



ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLE

Recibido: 28/03/2021. Aceptado: 30/06/2021

TUBERCULOSIS Y SALUD MENTAL: ASPECTOS ETIOLÓGICOS, TERAPÉUTICOS Y EVOLUTIVOS

TUBERCULOSIS AND MENTAL HEALTH: ETIOLOGICAL, THERAPEUTIC AND EVOLUTIVE ASPECTS

Mariana Lagos¹, Catalina Pineda^{2,3}, Laura Saavedra⁴, Vladimir Cortez⁵, Diana Ortiz⁵,
Alejandra Tamayo⁵, Juliana Velasquez⁵, José G. Franco⁶

1 Sanitas Internacional. Bogotá, Colombia. 2 Hospital Central de la Policía Nacional. Bogotá, Colombia.
3 Subred Integrada de Servicios de Salud Norte. Bogotá, Colombia. 4 Hospital Universitario La Samaritana. Bogotá, Colombia.
5 Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia. 6 Grupo de Investigación en Psiquiatría de Enlace,
Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Correspondencia: José Franco, Campus Robledo de la UPB, 050036 Medellín, Colombia.
Email: joseg.franco@upb.edu.co

DECLARACIÓN DE AUTORÍA, BUENAS PRÁCTICAS Y CESIÓN DE DERECHOS

FINANCIACIÓN. Este manuscrito no ha recibido financiación por parte de ninguna entidad.

CONTRIBUCIÓN Mariana Lagos, Catalina Pineda, Laura Saavedra, Vladimir Cortez, Diana Ortiz, Alejandra Tamayo y Juliana Velasquez participaron en la revisión de los diversos aspectos tratados según su experiencia clínica. Estos autores redactaron la primera versión del manuscrito que integra dichos aspectos. José Franco coordinó la revisión de la literatura, supervisó la redacción del manuscrito y revisó críticamente su contenido. Todos los autores aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del artículo.



RESUMEN

Diversas guías sobre prevención y control de la tuberculosis indican que en el tratamiento de la enfermedad infecciosa es fundamental tener en cuenta la salud mental de los pacientes.

La relación de los síntomas y trastornos mentales con la tuberculosis es compleja porque i) las personas con determinados trastornos mentales tienen mayor riesgo de enfermar de tuberculosis y viceversa, ii) varios medicamentos para la infección tienen efectos adversos psiquiátricos y los psicofármacos usados en los trastornos mentales interactúan con los antituberculosos y iii) diversos aspectos psicológicos y trastornos mentales influyen negativamente sobre el sufrimiento, el estigma, la adherencia terapéutica y el pronóstico de la enfermedad infecciosa. En esta revisión narrativa se desarrollan estos tres aspectos y se dan recomendaciones prácticas para el tratamiento de los pacientes.

Es recomendable evaluar la salud mental en todos los casos de tuberculosis activa y mantener abierta la posibilidad de iniciar o modificar los tratamientos psicofarmacológicos y psicoterapéuticos pertinentes, así como de hacer el seguimiento necesario. Tener en cuenta la salud mental permite individualizar acciones que mejoren el pronóstico, que reduzcan el sufrimiento y que disminuyan el riesgo de resistencia a los medicamentos antituberculosos.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; trastornos del humor; ansiedad; trastornos psicóticos; delirio; cumplimiento y adherencia al tratamiento

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una de las 10 principales causas de muerte y la principal causa de muerte por un agente infeccioso específico, solo superada en 2020 por la COVID-19 (Sahu, Ditiu, Singh, & Zumla, 2021). En 2018 aproximadamente 10 millones de personas desarrollaron TBC activa y al menos medio millón eran resistentes a la rifampicina, en ese entonces había más de un millón de personas coinfectadas con VIH y 300.000 casos mortales (Janse Van Rensburg et al., 2020). La letalidad de la TBC preocupa en países con inequidades en los sistemas de salud. Por ejemplo, Colombia está entre los países con más casos estimados y según el Instituto Nacional de Salud, en 2018 hubo 14.338 casos de TBC sensible y 308 resistentes a antibióticos, para un total de 14.646 casos nuevos (López, 2019).

Siguiendo con el ejemplo colombiano, el grupo de edad con más casos es el que va de los 25 a los 34 años (21,5%

ABSTRACT

Different guidelines on the prevention and control of tuberculosis indicate that in the treatment of this infectious disease it is essential to consider the patients' mental health.

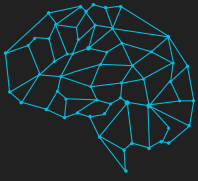
The relationship of mental symptoms and disorders with tuberculosis is complex because i) people with certain mental disorders have a higher risk of developing tuberculosis and vice versa, ii) diverse medications for the infection have psychiatric side effects and the psychoactive medications used for mental disorders interact with tuberculosis treatment, and iii) various psychological aspects and mental disorders negatively influence the suffering, stigma, therapeutic adherence and prognosis of the infectious disease. In this narrative review these three aspects are developed and practical recommendations for the treatment of patients are given.

It is advisable to have mental health assessment in all cases of active tuberculosis and keep open the possibility of initiating or modifying the pertinent psychopharmacological and psychotherapeutic treatments, as well as carrying out the follow-up as needed. Taking mental health into account allows individualizing actions to improve the prognosis, to reduce the suffering and to lessen the risk of resistance to anti-tuberculosis medications.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; mood disorders; anxiety; psychotic disorders; delirium; treatment adherence and compliance

de los casos activos), seguido por el de los mayores de 65 (19,5% de los casos), en quienes la infección pulmonar es la forma más común (82.6%) (López, 2019). Las personas en prisión o en situación de calle, los indígenas, los refugiados y aquellos con infección por VIH o diabetes son grupos de riesgo para TBC activa (Dolan et al., 2016; R. K. Gupta et al., 2018; Noykhovich, Mookherji, & Roess, 2019; Silva et al., 2018).

En Colombia, la TBC latente se trata con isoniazida y en caso de comorbilidad con VIH se agrega rifapentina. El tratamiento de la TBC pulmonar activa es con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol —fase intensiva de 56 dosis de los cuatro con continuación de 112 dosis de rifampicina e isoniacida—. Si hay resistencia a isoniacida se mantiene el tetraconjugado más fluoroquinolona por 6-9 meses. Cuando a la resistencia a isoniacida se suma resistencia a rifampicina, o si hay resistencia a esta última — TBC multirresistente o resistente a rifampicina (MDR/RR)—, el esquema



se individualiza y extiende. En estos últimos casos además de los medicamentos del esquema habitual se consideran quinolonas, linezolid o cicloserina. En el manejo de la TBC extremadamente resistente se deben considerar linezolid, bedaquilina, clofazimina y cicloserina (López, 2019).

En la literatura médica se resalta la necesidad de tener en cuenta la salud mental en los programas de detección y tratamiento de la TBC (Sweetland et al., 2019). Se sabe que la relación entre esta enfermedad infecciosa y salud mental es compleja y tiene distintas vertientes (Doherty et al., 2013; Mason et al., 2016):

- Las personas con determinados trastornos mentales tienen riesgo de enfermar de TBC y a la inversa, las personas con TBC están en riesgo presentar síntomas o trastornos mentales.
- Varios medicamentos para el tratamiento de la TBC tienen efectos adversos psiquiátricos y los medicamentos usados en psiquiatría interactúan con los antibióticos, lo que genera situaciones que precisan atención clínica y modificación de los esquemas terapéuticos.
- Diversos aspectos psicológicos y trastornos mentales influyen sobre el sufrimiento, el estigma, la adherencia terapéutica y el pronóstico de la TBC.

Dada la importancia de la TBC para la salud pública y la necesidad de desvelar la relevancia de la salud mental en estos pacientes, en esta revisión se desarrollan los tres temas enunciados. También incluimos una sección específica sobre las implicaciones que la salud mental tiene en el tratamiento de la TBC.

TBC EN PERSONAS CON TRASTORNOS MENTALES: RELACIÓN BIDIRECCIONAL

Los estudios sobre la relación causal entre la TBC y varias condiciones mentales evidencian una relación bidireccional: hay condiciones mentales que aumentan el riesgo de la infección y viceversa. Lo anterior es un indicador de la carga emocional y el riesgo que implica padecer tanto la patología infecciosa como trastornos de salud mental (Sweetland et al., 2019).

RIESGO DE TBC EN PERSONAS CON SÍNTOMAS O TRASTORNOS MENTALES

Aunque los problemas de salud mental conllevan riesgo de TBC activa, dicha relación causal ha sido poco investigada. Lo que muestran los estudios es que trastornos mentales como los de tipo ansioso o depresivo (Davies et al., 2006), así

como el consumo de sustancias como cocaína o heroína —o incluso el uso nocivo del cannabis o el consumo de tabaco— (Davies et al., 2006; do Valle Leone de Oliveira et al., 2018; French et al., 2019; Toro Ocampo & Álvarez Gómez, 2017) son factores de riesgo para la infección. Estas condiciones, comunes en personas con TBC activa, forman parte de una causalidad compleja que involucra aspectos psicológicos, sociales e inmunológicos, junto con otros factores de riesgo para TBC, como la diabetes y el VIH (Ferlita et al., 2019; Naqvi & Endsley, 2020; Zhang et al., 2019).

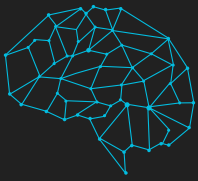
Además de participar en secuencias complejas de riesgo, ciertos trastornos mentales como los relacionados con sustancias o los que tienen síntomas psicóticos aumentan la exposición al contagio. Más aún, la enfermedad mental lleva a la pérdida de la red primaria de apoyo, así como a desvinculación de los sistemas de salud, pobreza, situación de calle o desnutrición, que son factores de riesgo para TBC activa o para peor pronóstico. Los trastornos mentales son fundamentales entre los determinantes bio-psico-sociales de la TBC (Hernández Sarmiento et al., 2013).

Según el tipo de unidad de salud mental, entre el 14% y el 36.7% de los pacientes atendidos por psiquiatría tienen prueba positiva de tuberculina y son vulnerables a la progresión de un estado latente a TBC activa. En ellos el diagnóstico psiquiátrico dual —comorbilidad con trastornos por sustancias—, la malnutrición o las enfermedades crónicas son comunes, lo que aumenta la vulnerabilidad a la infección activa (McQuiston, Colson, Yankowitz, & Susser, 1997; Necho et al., 2021).

Las implicaciones de la salud mental sobre la TBC no son solo causales. Los trastornos psiquiátricos, e incluso síntomas depresivos que no alcanzan a configurar un diagnóstico, reducen la adherencia a los esquemas farmacológicos para TBC y producen pérdidas durante el seguimiento. Lo anterior lleva a fracasos terapéuticos y resistencia antibiótica, mortalidad y propagación del bacilo (Sweetland et al., 2017; Thomas et al., 2016). Los pacientes con alteraciones mentales requieren atención si se quiere cumplir la meta de la OMS de eliminar la TBC en 2035 (OMS, 2015).

RIESGO DE SÍNTOMAS O TRASTORNOS MENTALES EN PERSONAS CON TBC

A la inversa, las personas con TBC están en riesgo de depresión, especialmente si son mujeres o si la infección es multirresistente (Duko, Bedaso, & Ayano, 2020). Hasta el



68% de los pacientes hospitalizados por TBC tienen síntomas depresivos (Westaway & Wolmarans, 1992). La comorbilidad con VIH, el consumo de sustancias o el grado bajo de formación académica contribuyen a explicar el trastorno depresivo en pacientes con TBC activa (Chandra, Rana, Chandra, & Aro-ra, 2019; Coriale et al., 2018; R. Smith, Weihs, Alkozei, Killgore, & Lane, 2019), mientras que las alteraciones afectivas disminuyen a medida que la infección mejora (Vega et al., 2004).

En países en desarrollo con importantes inequidades sociales y en el acceso a la salud, el riesgo de sufrir depresión en el contexto de la TBC es hasta 20 veces más alto que en la población general. Cuando se da la comorbilidad aumenta el riesgo de suicidio, en parte por la percepción de deterioro físico, de discriminación y de ser estigmatizado (Molla, Mengesha, Derajew, & Kerebih, 2019; Shyamala, Sharadha, & Khatri, 2018).

En cuanto a otras alteraciones mentales, aunque la mayoría de los casos de TBC son pulmonares el bacilo puede afectar el sistema nervioso central en forma de meningitis, inflamación cerebral, tuberculomas o abscesos (Leonard, 2017; Marra, 2018). En caso de afectación central hay síntomas psiquiátricos según las estructuras afectadas. Entre las alteraciones del estado mental destaca el delirium, que puede ser el único síntoma de la infección del sistema nervioso central (Thakur, Das, Dooley, & Gupta, 2018). Se han descrito alucinaciones auditivas secundarias a tuberculomas (Woodroof & Gleason, 2002), así como crisis de pánico en relación con TBC meníngea (Chand & Chand, 1996).

Por último, los medicamentos antituberculosos tienen efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que explican algunos cuadros mentales en los pacientes tratados para TBC (Rajendra Prasad, Singh, & Gupta, 2019). Las alteraciones mentales debidas a medicamentos se explican a continuación.

EFFECTOS PSIQUIÁTRICOS DEL TRATAMIENTO DE LA TBC E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE PSICOFÁRMACOS Y ANTITUBERCULOSOS

Si bien la TBC implica la confluencia de aspectos ambientales y biológicos que impiden determinar contundentemente la asociación entre antituberculosos y alteraciones mentales, la farmacocinética y la farmacodinámica de estos medicamentos, sus interacciones y la relación temporal entre la prescripción y el inicio de los síntomas sustentan la relación causal (Coleman & Pontefract, 2016).

Tabla 1. Síntesis de los efectos psiquiátricos más importantes de los antituberculosos referenciados en esta revisión.

Fármaco	Efectos
Cicloserina	Alteración psiquiátrica hasta en el 33% de los casos. Exacerbación del trastorno bipolar, manía, excitación motora, conductas suicidas y psicosis
Isoniazida	Delirium, alucinaciones visuales y auditivas, delirios de perjuicio. En pacientes susceptibles: síntomas maniacos e ideación o conducta suicida
Etionamida	Manía, psicosis, sedación
Etambutol	Delirium, inquietud, insomnio, psicosis, alucinaciones auditivas o visuales aisladas, manía
Rifampicina	Somnolencia, disfunción cognitiva, delirios, alucinaciones, mareos
Quinolonas	Delirium, síntomas depresivos y maniacos, psicosis o alucinaciones aisladas

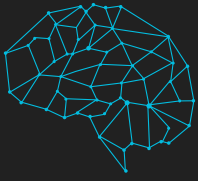
EFFECTOS PSIQUIÁTRICOS DE LOS ANTITUBERCULOSOS

En la tabla 1 se resumen los efectos psiquiátricos más relevantes de los antituberculosos tratados en esta revisión.

La cicloserina, que es agonista parcial del glutamato, produce alteraciones psiquiátricas hasta en el 33% de los pacientes y psicosis hasta en el 13% de los casos. El cuadro psicótico cursa a veces con catatonía y los delirios son místicos y de perjuicio (Carroll et al., 2012; Pasargiklian & Biondi, 1970). La incidencia de efectos psiquiátricos de la cicloserina es dos veces mayor en mujeres que en hombres y aumenta si hay rasgos de personalidad inestable o alcoholismo (Bankier, 1965).

Con la isoniazida también ocurre psicosis y este efecto está sustentado en abundante literatura (Kass & Shandera, 2010). Una serie de 38 pacientes sin enfermedad mental tratados con isoniazida informa de psicosis precedida durante días o semanas por pródromos de ansiedad, parestesias, labilidad emocional y contracturas faciales (Duncan & Kerr, 1962). Otra serie de 37 casos describe pródromos consistentes en inquietud, irritabilidad, dificultades para la concentración, mareo y cefalea (Wasik, 1970).

Estos casos podrían deberse a que la isoniazida inhibe la monoamino oxidasa (MAO), lo que impide la degradación de catecolaminas y serotonina. También se piensa que la psicosis se explicaría por la disminución de los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA), debida al efecto oxidativo de la isoniazida. Otro mecanismo implicaría la alteración del metabolismo de la vitamina B6 ya que la isoniazida interactúa con la forma activa de la vitamina, el piridoxal fosfato, con



la consecuente alteración en la producción de serotonina, catecolaminas y ácido gamma aminobutírico (Arya, Sukhija, & Singh, 2015; Pallone, Goldman, Fuller, Gonzalez, & Fiset, 1993; Self, Chrisman, Baciewicz, & Bronze, 1999).

La etionamida, la rifampicina, el etambutol o las quinolonas llevan a síntomas psicóticos con menor frecuencia. En el caso de la rifampicina asociados a síntomas gripales y debidos a una reacción toxica, en el de la etionamida precipitados por la concurrencia de alcoholismo o uso de esteroides y en el de las quinolonas por su acción dopaminérgica central. La psicosis por etambutol no tiene explicación clara (Maharani, Jafrin, Bai, & Sivagnanam, 2019; Martin & Bowden, 2007; Salafia & Candida, 1992; Sharma, Gupta, Jain, Shanker, & Nanawati, 1979).

El tiempo entre la prescripción del antituberculoso y el inicio de la psicosis varía de días a meses. Son factores de riesgo para las alucinaciones y los delirios: dosis de isoniazida >5 mg/kg, edad >50 años y enfermedades concomitantes —diabetes, insuficiencia hepática, alcoholismo, hipertiroidismo, trastornos neurológicos— (Pallone et al., 1993). La relación temporal entre la administración de el o los fármacos y el inicio de los síntomas apoya la sospecha causal (Montané & Santesmases, 2020).

Fuera de la psicosis, la isoniazida produce pelagra porque lleva a déficit de vitamina B3 (niacina) y la pelagra cursa con deterioro neurocognitivo (Hegyi, Schwartz, & Hegyi, 2004). Además los déficits de vitamina B6 y B3 aumentan la vulnerabilidad al delirium (Rivadeneira, Moyer, & Salciccioli, 2019; Sanford & Flaherty, 2014; Waterlot, Sabot, Marchal, & Vanherweghem, 1986). Igualmente, durante el metabolismo de las quinolonas se generan pseudoneurotransmisores desencadenantes del cuadro confusional (Tomé & Filipe, 2011).

La cicloserina y la isoniacida se han relacionado con ideación suicida y con cuadros afectivos (Esteves Pinto, 1970; Madan, Jain, Sharma, Sharma, & Madan, 1989). En concreto, la cicloserina y la isoniacida —así como la iproniazida, las quinolonas, el etambutol y la etionamida— producen manía y exacerbación del trastorno bipolar, solas o junto con otros antibióticos, lo que se ha denominado “antibiomanía”. La manía ocurre en personas con vulnerabilidad para trastorno bipolar y tiende a reaparecer con diversos antibióticos (Lambrichts, Van Oudenhove, & Sienaert, 2017). Por otra parte, las quinolonas desencadenan síntomas depresivos en pacientes susceptibles (Lurie, Yang, Haynes, Mamtani, & Boursi, 2015).

El insomnio es un síntoma de los cuadros psiquiátricos causados por isoniazida, cicloserina o quinolonas, que igualmente ocurre como efecto secundario único debido a los efectos farmacodinámicos descritos para estos medicamentos (Lambrichts et al., 2017; Lurie et al., 2015; Tomé & Filipe, 2011).

También es importante que quienes atienden pacientes con dependencia a opiáceos conozcan que la rifampicina y la ofloxacino llevan a falsos positivos en las pruebas de orina para estas sustancias (Backmund, Meyer, Von Zielonka, & Eichenlaub, 2000; Saitman, Park, & Fitzgerald, 2014).

Desde otro punto de vista, algunos antibióticos para el tratamiento de la TBC podrían tener en el futuro —o han tenido en épocas pasadas— un papel en el tratamiento de la enfermedad mental. Es interesante que la acción de la cicloserina sobre el glutamato, sospechosa de causar sus efectos adversos psiquiátricos, sea responsable de su beneficio en estudios terapéuticos preliminares sobre esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos alimentarios, adicciones, trastornos depresivos, autismo y demencia (Schade & Paulus, 2016). La isoniazida y el linezolid tienen algún efecto antidepressivo por su acción IMAO, aunque no se usan con ese propósito porque existen moléculas más eficaces y seguras (Joshi, 1976; McDaniel, 2013; Tyrer, 1976).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Además de los efectos psiquiátricos directos, las interacciones de los antituberculosos con otros fármacos llevan a alteraciones centrales o sistémicas (Tabla 2). Son especialmente relevantes las interacciones con moléculas que actúan sobre la MAO —riesgo de síndrome serotoninérgico— o metabolizadas vía citocromos —modificación de la biodisponibilidad de varias sustancias— (Sahasrabudhe, Zhu, Vaz, & Tse, 2015).

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por acatisia, temblor, mioclonías, hipertensión, sudoración y diarrea. Cuando es grave cursa con hipertermia, arritmias, aumento de tensión arterial, convulsiones, delirium o insuficiencia respiratoria. Ocurre al suministrar medicamentos que aumentan la disponibilidad de serotonina, como los IMAO, los inhibidores de recaptación de serotonina o el litio (Scotton, Hill, Williams, & Barnes, 2019). El linezolid o la isoniacida inducen el cuadro tóxico si se combinan con otro serotoninérgico (Bergeon, Boulé, & Perreault, 2005; Evans & Kortas, 1995; Hasani, Sarma, & Kansal, 2019; Khoury, Runnstrom, Ebied, & Penny,



Tabla 2. Síntesis de las interacciones más relevantes entre los antituberculosos y los psicofármacos referenciadas en esta revisión.

Fármaco	Mecanismo	Efecto	Efectos clínicos potenciales
Isoniazida	Inhibición débil de MAO-A	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico y crisis hipertensiva si se suministra con medicamentos con similares efectos secundarios	Síndrome serotoninérgico, especialmente con ISRS / Crisis hipertensiva con antidepresivos y alimentos con tiramina
	Inhibición de CYP2C9 y CYP3A4	Incremento en los niveles de medicamentos que utiliza las mismas vías metabólicas	Incremento de efecto adversos de fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y benzodiazepinas (excepto lorazepam, oxazepam y temazepam)
Rifampicina	Inducción de la CYP3A4	Reducción de los niveles de medicamentos que utilizan la misma vía metabólica	Reducción de efectos de risperidona, sertralina, carbamazepina, midazolam, triazolam, zolpidem, fenitoína, metadona, clozapina, morfina y codeína
Linezolid	Inhibición selectiva reversible de la MAO	Por sí solo, síndrome serotoninérgico. El riesgo aumenta al suministran fármacos de efecto similar	Síndrome serotoninérgico con ISRS, venlafaxina, duloxetina o litio
Eritromicina	Inhibición de la CYP3A4	Incremento en la concentración de medicamentos que utiliza las mismas vías metabólicas	Incremento en los efectos adversos de la bupiriona

Abr.: MAO-A: Monoamino oxidasa A, ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, CYP: Citocromo P450 por su abreviatura en inglés.

2018; Miller & Lovell, 2011; Strouse, Kerrihard, Forscher, & Zakowski, 2006).

Del mismo modo ocurren crisis hipertensivas al combinar isoniacida con fármacos o alimentos ricos en tiramina, monoamina vasoactiva presente en fermentados, nueces, chocolate o algunos pescados (Self et al., 1999).

Los citocromos P450 (CYP por su sigla en inglés) se encargan del metabolismo hepático de sustancias endógenas o exógenas (Levin, 2002). Son inhibidos por la isoniacida o la eritromicina lo que incrementa la concentración de varios antidepresivos, estabilizadores del humor, anticonvulsivantes y benzodiazepinas (Metushi, Uetrecht, & Phillips, 2016; Zhou, 2008).

Al contrario, la rifampicina induce el CYP3A4 y reduce la eficacia de psicotrópicos como la risperidona, la clozapina y varios estabilizadores del humor (George, 2020). En pacientes que vienen tomando sertralina aparecen síntomas de retirada al prescribir rifampicina (Markowitz & Devane, 2000). Si un paciente toma metadona ocurren síntomas y signos de abstinencia a opiáceos al introducir el antibiótico (Conover et al., 2001; Le Poilan, 2009; Raistrick, Hay, & Wolff, 1996).

Es de anotar que, aunque la rifampicina induce el CYP3A4 y la isoniacida lo inhibe, predomina el efecto del inductor (Ochs, Greenblatt, Roberts, & Dengler, 1981).

ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS Y PSICOLÓGICOS QUE INFLUYEN SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA TBC

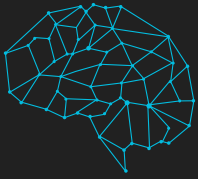
La TBC acarrea padecimiento psíquico —desde miedo hasta dificultades adaptativas o alteraciones comportamen-

tales— (Shiratani, 2019) y la salud mental junto con los aspectos psicosociales relacionados con la TBC influyen sobre la adherencia al tratamiento (Ruiz-Grosso, Cachay, De La Flor, Schwalb, & Ugarte-Gil, 2020). Igualmente, La TBC implica estigma social que influye de modo negativo sobre el pronóstico y causa sufrimiento al paciente y sus familiares. El estigma y la discriminación aumentan si hay trastornos mentales concomitantes (Alene et al., 2018).

SALUD MENTAL Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La adherencia terapéutica es fundamental para un buen pronóstico y para evitar la resistencia del bacilo a los antibióticos (Seung, Keshavjee, & Rich, 2015). La mala adherencia es más común de lo que los médicos detectan, más del 20% de los pacientes en tratamiento supervisados para TBC tienen problemas para seguir las indicaciones médicas y la cifra es de más del 50% en los no supervisados (Fang et al., 2019; Tola, Holakouie-Naieni, Tesfaye, Mansournia, & Yaseri, 2019), lo que es motivo de preocupación para las autoridades sanitarias (Garner, Smith, Munro, & Volmink, 2007). Muchos pacientes con mala adherencia tienen alteraciones mentales (Pachi, Bratis, Moussas, & Tselebis, 2013).

La tristeza y la ansiedad reactivas reducen la concentración necesaria para seguir indicaciones e interfieren con la capacidad de afrontar el estrés (Goddard et al., 2010; Izquierdo-Guerra, Montoya-Arenas, Franco, & Gaviria, 2018). Los síntomas depresivos-ansiosos son mediadores en la mala adherencia al tratamiento, en la percepción de mala calidad de vida y en la sensación de ser estigmatizado en relación



con la TBC, con un gradiente ascendente según la gravedad (Qiu, Tong, Lu, Gong, & Yin, 2019; Yan et al., 2018).

De modo similar las drogas de abuso, incluso las de mayor aceptación social como el alcohol o la nicotina, conllevan mala adherencia al tratamiento de la TBC, mediada por alteración en el juicio cuando se toman decisiones sobre la salud o por rasgos de personalidad de búsqueda de riesgos, que implican calibrar mal las consecuencias de las decisiones (Morgenstern, Langenbucher, Labouvie, & Miller, 1997; Naidoo et al., 2013).

Otras alteraciones mentales que alteran la adherencia terapéutica son los trastornos neurocognitivos. Es común la asociación de TBC con VIH, malnutrición u otras enfermedades crónicas como la diabetes. Todas estas condiciones afectan la cognición (Ances & Ellis, 2007; Morovic, Budincevic, Govori, & Demarin, 2019; Orsitto et al., 2009). Por ejemplo, en el VIH hay fallos de memoria, concentración, función ejecutiva y lectura que entorpecen el seguimiento de instrucciones (S. Gupta & Venugopal, 2020; Nakazato et al., 2014). Más aun, los pacientes con enfermedades debilitantes y tratamiento con varios fármacos tienen episodios de delirium o de delirium subsindrómico que empeoran su desempeño cognitivo (Martinez Velilla & Franco, 2013; Sepulveda et al., 2016) y su capacidad de seguir instrucciones (Giampieri, 2012; Lamont, Stewart, & Chiarella, 2016).

Además de las alteraciones psicológicas o psiquiátricas hay aspectos sociales que se deben tener presentes en el manejo de la TBC. Los hombres de mediana edad, con grado medio de formación académica y necesidad de recorrer distancias para recibir el tratamiento tienden a dejarlo, incluso si su TBC es multirresistente. El riesgo de abandono terapéutico es mayor si no hay red de apoyo familiar o social o si se consumen tóxicos (Rivera, Benites, Mendigure, & Bonilla, 2019; Soza Pineda, Pereira, & Barreto, 2005). Desde el punto de vista opuesto, tener buen apoyo familiar reduce la probabilidad de abandonar el tratamiento (Cáseres & Orozco, 2007).

ESTIGMA SOCIAL Y PRONÓSTICO

La TBC está rodeada de prejuicios que llevan al estigma. Conlleva el prejuicio de ser enfermedad “de pobres” e implica rechazo por parte de los demás y renuencia a socializar —aislamiento de los compañeros de trabajo, de los amigos y de la familia—. El desconocimiento social hace que se crea que la TBC es consecuencia de la inmoralidad, del hedonismo o del deseo de autodestrucción y, por tanto, culpa del paciente (Chang & Cataldo, 2014; Juniarti & Evans, 2011).

El estigma hace que los enfermos tarden en buscar atención médica y contribuye a la mala adherencia a los medicamentos, por lo que aumenta el peligro de resistencia antibiótica (Liefoghe, Suetens, Meulemans, Moran, & De Muynick, 1999; Shama, Sana, & Faisal, 2015). La percepción de estigma conlleva síntomas depresivos y cuando la percepción y los síntomas están presentes reducen aún más la adherencia (Yan et al., 2018).

IMPLICACIONES DE LA INTERACCIÓN SALUD MENTAL – TBC SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN

EVALUACIÓN DEL ESTADO MENTAL Y SEGUIMIENTO POR PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA

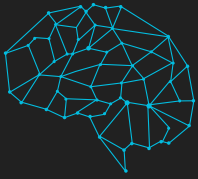
Todo paciente con TBC activa debe ser evaluado por el psiquiatra para descartar cualquier trastorno mayor, sin olvidar los neurocognitivos, los de personalidad o los relacionados con sustancias. Hay que considerar específicamente el riesgo de suicidio. Es necesario iniciar o modificar los tratamientos psicofarmacológicos según su pertinencia y definir si se requieren intervenciones psicológicas. También sopesar el riesgo de interacciones medicamentosas. Las entrevistas son una oportunidad para reforzar conductas apropiadas respecto a los tratamientos (Prince et al., 2007).

Es importante hablar abiertamente sobre la reacción del paciente y de su entorno a la enfermedad, explorar el riesgo de estigma y de aislamiento social y valorar aspectos socio-culturales que interfieren con el tratamiento (Alvarez, Correa, & Uribe, 2009; Craig, Daftary, Engel, O’Driscoll, & Ioannaki, 2017; de Vries et al., 2017).

Sobre el estigma, los integrantes del equipo pueden coordinar acciones específicas para cada caso desde el comienzo. Es importante que los profesionales en salud mental tengan buenos conocimientos sobre TBC para apoyar efectivamente dichas acciones. La educación al paciente, a sus cuidadores y a la comunidad reducen este problema social (Sommerland et al., 2017).

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Afortunadamente la mayoría de los efectos farmacológicos adversos son poco comunes, por tanto, en la mayoría de los casos la intervención consiste en educar al paciente y en estar atento a la aparición de efectos secundarios. Fenómenos como la “antibiomanía” son raros —hay 47 casos reportados desde el siglo XX, hasta el 2007— (Lambrichts et al., 2017). Es



rara la implicación de la isoniazida en el síndrome serotoninérgico y la probabilidad de pelagra es muy baja, la prevalencia de efectos psiquiátricos de la isoniacida es cercana al 2% (Carroll et al., 2012; Rajendra Prasad et al., 2019).

Por otra parte, se debe estar atento a la interacción de la rifampicina con la metadona y con otros psicofármacos (Howard et al., 2015) y a los efectos psiquiátricos de la cicloserina que ocurren en un tercio de quienes la reciben (Pasargiklian & Biondi, 1970). Cuando se prescribe cicloserina hay que valorar el estado mental (Hwang et al., 2013).

Respecto al manejo de los efectos psiquiátricos de los antibióticos y de sus interacciones, lo habitual es que una vez retirados los medicamentos implicados los síntomas disminuyen en un plazo de días a semanas (Bangert & Hasbun, 2019). La suspensión de los fármacos sospechosos, con reintroducción uno a uno a dosis bajas es útil ante cuadros psiquiátricos graves (Behera, Krishna, & Singh, 2014; R. Prasad, Garg, & Verma, 2008). Los efectos adversos o las interacciones hacen necesario modificar los esquemas antituberculosos, los tratamientos de otras morbilidades o el tratamiento de los trastornos mentales, por lo que el trabajo coordinado es esencial (Griffiths, 2013; G. C. Smith, 2003).

En cuanto a "antídotos", aunque la vitamina B6 ha sido propuesta para el manejo de la psicosis por isoniazida, su efectividad no está probada (Casagrande, 2003; Chan, 1999).

PAPEL DEL PSIQUIATRA EN LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA TBC

Aunque la pauta antibiótica es responsabilidad del médico tratante de la TBC, los demás clínicos tienen un papel en el logro del mejor cumplimiento terapéutico posible. Por ejemplo, al pautar algún psicofármaco está indicado realizar una planeación de horarios y dosis que se acomode a las características del paciente y a los otros medicamentos que recibe (Alipanah et al., 2018; Patel et al., 2017; Pradipta, Houtsma, van Boven, Alffenaar, & Hak, 2020; Suwankeeree & Picheansathian, 2014).

Durante la entrevista se debe preguntar al paciente sobre la adherencia a los tratamientos, descartar déficits cognitivos y valorar motivaciones psicológicas o sociales, incluido el estigma, subyacentes al mal cumplimiento de las pautas (Abdulrahman, Ganasegera, Rampal, & Martins, 2019; Nellums, Rustage, Hargreaves, & Friedland, 2018). Al diseñar estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico hay que considerar los recursos asistenciales con los que se cuenta (Bender, 2014).

Se recomienda usar reforzadores positivos como motivadores cuando sea posible, estos son más efectivos que los negativos para lograr cambios conductuales en relación con la salud (Schwarzer, 2008; Weinstein, Rothman, & Sutton, 1998). En general es útil involucrar a los miembros de la familia en el tratamiento, por lo que es importante promover la relación familia-paciente (Julca Galindo & Melgar Morán, 2018).

CONCLUSIONES

La relación entre salud mental y TBC es compleja. La complejidad se explica porque el cuadro infeccioso y los trastornos psiquiátricos comparten determinantes y porque en ocasiones los efectos farmacológicos y las interacciones de antibióticos y psicofármacos complican el tratamiento y la evolución.

En los pacientes con TBC se debe valorar la salud mental y sus determinantes biológicos, psicológicos y sociales. En cada caso hay que explorar la relación de la salud mental con la enfermedad infecciosa y con su evolución. Tener en cuenta la salud mental en los pacientes con TBC reduce el sufrimiento y el estigma, mejora el pronóstico y a ayuda a prevenir la resistencia a los antibióticos.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA, BUENAS PRÁCTICAS Y CESIÓN DE DERECHOS

FINANCIACIÓN: Este manuscrito no ha recibido financiación por parte de ninguna entidad.

CONTRIBUCIÓN: Mariana Lagos, Catalina Pineda, Laura Saavedra, Vladimir Cortez, Diana Ortiz, Alejandra Tamayo y Juliana Velasquez participaron en la revisión de los diversos aspectos tratados según su experiencia clínica. Estos autores redactaron la primera versión del manuscrito que integra dichos aspectos. José Franco coordinó la revisión de la literatura, supervisó la redacción del manuscrito y revisó críticamente su contenido. Todos los autores aprobaron la versión final.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulrahman, S., Ganasegera, K., Rampal, L., & Martins, O. (2019). HIV treatment adherence - A shared burden for patients, health-care providers, and other stakeholders. *AIDS Reviews*, 21(1), 28–39. doi: 10.24875/AIDS-Rev.19000037



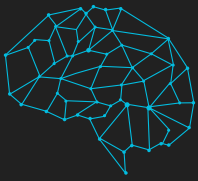
- Alene, K., Clements, A., McBryde, E., Jaramillo, E., Lönnroth, K., Shaweno, D., ... Viney, K. (2018). Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 77(5), 357–367. doi: 10.1016/j.jinf.2018.07.007
- Alipanah, N., Jarlsberg, L., Miller, C., Linh, N., Falzon, D., Jaramillo, E., & Nahid, P. (2018). Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Plos Medicine*, 15(7), e1002595. doi: 10.1371/journal.pmed.1002595
- Alvarez, M., Correa, A., & Uribe, M. (2009). Percepciones sociales frente a la comunicación del tratamiento y apoyo recibido por la población habitante de calle con Tuberculosis. *Medicina UPB*, 28(1), 22–32.
- Ances, B., & Ellis, R. (2007). Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Seminars in Neurology*, 27(1), 86–92. doi: 10.1055/s-2006-956759
- Arya, S., Sukhija, G., & Singh, H. (2015). Acute psychosis after recent isoniazid initiation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(6), VD01–VD02. doi: 10.7860/JCDR/2015/12450.6130
- Backmund, M., Meyer, K., Von Zielonka, M., & Eichenlaub, D. (2000). Ofloxacin causes false-positive immunoassay results for urine opiates. *Addiction Biology*, 5(3), 319–320. doi: 10.1111/j.1369-1600.2000.tb00197.x
- Bangert, M., & Hasbun, R. (2019). Neurological and psychiatric adverse effects of antimicrobials. *CNS Drugs*, 33(8), 727–753. doi: 10.1007/s40263-019-00649-9
- Bankier, R. (1965). Psychosis associated with cycloserine. *Canadian Medical Association Journal*, 93(1), 35–37.
- Behera, C., Krishna, K., & Singh, H. (2014). Antitubercular drug-induced violent suicide of a hospitalised patient. *BMJ Case Reports*, 2014(2014), bcr2013201469. doi: 10.1136/bcr-2013-201469
- Bender, B. G. (2014). Can health care organizations improve health behavior and treatment adherence? *Population Health Management*, 17(2), 71–78. doi: 10.1089/pop.2013.0045
- Bergeron, L., Boulé, M., & Perreault, S. (2005). Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(5), 956–961. doi: 10.1345/aph.1E523
- Carroll, M. W., Lee, M., Cai, Y., Hallahan, C. W., Shaw, P. A., Min, J. H., ... Barry, C. E. (2012). Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 16(7), 961–966. doi: 10.5588/ijtld.11.0574
- Casagrande, R. (2003). Psychiatric side effects of medications prescribed in internal medicine. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(2), 155–165. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.2/rcasagrandetango
- Cáseres, F., & Orozco, L. (2007). Incidence of and factors for non-compliance to antituberculous treatment. *Biomedica*, 27(4), 498–504.
- Chan, T. (1999). Pyridoxine ineffective in isoniazid-induced psychosis. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(10), 1123–1124. doi: 10.1345/aph.19022
- Chand, S., & Chand, P. (1996). Panic disorder with agoraphobia following tuberculous meningitis. *Singapore Medical Journal*, 37(6), 663–664.
- Chandra, M., Rana, P., Chandra, K., & Arora, V. K. (2019). Tuberculosis - Depression syndemic: A public health challenge. *Indian Journal of Tuberculosis*, 66(1), 197–202. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.02.007
- Chang, S. H., & Cataldo, J. K. (2014). A systematic review of global cultural variations in knowledge, attitudes and health responses to tuberculosis stigma. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(2), 168–173. doi: 10.5588/ijtld.13.0181
- Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*, *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 16(5), 481–485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481
- Conover, C., Ridzon, R., Valway, S., Schoenstadt, L., McAuley, J., Onorato, I., & Paul, W. (2001). Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a methadone treatment program. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 5(1), 59–64.
- Coriale, G., Fiorentino, D., Porrari, R., Battagliese, G., Capriglione, I., Cereatti, F., ... Zavan, V. (2018). Diagnosis of alcohol use disorder from a psychological point of view. *Rivista Di Psichiatria*, 53(3), 128–140. doi: 10.1708/2925.29415
- Craig, G. M., Daftary, A., Engel, N., O'Driscoll, S., & Ioannaki, A. (2017). Tuberculosis stigma as a social determinant of health: A systematic mapping review of research in low incidence countries. *International Journal of Infectious Diseases*, 56, 90–100. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.011
- Davies, P. D. O., Yew, W. W., Ganguly, D., Davidow, A. L., Reichman, L. B., Dheda, K., & Rook, G. A. (2006). Smoking and tuberculosis: The epidemiological association and immunopathogenesis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(4), 291–298. doi: 10.1016/j.trstmh.2005.06.034
- De Vries, S. G., Cremers, A. L., Heuvelings, C. C., Greve, P. F., Visser, B. J., Bèlard, S., ... Grobusch, M. P. (2017). Barriers and facilitators to the uptake of tuberculosis diagnostic and treatment services by hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: A systematic review of qualitative literature. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(5), e128–e143. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30531-X
- do Valle Leone de Oliveira, S. M., Ferreira da Silva, E., Coimbra Motta-Castro, A. R., De Oliveira Landgraf de Castro, V., Stabile, A. C., Mello Miranda Paniago, A., & Trajman, A. (2018). Tuberculosis infection among cocaine crack users in Brazil. *International Journal of Drug Policy*, 59, 24–27. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.06.012
- Doherty, A. M., Kelly, J., McDonald, C., O'Dwyer, A. M., Keane, J., & Cooney, J. (2013). A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *General Hospital Psychiatry*, 35(4), 398–406. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.03.018
- Dolan, K., Wirtz, A. L., Moazen, B., Ndeffo-mbah, M., Galvani, A., Kinner, S. A., ... Altice, F. L. (2016). Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *The Lancet*, 388(10049), 1089–1102. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30466-4
- Duko, B., Bedaso, A., & Ayano, G. (2020). The prevalence of depression among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, 19(1), 30. doi: 10.1186/s12991-020-00281-8
- Duncan, H., & Kerr, D. (1962). Toxic psychosis due to isoniazid. *British Journal of Diseases of the Chest*, 56(3), 131–138. doi: 10.1016/S0007-0971(62)80045-X
- Esteves Pinto, E. (1970). Suicide of two patients during the postoperative course after pulmonary resection: possible effect of cycloserine. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*, 71, 256–258.
- Evans, M., & Kortas, J. (1995). Potential interaction between isoniazid and selective serotonin-reuptake inhibitors. *Am Journal of Health System Pharmacy*, 52(19), 2135–2136. doi: 10.1093/ajhp/52.19.2135
- Fang, X. H., Shen, H. H., Hu, W. Q., Xu, Q. Q., Jun, L., Zhang, Z. P., ... Wu, G. C. (2019). Prevalence of and factors influencing anti-tuberculosis treatment non-adherence among patients with pulmonary tuberculosis: A cross-sectional study in Anhui Province, Eastern China. *Medical Science Monitor*, 25, 1928–1935. doi: 10.12659/MSM.913510



34. Ferlita, S., Yegiazaryan, A., Noori, N., Lal, G., Nguyen, T., To, K., & Venketaraman, V. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2219. doi: 10.3390/jcm8122219
35. French, C. E., Coope, C. M., McGuinness, L. A., Beck, C. R., Newitt, S., Ahyow, L., ... Oliver, I. (2019). Cannabis use and the risk of tuberculosis: A systematic review. *BMC Public Health*, 19(1), 1006. doi: 10.1186/s12889-019-7127-0
36. Garner, P., Smith, H., Munro, S., & Volmink, J. (2007). Promoting adherence to tuberculosis treatment. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(5), 404–406. doi: 10.2471/BLT.06.035568
37. George, J. (2020). Metabolism and interactions of antileprosy drugs. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113993. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113993
38. Giampieri, M. (2012). Communication and informed consent in elderly people. *Minerva Anestesiologica*, 78(2), 236–242.
39. Goddard, A. W., Ball, S. G., Martinez, J., Robinson, M. J., Yang, C. R., Russell, J. M., & Shekhar, A. (2010). Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, 27(4), 339–350. doi: 10.1002/da.20642
40. Griffiths, H. (2013). Liaison psychiatry and the interface between mental and physical health - perspectives from England. *International Psychiatry*, 10(1), 1–2.
41. Gupta, R. K., Lipman, M., Story, A., Hayward, A., De Vries, G., Van Hest, R., ... Abubakar, I. (2018). Active case finding and treatment adherence in risk groups in the tuberculosis pre-elimination era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(5), 479–487. doi: 10.5588/ijtld.17.0767
42. Gupta, S., & Venugopal, N. (2020). Risk factors of asymptomatic neurocognitive impairment in people living with HIV in an Indian cohort. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 11(2), 230–236. doi: 10.1055/s-0040-1702799
43. Hasani, R., Sarma, J., & Kansal, S. (2019). Serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid. *Anesthesia: Essays and Researches*, 13(1), 188. doi: 10.4103/aer.aer_173_18
44. Hegyi, J., Schwartz, R. A., & Hegyi, V. (2004). Pellagra: Dermatitis, dementia, and diarrhea. *International Journal of Dermatology*, 43(1), 1–5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.01959.x
45. Hernández Sarmiento, J. M., Correa, N., Correa, M., Franco, J. G., Alvarez, M., Ramírez, C., ... Robledo, J. (2013). Tuberculosis among homeless population from Medellín, Colombia: associated mental disorders and socio-demographic characteristics. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 15(4), 693–699. doi: 10.1007/s10903-013-9776-x
46. Howard, P., Twycross, R., Grove, G., Charlesworth, S., Mihalyo, M., & Wilcock, A. (2015). Rifampin (INN Rifampicin). *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(6), 891–895. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.09.004
47. Hwang, T. J., Wares, D. F., Jafarov, A., Jakubowiak, W., Nunn, P., & Keshavjee, S. (2013). Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(10), 1257–1266. doi: 10.5588/ijtld.12.0863
48. Izquierdo-Guerra, K. I., Montoya-Arenas, D., Franco, J. G., & Gaviria, A. M. (2018). Relationship between depressive symptomatology and cognitive performance in older people. *International Journal of Psychological Research*, 11(2), 35–45. doi: 10.21500/20112084.3520
49. Janse Van Rensburg, A., Dube, A., Curran, R., Ambaw, F., Murdoch, J., Bachmann, M., ... Fairall, L. (2020). Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: A scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 4. doi: 10.1186/s40249-019-0619-4
50. Joshi, V. (1976). Isoniazid (I.N.H.) in the treatment of depressive syndrome: A pilot trial. *Diseases of the Nervous System*, 37(2), 106–111.
51. Julca Galindo, F., & Melgar Morán, C. C. (2018). Participación de la familia durante el tratamiento del paciente con tuberculosis – Tumbes. *Revista de La Escuela de Enfermería*, 4(1), 14–23. doi: 10.35383/cietna.v4i1.28
52. Juniarti, N., & Evans, D. (2011). A qualitative review: The stigma of tuberculosis. *Journal of Clinical Nursing*, 20(13–14), 1961–1970. doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03516.x
53. Kass, J. S., & Shandera, W. X. (2010). Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 24(8), 655–667. doi: 10.2165/11534340-000000000-00000
54. Khoury, A., Runnstrom, M., Ebied, A., & Penny, E. S. (2018). Linezolid-associated serotonin toxicity after escitalopram discontinuation: Concomitant drug considerations. *BMJ Case Reports*, 2018, bcr2018226597. doi: 10.1136/bcr-2018-226597
55. Lambrichts, S., Van Oudenhove, L., & Sienaert, P. (2017). Antibiotics and mania: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 219, 149–156. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.029
56. Lamont, S., Stewart, C., & Chiarella, M. (2016). Documentation of capacity assessment and subsequent consent in patients identified with delirium. *Journal of Bioethical Inquiry*, 13(4), 547–555. doi: 10.1007/s11673-016-9741-1
57. Le Poilan, B. (2009). Interaction between rifampicin and methadone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(3), 403. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01867.x
58. Leonard, J. M. (2017). Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*, 5(2), TNMI7-0044–2017. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0044-2017
59. Levin, S. (2002). [The Cytocrome P450 as Viewed From Clinical Practice]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 13(48), 129–136. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192422/>
60. Liefoghe, R., Suetens, C., Meulemans, H., Moran, M., & De Muynick, A. (1999). A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 3(12), 1073–1080.
61. López, M. (2019). Tuberculosis Colombia 2018. Bogotá: Instituto Nacional de Salud.
62. Lurie, I., Yang, Y. X., Haynes, K., Mamtani, R., & Boursi, B. (2015). Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: A nested case-control study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(11), 1522–1528. doi: 10.4088/JCP.15m09961
63. Madan, A., Jain, N. K., Sharma, T. N., Sharma, D. K., & Madan, R. (1989). Attempted suicide following treatment with isoniazid. *Tubercle*, 70(2), 147–149. doi: 10.1016/0041-3879(89)90041-X
64. Maharani, B., Jafarin, A., Bai, K., & Sivagnanam, G. (2019). Levofloxacin-induced tactile hallucination and acute anxiety reaction. *Indian Journal of Pharmacology*, 51(2), 123–125. doi: 10.4103/ijp.IJP_291_17
65. Markowitz, J. S., & Devane, C. L. (2000). Rifampin-induced selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal syndrome in a patient treated with sertraline. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(1), 109–110. doi: 10.1097/00004714-200002000-00023
66. Marra, C. M. (2018). Other central nervous system infections: Cytomegalovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Tréponema pallidum*. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 152, pp. 151–166). Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00012-8



67. Martin, S. J., & Bowden, F. J. (2007). Ethambutol toxicity manifesting as acute onset psychosis. *International Journal of STD and AIDS*, 18(4), 287–288. doi: 10.1258/095646207780658863
68. Martínez Velilla, N., & Franco, J. G. (2013). Subsyndromal delirium in elderly patients: a systematic review. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 48(3), 122–129. doi: 10.1016/j.regg.2012.11.007
69. Mason, P. H., Sweetland, A. C., Fox, G. J., Halovic, S., Nguyen, T. A., & Marks, G. B. (2016). Tuberculosis and mental health in the Asia-Pacific. *Australasian Psychiatry*, 24(6), 553–555. doi: 10.1177/1039856216649770
70. McDaniel, W. W. (2013). Antidepressant activity of linezolid. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 25(1), E59. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12030047
71. McQuiston, H. L., Colson, P., Yankowitz, R., & Susser, E. (1997). Tuberculosis infection among people with severe mental illness. *Psychiatric Services*, 48(6), 833–835. doi: 10.1176/ps.48.6.833
72. Metushi, I., Uetrecht, J., & Phillips, E. (2016). Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: Then and now. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(6), 1030–1036. doi: 10.1111/bcp.12885
73. Miller, D. G., & Lovell, E. O. (2011). Antibiotic-induced serotonin syndrome. *Journal of Emergency Medicine*, 40(1), 25–27. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.10.072
74. Molla, A., Mengesha, A., Derajew, H., & Kerebih, H. (2019). Suicidal ideation, attempt, and associated factors among patients with tuberculosis in Ethiopia: A cross-sectional study. *Psychiatry Journal*, 2019, 4149806. doi: 10.1155/2019/4149806
75. Montané, E., & Santesmases, J. (2020). Adverse drug reactions. *Medicina Clínica*, 154(5), 178–184. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007
76. Morgenstern, J., Langenbucher, J., Labouvie, E., & Miller, K. (1997). The comorbidity of alcoholism and personality disorders in a clinical population: Prevalence rates and relation to alcohol typology variables. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(1), 74–84. doi: 10.1037//0021-843x.106.1.74
77. Morovic, S., Budincevic, H., Govori, V., & Demarin, V. (2019). Possibilities of dementia prevention - it is never too early to start. *Journal of Medicine and Life*, 12(4), 332–337. doi: 10.25122/jml-2019-0088
78. Naidoo, P., Peltzer, K., Louw, J., Matseke, G., McHunu, G., & Tutshana, B. (2013). Predictors of tuberculosis (TB) and antiretroviral (ARV) medication non-adherence in public primary care patients in South Africa: A cross sectional study. *BMC Public Health*, 13(1), 396. doi: 10.1186/1471-2458-13-396
79. Nakazato, A., Tominaga, D., Tasato, D., Miyagi, K., Nakamura, H., Haranaga, S., ... Fujita, J. (2014). Are MMSE and HDS-R neuropsychological tests adequate for screening HIV-associated neurocognitive disorders? *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(3), 217–219. doi: 10.1016/j.jiac.2013.10.005
80. Naqvi, K. F., & Endsley, J. J. (2020). Myeloid C-Type lectin receptors in tuberculosis and HIV immunity: Insights into co-infection? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 263. doi: 10.3389/fcimb.2020.00263
81. Necho, M., Tsehay, M., Seid, M., Zenebe, Y., Belete, A., Gelaye, H., & Muche, A. (2021). Prevalence and associated factors for alcohol use disorder among tuberculosis patients: A systematic review and meta-analysis study. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*, 16(1), 2. doi: 10.1186/s13011-020-00335-w
82. Nellums, L. B., Rustage, K., Hargreaves, S., & Friedland, J. S. (2018). Multidrug-resistant tuberculosis treatment adherence in migrants: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 16(1), 27. doi: 10.1186/s12916-017-1001-7
83. Noykhovich, E., Mookherji, S., & Roess, A. (2019). The risk of tuberculosis among populations living in slum settings: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Urban Health*, 96(2), 262–275. doi: 10.1007/s11524-018-0319-6
84. Ochs, H. R., Greenblatt, D. J., Roberts, G. M., & Dengler, H. J. (1981). Diazepam interaction with antituberculosis drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 29(5), 671–678. doi: 10.1038/clpt.1981.94
85. OMS. (2015). Estrategia de la OMS para poner fin a la tuberculosis de aquí a 2035. Ginebra: Disponible en: <https://www.who.int/tb/strategy/es/>
86. Orsitto, G., Fulvio, F., Tria, D., Turi, V., Venezia, A., & Manca, C. (2009). Nutritional status in hospitalized elderly patients with mild cognitive impairment. *Clinical Nutrition*, 28(1), 100–102. doi: 10.1016/j.clnu.2008.12.001
87. Pachi, A., Bratis, D., Moussas, G., & Tselebis, A. (2013). Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2013, 489865. doi: 10.1155/2013/489865
88. Pallone, K. A., Goldman, M. P., Fuller, M. A., Gonzalez, L., & Fiset, C. (1993). Isoniazid-associated psychosis: Case report and review of the literature. *Annals of Pharmacotherapy*, 27(2), 167–170. doi: 10.1177/106002809302700205
89. Pasargiklian, M., & Biondi, L. (1970). Neurologic and behavioural reactions of tuberculous patients treated with cycloserine. *Scandinavian journal of respiratory diseases*, 71, 201–208.
90. Patel, A. R., Campbell, J. R., Sadatsafavi, M., Marra, F., Johnston, J. C., Smillie, K., & Lester, R. T. (2017). Burden of non-adherence to latent tuberculosis infection drug therapy and the potential cost-effectiveness of adherence interventions in Canada: A simulation study. *BMJ Open*, 7(9), e015108. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015108
91. Pradipta, I. S., Houtsma, D., van Boven, J. F. M., Alffenaar, J. W. C., & Hak, E. (2020). Interventions to improve medication adherence in tuberculosis patients: A systematic review of randomized controlled studies. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 30(1), 21. doi: 10.1038/s41533-020-0179-x
92. Prasad, R., Garg, R., & Verma, S. (2008). Isoniazid- and ethambutol-induced psychosis. *Annals of Thoracic Medicine*, 3(4), 149–151. doi: 10.4103/1817-1737.43083
93. Prasad, Rajendra, Singh, A., & Gupta, N. (2019). Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian Journal of Tuberculosis*, 66(4), 520–532. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.11.005
94. Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M. R., & Rahman, A. (2007). No health without mental health. *The Lancet*, 370(9590), 859–877. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61238-0
95. Qiu, L., Tong, Y., Lu, Z., Gong, Y., & Yin, X. (2019). Depressive symptoms mediate the associations of stigma with medication adherence and quality of life in tuberculosis patients in China. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(1), 31–36. doi: 10.4269/ajtmh.18-0324
96. Raistrick, D., Hay, A., & Wolff, K. (1996). Methadone maintenance and tuberculosis treatment. *BMJ*, 313(7062), 925–926. doi: 10.1136/bmj.313.7062.925
97. Rivadeneira, A., Moyer, P., & Salciccioli, J. D. (2019). Pellagra in the USA: Unusual manifestations of a rare entity. *BMJ Case Reports*, 12(9), e230972. doi: 10.1136/bcr-2019-230972
98. Rivera, O., Benites, S., Mendigure, J., & Bonilla, C. A. (2019). Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. *Biomedica*, 39(2), 44–57. doi: 10.7705/biomedica.v39i3.4564
99. Ruiz-Grosso, P., Cachay, R., De La Flor, A., Schwab, A., & Ugarte-Gil, C. (2020). Association between tuberculosis and depression on negative outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(1), e0227472. doi: 10.1371/journal.pone.0227472



100. Sahasrabudhe, V., Zhu, T., Vaz, A., & Tse, S. (2015). Drug metabolism and drug interactions: Potential application to antituberculosis drugs. *J Infect Dis*, 211(Suppl 3), S107-114. doi: 10.1093/infdis/jiv009
101. Sahu, S., Ditiu, L., Singh, K., & Zumla, A. (2021). Recovering from the impact of the Covid-19 pandemic and accelerating to achieving the united nations general assembly tuberculosis targets. *International Journal of Infectious Diseases*, S1201-9712. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.078
102. Saitman, A., Park, H., & Fitzgerald, R. (2014). False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: A review. *Journal of Analytical Toxicology*, 38(7), 387-396. doi: 10.1093/JAT/BKU075
103. Salafia, A., & Candida, N. (1992). Rifampicin induced flu-syndrome and toxic psychosis. *Indian Journal of Leprosy*, 64(4), 537-539.
104. Sanford, A. M., & Flaherty, J. H. (2014). Do nutrients play a role in delirium? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1), 45-50. doi: 10.1097/MCO.0000000000000022
105. Schade, S., & Paulus, W. (2016). D-cycloserine in neuropsychiatric diseases: A systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4), pyv102. doi: 10.1093/ijnp/pyv102
106. Schwarzer, R. (2008). Models of health behaviour change: Intention as mediator or stage as moderator? *Psychology and Health*, 23(3), 259-263. doi: 10.1080/08870440801889476
107. Scotton, W. J., Hill, L. J., Williams, A. C., & Barnes, N. M. (2019). Serotonin syndrome: Pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *International Journal of Tryptophan Research*, 12, 1178646919873925. doi: 10.1177/1178646919873925
108. Self, T. H., Chrisman, C. R., Baciewicz, A. M., & Bronze, M. S. (1999). Isoniazid drug and food interactions. *The American Journal of the Medical Sciences*, 317(5), 304. doi: 10.1097/0000441-199905000-00007
109. Sepulveda, E., Leonard, M., Franco, J. G., Adamis, D., McCarthy, G., Dunne, C., ... Meagher, D. J. (2016). Subsyndromal delirium compared with delirium, dementia, and subjects without delirium or dementia in elderly general hospital admissions and nursing home residents. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 7, 1-10. doi: 10.1016/j.dadm.2016.11.002
110. Seung, K. J., Keshavjee, S., & Rich, M. L. (2015). Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(9), a017863. doi: 10.1101/cshperspect.a017863
111. Shama, M., Sana, Z., & Faisal, S. (2015). Harnessing Photovoice for tuberculosis advocacy in Karachi, Pakistan. *Health Promotion International*, 30(2), 262-269. doi: 10.1093/heapro/dat036
112. Sharma, G. S., Gupta, P. K., Jain, N. K., Shanker, A., & Nanawati, V. (1979). Toxic psychosis to isoniazid and ethionamide in a patient with pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 60(3), 171-172. doi: 10.1016/0041-3879(79)90019-9
113. Shiratani, K. N. (2019). Psychological changes and associated factors among patients with tuberculosis who received directly observed treatment short-course in metropolitan areas of Japan: Quantitative and qualitative perspectives. *BMC Public Health*, 19(1), 1642. doi: 10.1186/s12889-019-8001-9
114. Shyamala, K., Sharadha, R., & Khatri, B. (2018). Depression: A neglected comorbidity in patients with tuberculosis. *Journal of the Association of Physicians of India*, 66(12), 18-21.
115. Silva, D. R., Muñoz-Torrico, M., Duarte, R., Galvão, T., Bonini, E. H., Arbx, F. F., ... Mello, F. C. de Q. (2018). Risk factors for tuberculosis: Diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(2), 145-152. doi: 10.1590/s1806-37562017000000443
116. Smith, G. C. (2003). The future of consultation-liaison psychiatry. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(2), 150-159. doi: 10.1046/j.1440-1614.2003.01136.x
117. Smith, R., Weihs, K. L., Alkozei, A., Killgore, W. D. S., & Lane, R. D. (2019). An embodied neurocomputational framework for organically integrating biopsychosocial processes: An application to the role of social support in health and disease. *Psychosomatic Medicine*, 81(2), 125-145. doi: 10.1097/PSY.0000000000000661
118. Sommerland, N., Wouters, E., Mitchell, E. M. H., Ngicho, M., Redwood, L., Masquillier, C., ... Van Rie, A. (2017). Evidence-based interventions to reduce tuberculosis stigma: A systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(11), S81-S86. doi: 10.5588/ijtld.16.0788
119. Soza Pineda, N. I., Pereira, S. M., & Barreto, M. L. (2005). Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: Resultados de un estudio comparativo. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 17(4), 271-278. doi: 10.1590/s1020-49892005000400008
120. Strouse, T. B., Kerrihard, T. N., Forscher, C. A., & Zakowski, P. (2006). Serotonin syndrome precipitated by linezolid in a medically ill patient on duloxetine [11]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 681-683. doi: 10.1097/01.jcp.0000239793.29449.75
121. Suwankeeree, W., & Picheansathian, W. (2014). Strategies to promote adherence to treatment by pulmonary tuberculosis patients: A systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 12(1), 3-16. doi: 10.1097/01.XEB.0000444614.17658.46
122. Sweetland, A. C., Galea, J., Shin, S. S., Driver, C., Dlodlo, R. A., Karpati, A., & Wainberg, M. L. (2019). Integrating tuberculosis and mental health services: Global receptivity of national tuberculosis program directors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(5), 600-605. doi: 10.5588/ijtld.18.0530
123. Sweetland, A. C., Kritski, A., Oquendo, M. A., Sublette, M. E., Pala, A. N., Silva, L. R. B., ... Wainberg, M. L. (2017). Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(8), 852-861. doi: 10.5588/ijtld.16.0584
124. Thakur, K., Das, M., Dooley, K. E., & Gupta, A. (2018). The global neurological burden of tuberculosis. *Seminars in Neurology*, 38(2), 226-237. doi: 10.1055/s-0038-1651500
125. Thomas, B. E., Shanmugam, P., Malaisamy, M., Ovung, S., Suresh, C., Subbaraman, R., ... Nagarajan, K. (2016). Psycho-socio-economic issues challenging multidrug resistant tuberculosis patients: A systematic review. *Plos One*, 11(1), e0147397. doi: 10.1371/journal.pone.0147397
126. Tola, H. H., Holakouie-Naieni, K., Tesfaye, E., Mansournia, M. A., & Yaseri, M. (2019). Prevalence of tuberculosis treatment non-adherence in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(6), 741-749. doi: 10.5588/ijtld.18.0672
127. Tomé, A. M., & Filipe, A. (2011). Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Safety*, 34(6), 465-488. doi: 10.2165/11587280-000000000-00000
128. Toro Ocampo, J. H., & Álvarez Gómez, M. L. (2017). Complicaciones del uso de la heroína parenteral: artículo de revisión. *Medicina UPB*, 36(2), 146-152. doi: 10.18556/medupb.v36n2.a07
129. Tyrer, P. (1976). Towards rational therapy with monoamine oxidase inhibitors. *British Journal of Psychiatry*, 128(4), 354-360. doi: 10.1192/bjp.128.4.354
130. Vega, P., Sweetland, A., Acha, J., Castillo, H., Guerra, D., Smith, M., & Shin, S. (2004). Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(6), 749-759.



131. Wasik, A. (1970). Mental disorders caused by isonicotinic acid hydrazide (INH) in the course of treatment of pulmonary tuberculosis. *Polish Medical Journal*, 9(6), 1498–1503.
132. Waterlot, Y., Sabot, J., Marchal, M., & Vanherweghem, J. (1986). Pellagra: Unusual cause of paranoid delirium in dialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 1(3), 204–205.
133. Weinstein, N., Rothman, A., & Sutton, S. (1998). Stage theories of health behavior: Conceptual and methodological issues. *Health Psychology*, 17(3), 290–299.
134. Westaway, M. S., & Wolmarans, L. (1992). Depression and self-esteem: Rapid screening for depression in black, low literacy, hospitalized tuberculosis patients. *Social Science and Medicine*, 35(10), 1311–1315. doi: 10.1016/0277-9536(92)90184-R
135. Woodroof, A., & Gleason, O. (2002). Psychiatric symptoms in a case of intracranial tuberculosis. *Psychosomatics*, 43(1), 82–84. doi: 10.1176/appi.psy.43.1.82-a
136. Yan, S., Zhang, S., Tong, Y., Yin, X., Lu, Z., & Gong, Y. (2018). Nonadherence to antituberculosis medications: The impact of stigma and depressive symptoms. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(1), 262–265. doi: 10.4269/ajtmh.17-0383
137. Zhang, K., Wang, X., Tu, J., Rong, H., Werz, O., & Chen, X. (2019). The interplay between depression and tuberculosis. *Journal of Leukocyte Biology*, 106(3), 749–757. doi: 10.1002/JLB.MR0119-023R
138. Zhou, S.-F. (2008). Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Current Drug Metabolism*, 9(4), 310–322. doi: 10.2174/1389200087842206