

Revisiones

Epilepsia betalactámica

M. Munar Qués

Introducción

La epilepsia betalactámica es un síndrome convulsivo muy peculiar característico de la encefalopatía originada por los antibióticos de este grupo.

Dicha encefalopatía se produce al llegar los betalactámicos en dosis tóxicas al SNC por vía directa o sistémica y puede ser penicilínica, cefalosporínica o mixta (Tabla I). Se trata por tanto de un efecto adverso por sobredosificación debido a la actuación del médico, o sea una enfermedad yatrogénica.

Nuestro interés por el tema comenzó el 1976 a raíz de diagnosticar el primer caso y se incrementó en 1981 al ver el segundo. Como consecuencia hemos realizado una Revisión exhaustiva de la encefalopatía por betalactámicos que junto con una Nota Clínica sobre los dos casos citados están a punto de ser publicados^{1, 2}.

A pesar de las múltiples publicaciones que han permitido precisar los diversos aspectos de este proceso yatrogénico, sigue siendo poco conocido por lo que continúan presentándose casos que al no ser diagnosticados no se tratan debidamente y en consecuencia persiste la encefalopatía que puede originar la muerte del enfermo.

El objetivo de nuestra conferencia es

comentar los apartados de mayor interés para el clínico a fin de que conociendo mejor el proceso pueda evitar la presentación de la encefalopatía y en todo caso diagnosticarla con rapidez y tratarla adecuadamente.

Generalidades

Primeras descripciones. La encefalopatía por vía directa (EVD) se describió en 1945 por Johnson y Walker³ al administrar penicilina G intraventricular para tratar una ventriculitis supurada. Reprodujeron el cuadro epileptiforme en animales de laboratorio y después de diversos experimentos concluyeron que el efecto epileptógeno se ligaba al antibiótico y no a las impurezas del preparado comercial^{4, 5}.

La encefalopatía por vía sistémica (EVS) fue descrita en 1952 por Bate-man et al⁶ pero su trabajo pasó desapercibido por lo que no se conoció el efecto neurotóxico por dicha vía hasta 1964 a través del espléndido trabajo de Weinstein et al⁷.

Casuística. En nuestra revisión¹ hemos recogido 96 casos de encefalopatía, 11 por vía directa y 85 por vías sistémica.

Indudablemente se han presentado más casos que no se han diagnosticado y otros debidamente etiquetados que no se han publicado.

Llegada del antibiótico. Los procedimientos utilizados en las EVD quedan resumidos en la Tabla II siendo sus nombres suficientemente explícitos salvo el trans-sinusal. Consideramos que éste es el término adecuado para un caso publicado⁸ en que la irrigación continua con 600.000 unidades de penicilina G a través de los orificios de trefinación de los senos frontales desencadenó el síndrome epileptiforme característico; ello nos hace concluir que durante la operación se lesionó la pared posterior del seno y la duramadre permitiendo la llegada del antibiótico al espacio subaracnoideo. Las técnicas de administración en las EVS se resumen en la Tabla III. Debe

señalarse que en los operados con bypass cardiopulmonar total el antibiótico se inyectó durante la intervención no sólo en vena sino también en el oxigenador.

Antibiótico responsable. Todas las EVD fueron originadas por la penicilina G. Los antibióticos que provocaron las EVS quedan resumidos en la Tabla IV, pudiendo comprobar que la penicilina G supera con gran diferencia a los demás (78,82 %) por lo que a partir de ahora nos referiremos a ella de modo predominante en todos los restantes apartados.

Mortalidad. No es posible calcular la de las EVD por lo exíguo de la muestra y diversidad de vías. De todos modos a título orientativo y referido a la intratecal debemos indicar que falleció uno de los tres tabulados⁹.

En cuanto a las EVS el número de fallecidos alcanzó el 20 %. Debe destacarse que el 13 % eran pacientes operados con circulación extracorpórea que recibían la penicilina G en plan profiláctico.

TABLA I

Encefalopatía por betalactámicos
Penicilínica
Cefalosporínica
Mixta

TABLA II

Encefalopatía vía directa (E.V.D.)
Intraventricular
Intracortical
Intracisternal
Tópica
Intratecal
Trans-sinusal (trefinación previa)

TABLA III

Encefalopatía vía sistémica (E.V.S.)
Intermitente
Continua
Bolo. Continua
Bypass cardiopulmonar total

TABLA IV

E.V.S. Antibiótico responsable (85 casos)	
Penicilina G	78,82 %
Nuevas penicilinas	9,41 %
Penicilina G. + Nuevas penicilinas	4,70 %
Cefalosporinas	1,17 %
Penicilinas + Cefalosporinas	5,88 %

Patogenia

La encefalopatía se origina al alcanzarse o superar la dosis tóxica de penicilina en LCR que se cifra en 10 unidades/cc. El mecanismo de producción obviamente difiere en los dos tipos de encefalopatía.

Encefalopatía por vía directa. En estos casos restringidos actualmente a la inyección intratecal, el antibiótico salva la barrera hematoencefálica (BHE) y por tanto el nivel del antibiótico está directamente relacionado con la dosis inyectada que se considera peligrosa a partir de las 20.000 unidades y mucho más si sobrepasa las 50.000 unidades. El antibiótico se elimina por un mecanismo de transporte activo localizado en los plexos coroideos.

Encefalopatía por vía sistémica. El antibiótico para llegar al SNC debe atravesar la BHE que en condiciones normales y por sus características fisiológicas especiales, sólo deja pasar unas pequeñas cantidades. En efecto al administrar de 25 a 30 millones día sólo existen 0,5 unidades/cc en el LCR mientras que en el plasma se encuentran 50 unidades/cc; incluso si las dosis alcanzan los 100 millones día o los superan, no se alcanzan dosis tóxicas en LCR.

Así pues para que el antibiótico llegue con facilidad al SNC y pueda alcanzar las dosis tóxicas citadas debe existir una alteración de la BHE que aumente su permeabilidad (Tabla V). Esta desestructuración puede ser debida estrictamente a la fiebre presente en la mayoría de pacientes que reciben penicilina. Otras veces existe meningitis que incrementa la permeabilidad de

los capilares encefálicos y de los plexos coroideos. En otras coexisten procesos neurológicos encefálicos como ACV, abscesos, microembolias grasas o gaseosas y sobre todo alteraciones hipóxicas reversibles en los operados de cirugía extracorpórea, encefalopatía hepática, traumatismos cerebrales, etc...

La alteración de la BHE explica que las dosis epileptógenas no sean necesariamente elevadas como puede comprobarse en la Tabla VI. Ello obliga a desechar la idea mantenida en muchas publicaciones de que la encefalopatía siempre está ligada a la administración de dosis muy elevadas (40-100 millo-nes/día).

Obviamente si existen circunstancias que favorecen el paso del antibiótico a través de la BHE alterada se incrementará su concentración en el LCR y por consiguiente su efecto tóxico sobre el SNC. Analizaremos a continuación los factores favorecedores que se relacionan con el antibiótico, la función renal y la hepática, debiendo insistir que en la mayoría de casos coinciden algunos de ellos.

a) Antibiótico. Si se administran dosis mayores que las adecuadas o el antibiótico no es administrado de modo intermitente sino por los demás métodos citados, se elevan los niveles plasmáticos por acumulación y por tanto aumenta el gradiente de concentración lo que favorece el paso del antibiótico al LCR.

Además de las dosis tienen interés la fracción libre del antibiótico y su hidrofobia (que traduce su liposolubilidad) pues el paso a través de la BHE permeabilizada está en relación directa con las mismas.

b) Función renal. La alteración de la función renal es un factor favorecedor muy frecuente (51,76 %). Como se sabe la penicilina G normalmente se elimina por orina en un 70 % (90 % por secreción tubular y 10 % por filtración glomerular). Al existir insuficiencia renal se prolongan los niveles plas-

máticos del antibiótico cuya vida media puede pasar de 30 minutos a 10 horas por lo que aumenta el gradiente antes citado y el paso del antibiótico al LCR.

La insuficiencia renal puede estar ligada a procesos patológicos funcionales u orgánicos; entre éstos debemos destacar los antibióticos nefrotóxicos betalactámicos (cefaloridina, meticilina y cefalotina) o los aminoglucósidos y polipeptídicos que se han asociado en muchas de las observaciones descritas. También puede deberse a alteraciones de la función renal ligadas a la edad como sucede en el enfermo añoso por progresiva reducción tubular a partir de los 60 años que puede llegar al 50 % a los 80 años y también en el recién nacido y más aún si es prematuro, por inmadurez de la función renal.

c) Función hepática. Por último puede colaborar la alteración de la función hepática pues el hígado se encarga de inactivar un 25 % de la penicilina inyectada convirtiéndola en ácido penicilinoico. Si existe insuficiencia hepática lógicamente se elevarán los niveles plasmáticos con las mismas consecuencias que la insuficiencia renal.

Junto a estos factores que facilitan la llegada del antibiótico al LCR existen otros que favorecen la neurotoxicidad *por dificultar la eliminación del antibiótico del espacio subaracnoideo* por alteración del mecanismo de transporte activo antes citado ya sea por saturación en todos los casos y por competitividad de los metabolitos ácidos con la penicilina G (ácido débil) si existe insuficiencia renal.

Clínica

Existen ciertas diferencias entre el cuadro clínico de la EVD y la EVS, aunque en ambas lo característico es la epilepsia betalactámica de predominio mioclónico.

En la encefalopatía por vía directa, que referimos a la inyección intratecal, el intervalo libre generalmente es corto

y la violencia acusada; ambas están en relación con la dosis inyectada.

Las manifestaciones habituales son: colapso, posible parada respiratoria y la epilepsia betalactámica caracterizada por mioclonías especialmente en cara, cuello y extremidades superiores, convulsiones clónicas y a ratos tónico-clónicas generalizadas. El enfermo puede fallecer si el antibiótico persiste en el LCR.

En cambio al disminuir el nivel del antibiótico en LCR el enfermo mejora progresivamente. No quedan secuelas.

En la encefalopatía por vía sistémica el intervalo libre se relaciona con la rapidez con que se alcanzan los niveles en LCR. Con la inyección intermitente oscila entre 12 y 48 h. y se acorta con los demás procedimientos citados especialmente en los casos de cirugía extracorpórea en que el síndrome puede iniciarse en plena intervención (detección por EEG) o al terminarla.

La intensidad del cuadro depende de la sobredosificación en LCR. Las manifestaciones son muy espectaculares: Alteraciones de la conciencia desde la somnolencia hasta el estupor y coma; en los operados a corazón abierto el enfermo en ocasiones no se despierta al finalizar la anestesia por estar en coma penicilínico. Epilepsia betalactámica caracterizada por mioclonías frecuentes especialmente en cara que originan muecas y tics muy peculiares y también en cuello y extremidades superiores y se desencadenan o exageran por los estímulos táctiles, frecuentes contracciones clónicas generalmente en extremidades superiores y aisladas contracciones tónico-clónicas en extremidades inferiores o generalizadas. Posible muerte si continua la neurotoxicidad.

El paciente mejora de modo llamativo a las 12-24 h. de la disminución o supresión del antibiótico, desapareciendo progresivamente las convulsiones tónico-clónicas, después de las clónicas y al final las mioclonías.

Al mismo tiempo mejora el estado de conciencia. No deja secuelas.

Debe comentarse que en ciertas observaciones después de la mejoría se reanudó otra vez el betalactámico por no haberle responsabilizado del cuadro epileptiforme y de nuevo se desencadenó el mismo síndrome del comienzo que volvió a mejorar al disminuir o suprimir el medicamento.

Diagnóstico

Existen diversos criterios diagnósticos (Tabla VII) debiendo insistir que los clínicos son suficientes para confirmar la encefalopatía.

Clinicos a) Administración de penicilina u otros betalactámicos en circunstancias que favorecen la neurotoxicidad (Tabla V) debiendo insistir que las dosis no deben ser necesariamente muy elevadas. b) El cuadro clínico expuesto que es prácticamente idéntico en todos los casos publicados destacando la localización de las mioclonías en polo cefálico y extremidades superiores.

EEG. Muestra alteración difusa inespecífica de la electrogénesis cerebral con puntas, polipuntas y puntas-onda coincidentes con las mioclonías y convulsiones clónicas y además salvos hipersincrónicos coincidiendo con las convulsiones tónico-clónicas. En los momentos de reposo el trazado es isoelectrico.

LCR. En las EVD los niveles están obviamente más elevados que en las EVS. En éstas, al principio del cuadro pueden encontrarse valores más próximos a la normalidad pues las concentraciones de LCR en región lumbar son menores que los del espacio periencefálico.

Plasma. Los niveles están elevados en las EVS en que existe acumulación o prolongación de niveles. Si el antibiótico es la penicilina G suelen sobrepasar las 300 unidades/cc.

Método experimental. En una de las observaciones de Weinstein et al⁷ se

aplicó el LCR y el suero del paciente al cerebro del conejo provocándole el cuadro convulsivo lo que confirmó el diagnóstico. Basándonos en este hecho consideramos que si existen dificultades para determinar los niveles de plasma y LCR podrían inyectarse dichos productos por vía venosa en el animal de experimentación lo que desencadenaría el síndrome epiléptico si los niveles fueran elevados.

Profilaxis

Para evitar la EVD intratecal, desecharmos la administración del antibiótico por esta vía que por otra parte no tiene interés práctico pues las meningitis por gérmenes sensibles a la penicilina son perfectamente resueltas por vía sistémica.

La profilaxis de las EVS obliga a valorar el estado de la BHE. Si está alterada no deben sobrepasarse las dosis adecuadas de 20 millones diarios o incluso disminuirlas y por otra parte administrar siempre el antibiótico de modo intermitente cada 4 o 6 horas.

Si existe insuficiencia renal o hepática poner en práctica las normas fundamentales de administración de antibióticos cuando existe prolongación de niveles plasmáticos. La primera dosis debe ser la habitual (vg. 5 millones de penicilina G) y las siguientes reducirlas a la mitad y administrarlas con una periodicidad dirigida por la vida media del antibiótico (momento en que el nivel se ha reducido a la mitad).

TABLA V

E.V.S. Patogenia
Alteración de la B.H.E.
- Antibiótico
- Función renal
- Función hepática
Disminución aclaramiento L.C.R.

TABLA VI

E.V.S. por Penicilina G. Dosis (61 casos)	
Menos de 20 millones día	8,19 %
Desde 20 a 36 millones día	36,06 %
Desde 40 a 80 millones día	54,09 %
100 millones día	1,63 %

TABLA VII

Encefalopatía betalactámica. Diagnóstico
Criterios clínicos
E.E.G.
Antibiótico en L.C.R.
Antibiótico en plasma
Método experimental

TABLA VIII

E.V.S. Tratamiento etiológico
Disminución niveles L.C.R.
Disminución niveles plasmáticos
Atención a B.H.E.
Inactivación de la penicilina

Tratamiento

En los casos de EVD por inyección intratecal, se recomienda la punción lumbar evacuadora simple de 20 a 25 cc¹⁰ y aún mejor complementada con la dilución por suero salino isotónico lo que permitió salvar un paciente que había recibido dos millones de unidades¹¹. Aparte debe instaurarse el tratamiento intensivo de reanimación.

En los casos de EVS aconsejamos la siguiente conducta (Tabla VIII) basados en la patogenia.

- Disminución de los niveles del antibiótico en LCR por medio de la punción lumbar evacuadora simple o complementada con la dilución con suero.

- Disminución de los niveles del antibiótico en plasma para lo cual debe suspenderse la administración o reducirla a la mitad.

- Atención a la BHE. Tratamiento adecuado del proceso desestructurador. Hacer hincapié en la posible im-

portancia de la fiebre como factor permeabilizante por lo que debe combatirse eficazmente desde el primer momento.

— Inactivación del antibiótico. Consiste en la administración de penicilinas que creemos puede convertirse en el método fundamental para el futuro. Es la enzima producida por diversos gérmenes para protegerse de la penicilina pues la inactiva convirtiéndola en ácido penicilinoico.

Raichle et al¹² estudiaron su efecto en gatos; les inyectaron por vía venosa dosis de penicilina causantes de encefalopatía mortal y si en el momento en que iniciaban las convulsiones se les administraba por la misma vía 1 unidad Kersey de penicilinas por cada 0,30 unidades de penicilina, las convulsiones cesaban entre los 30 y 60 minutos quedando el animal normal a los 90 minutos. Este hecho demostró «in vivo» el efecto inactivador conocido «in vitro».

Por otra parte Westerman et al¹³ han demostrado el efecto inactivador de la penicilinas intramuscular (Neutrapén) en hombres sanos, voluntarios, que recibían penicilina G por vía venosa.

Nosotros pensamos que si los farmacólogos clínicos confirman esos brillantes efectos, dispondremos del antídoto que deberemos administrar de urgencia en los casos de intoxicación encefálica por penicilina, pues dejará inactivado el antibiótico y por tanto curará al paciente.

Conferencia pronunciada en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma, el 1.º de marzo de 1983.

Bibliografía

1. Munar Qués M: Encefalopatía por betalactámicos. Med. Clin. (Barcelona): En prensa.
2. Munar Qués M., Mulet Gutiérrez M., Cerdá Biliboni J.J., Payeras Coli P., Vich Martorell C.L.: Dos casos de encefalopatía penicilínica. Med. Clin. (Barcelona): En prensa.
3. Johnson H.C., Walker A.E.: Intraventricular penicillin. A note of warning. JAMA 1945 127: 217-219.
4. Walker A.E., Johnson H.C.: Convulsive factor in commercial penicillin. Arch Surg 1945 50: 69-73.
5. Walker A.E., Johnson H.C., Kollros J.J.: Penicillin convulsions. The convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. Surg Gynecol Obstet 1945 81: 692-701.
6. Bateman J.C., Barberio J.R., Grice P., Klopp C.T., Pierpont H.: Fatal complications of intensive antibiotic therapy in patients with neoplastic disease. Arch Intern Med. 1952 90: 763-773.
7. Weinstein L., Lerner P.I., Chew W.H.: Clinical and bacteriological studies of the effect of «massive» doses of penicillin G on infections caused by gram-negative bacilli. N. Engl J. Med 1964 271: 525-533.
8. Okihiro M.M.: Postoperative neurological complications of antibiotic therapy. Surg Clin No Am 1970. 50(2): 485-491
9. Medicolegal: Lethal dose of penicillin. Br Med J. 1970 3: 412.
10. Reuling J.R., Cramer C.: Intrathecal penicillin. JAMA 1947. 134: 16-18.
11. Raichle ME, Kutt H., Louis S., McDowell: Neurotoxicity of intravenously administered penicillin G. Arch Neurol 19971. 25: 232-239.
12. Marks C., Cummins B.H.: Rescue after 2 megauunits of intrathecal penicillin (Letter). Lancet 1981. 1: 658-659.
13. Westerman G., Ma P., Dykyj R., Mapp Y., Winstin D., Nodine J.H.: Human in vivo kinetics of penicillinase activity against penicillin G, methicillin and nafcillin. Antimicrob Agents Chemother 1964. 4: 321-328.