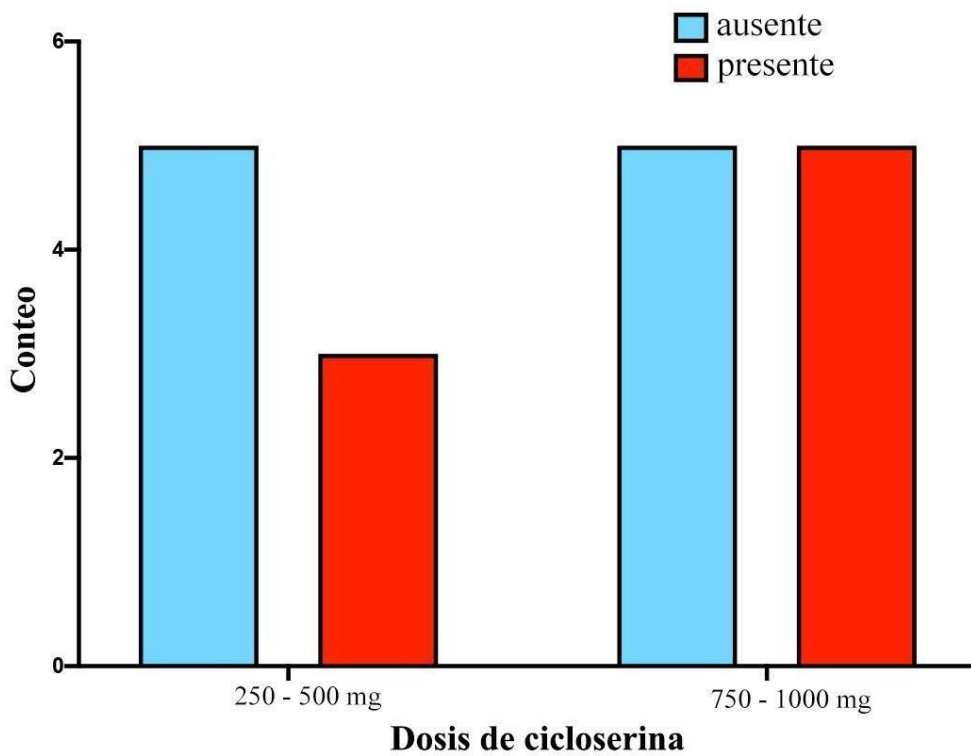
**Delusiones paranoides \* dosis de cicloserina**



### Delusiones paranoides \* duración de la psicosis

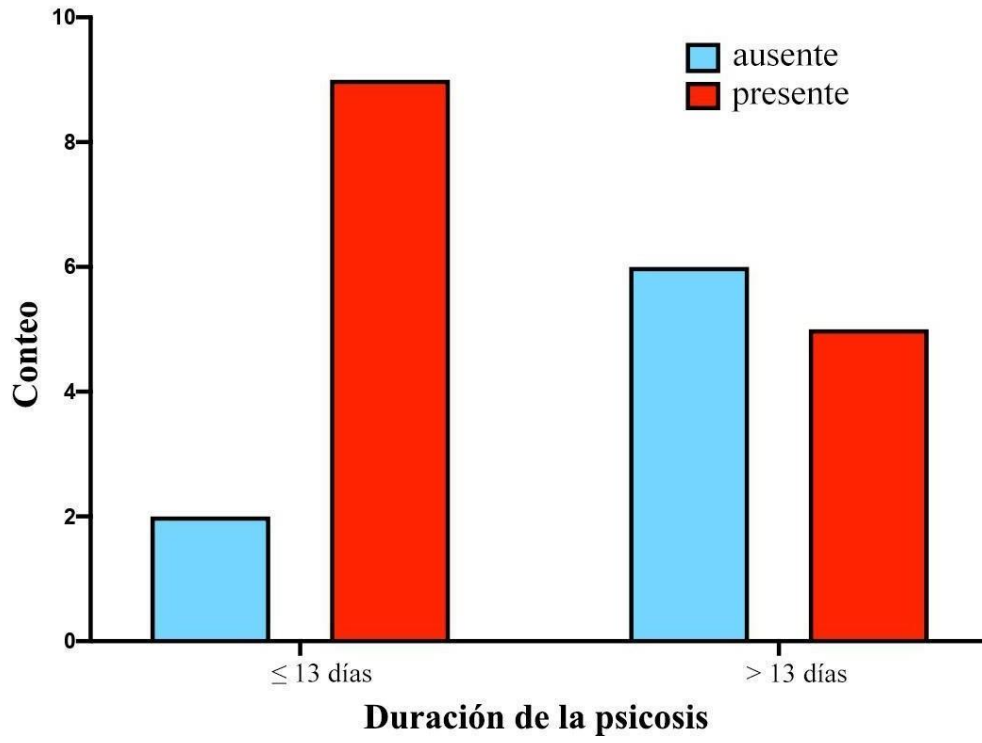


### Alucinaciones \* Dosis de cicloserina

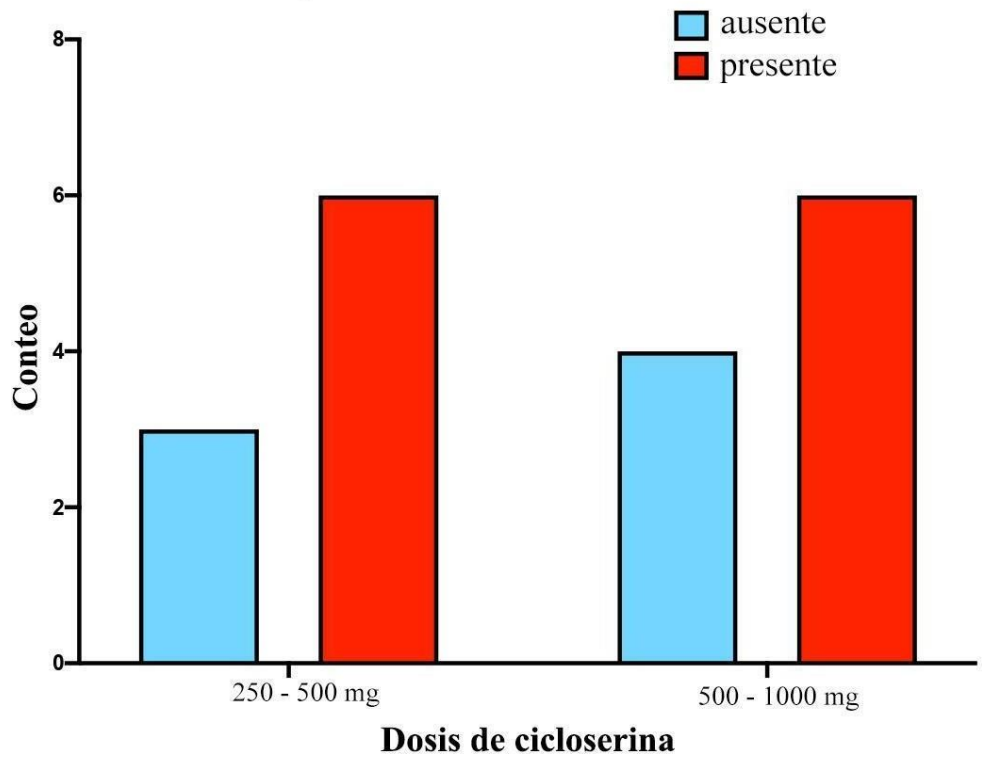




### Agresividad \* Duración de la psicosis



### Agresividad \* Dosis de cicloserina



Pubmed	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
(Cycloserine[MeSH]) AND (psychotic disorders[MeSH])	23/07/2022	10:16	44
(Cycloserine[MeSH]) AND (disorder, schizophreniform[MeSH])	23/07/2022	10:37	44
(Cycloserine[MeSH]) AND (psychoses, substance induced[MeSH])	23/07/2022	10:50	36
(Cycloserine[MeSH]) AND (bipolar disorder[MeSH])	23/07/2022	16:06	3
(Cycloserine[MeSH]) AND (schizophrenia and disorders with psychotic features[MeSH])	23/07/2022	11:25	80
(Cycloserine[MeSH]) AND (delusions[MeSH])	23/07/2022	16:36	4
(Cycloserine[MeSH]) AND (hallucinations[MeSH])	23/07/2022	16:18	2
(Cycloserine[MeSH]) AND (mania[MeSH])	23/07/2022	09:37	0
(Cycloserine[MeSH]) AND (catatonia[MeSH])	23/07/2022	10:03	0
			213

Pubmed	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
(Cycloserine[MeSH]) AND (psychotic disorders[MeSH])	3/10/2022	18:34	44
(Cycloserine[MeSH]) AND (disorder, schizophreniform[MeSH])	3/10/2022	18:45	44
(Cycloserine[MeSH]) AND (psychoses, substance induced[MeSH])	3/10/2022	18:51	36
(Cycloserine[MeSH]) AND (bipolar disorder[MeSH])	3/10/2022	18:52	3
(Cycloserine[MeSH]) AND (schizophrenia and disorders with psychotic features[MeSH])	3/10/2022	18:53	80
(Cycloserine[MeSH]) AND (delusions[MeSH])	3/10/2022	18:54	4
(Cycloserine[MeSH]) AND (hallucinations[MeSH])	3/10/2022	18:56	2
(Cycloserine[MeSH]) AND (mania[MeSH])	3/10/2022	18:57	0
(Cycloserine[MeSH]) AND (catatonia[MeSH])	3/10/2022	18:58	0
			213

EBSCO	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
Cycloserine AND Psychosis	24/07/2022	12:36	77
Cycloserine AND Psychotic disorders	24/07/2022	12:37	42
Cycloserine AND Schizophrenia	24/07/2022	12:38	129
Cycloserine AND Bipolar disorder	24/07/2022	12:39	15
Cycloserine AND Delusions	24/07/2022	12:40	11
Cycloserine AND Hallucinations	24/07/2022	12:42	6
Cycloserine AND Mania	24/07/2022	12:43	1
Cycloserine AND Catatonia	24/07/2022	12:45	0
			281

EBSCO	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
Cycloserine AND Psychosis	4/10/2022	19:25	73
Cycloserine AND Psychotic disorders	4/10/2022	21:15	40
Cycloserine AND Schizophrenia	4/10/2022	21:37	130
Cycloserine AND Bipolar disorder	4/10/2022	21:47	16
Cycloserine AND Delusions	4/10/2022	21:53	12
Cycloserine AND Hallucinations	4/10/2022	22:00	6
Cycloserine AND Mania	4/10/2022	22:01	1
Cycloserine AND Catatonia	4/10/2022	22:02	0
			278

Ovid-Medline	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
exp Cycloserine/ and exp Psychotic Disorders/	25/07/2022	19:34	44
exp Cycloserine/ and exp Schizophrenia/	25/07/2022	20:39	40
exp Cycloserine/ and exp Bipolar Disorder/	25/07/2022	20:40	3
exp Cycloserine/ and exp Delusions/	25/07/2022	20:41	4
exp Cycloserine/ and exp Hallucinations/	25/07/2022	20:42	2
exp Cycloserine/ and exp Mania/	25/07/2022	20:44	0
exp Cycloserine/ and exp Catatonia/	25/07/2022	20:45	0
			93

Ovid-Medline	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
exp Cycloserine/ and exp Psychotic Disorders/	5/10/2022	18:55	44
exp Cycloserine/ and exp Schizophrenia/	5/10/2022	18:56	40
exp Cycloserine/ and exp Bipolar Disorder/	5/10/2022	18:57	3
exp Cycloserine/ and exp Delusions/	5/10/2022	18:59	4
exp Cycloserine/ and exp Hallucinations/	5/10/2022	19:02	2
exp Cycloserine/ and exp Mania/	5/10/2022	19:03	0
exp Cycloserine/ and exp Catatonia/	5/10/2022	19:03	0
			93

Google Scholar	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
"Cycloserine" and "psychotic disorders" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:10	173
"Cycloserine" and "schizophrenia" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:20	775
"Cycloserine" and "bipolar disorder" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:24	355
"Cycloserine" and "delusions" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:27	251
"Cycloserine" and "hallucinations" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:28	483
"Cycloserine" and "mania" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:30	322
"Cycloserine" and "catatonia" and "tuberculosis"	26/07/2022	13:32	61
			2420

Google Scholar	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
"Cycloserine" and "psychotic disorders" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:20	178
"Cycloserine" and "schizophrenia" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:25	793
"Cycloserine" and "bipolar disorder" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:28	362
"Cycloserine" and "delusions" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:30	254
"Cycloserine" and "hallucinations" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:32	494
"Cycloserine" and "mania" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:36	327
"Cycloserine" and "catatonia" and "tuberculosis"	5/10/2022	10:40	61
			2469

Scielo	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
(Cicloserina) AND (psicosis)	28/07/2022	11:12	1
(Cicloserina) AND (trastorno psicótico)	28/07/2022	11:20	0
(Cicloserina) AND (esquizofrenia)	28/07/2022	11:33	0
(Cicloserina) AND (trastorno bipolar)	28/07/2022	11:36	0
(Cicloserina) AND (delusiones)	28/07/2022	11:40	0
(Cicloserina) AND (alucinaciones)	28/07/2022	12:00	0
(Cicloserina) AND (mania)	28/07/2022	12:10	0
(Cicloserina) AND (catatonia)	28/07/2022	12:16	0
			1

Scielo	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
(Cicloserina) AND (psicosis)	3/10/2022	19:11	1
(Cicloserina) AND (trastorno psicótico)	3/10/2022	19:11	0
(Cicloserina) AND (esquizofrenia)	3/10/2022	19:11	0
(Cicloserina) AND (trastorno bipolar)	3/10/2022	19:11	0
(Cicloserina) AND (delusiones)	3/10/2022	19:12	0
(Cicloserina) AND (alucinaciones)	3/10/2022	19:12	0
(Cicloserina) AND (mania)	3/10/2022	19:12	0
(Cicloserina) AND (catatonia)	3/10/2022	19:12	0
			1

Web of Science	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(psychosis)	29/07/2022	11:29	50
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(psychotic disorders)	29/07/2022	11:36	21
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(schizophrenia)	29/07/2022	11:42	246
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(bipolar disorder)	29/07/2022	11:44	32
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(delusions)	29/07/2022	11:54	10
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(hallucinations)	29/07/2022	11:56	7
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(mania)	29/07/2022	11:58	1
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(catatonia)	29/07/2022	11:59	2
			369

Web of Science	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(psychosis)	5/10/2022	21:12	40
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(psychotic disorders)	5/10/2022	21:15	13
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(schizophrenia)	5/10/2022	21:18	246
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(bipolar disorder)	5/10/2022	21:22	27
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(delusions)	5/10/2022	21:25	10
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(hallucinations)	5/10/2022	21:26	6
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(mania)	5/10/2022	21:27	0
(ALL=(Cycloserine)) AND ALL=(catatonia)	5/10/2022	21:28	2
			344

CENTRAL-Cochrane	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
#1 AND #2	30/07/2022	10:30	4
#1 AND #3	30/07/2022	11:39	0
#1 AND #4	30/07/2022	11:40	4
#1 AND #5	30/07/2022	11:48	28
#1 AND #6	30/07/2022	12:00	3
#1 AND #7	30/07/2022	12:10	0
#1 AND #8	30/07/2022	12:15	0
#1 AND #9	30/07/2022	12:15	0
			39

CENTRAL-Cochrane	Día	hora (GMT-5)	Cantidad de resultados
#1 AND #2	3/10/2022	19:00	4
#1 AND #3	3/10/2022	19:01	0
#1 AND #4	3/10/2022	19:02	4
#1 AND #5	3/10/2022	19:03	28
#1 AND #6	3/10/2022	19:05	3
#1 AND #7	3/10/2022	19:07	0
#1 AND #8	3/10/2022	19:08	0
#1 AND #9	3/10/2022	19:10	0
			39

#1 MeSH descriptor: [Cycloserine] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Psychotic Disorders] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Psychoses, Substance-Induced] explode all trees

#4 MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees

#5 MeSH descriptor: [Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders] explode all trees

#6 MeSH descriptor: [Delusions] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Hallucinations] explode all trees

#8 MeSH descriptor: [Mania] explode all trees

#9 MeSH descriptor: [Catatonia] explode all trees

**Total 3416**

**Total 3437**