

Penicilina, ¿un agente convulsivo?

M en C. Liliana Rivera-Espinosa ¹, M en C. Aristides III Sampieri ², Dra. Liliana Carmona-Aparicio ³

La penicilina fue descubierta en un moho del género *Penicillium* y fue empleada con fines terapéuticos a partir de 1940 ¹. La penicilina es un antibiótico β-láctamico con actividad antibacteriana contra microorganismos gram-positivos y negativos; en algunos casos no actúa sobre gram-negativos. La actividad antibacteriana de la penicilina se atribuye a su acción inhibitoria en la última etapa de la síntesis de la pared del peptidoglucano de la bacteria ¹, fundamental para su sobrevivencia. Desde su descubrimiento la penicilina sigue siendo un antibiótico ampliamente utilizado en el tratamiento de las infecciones. A partir de la década de los sesenta se estableció que la administración intracerebral de la penicilina inducía focos epilépticos generalmente en las regiones límbicas del cerebro de animales ²⁻⁵. Se estableció asimismo, que la aplicación de la penicilina en concentraciones de 25 hasta 5,000 UI (Unidades Internacionales) produce focos epilépticos en el cerebro de animales cuando se administra en ciertas zonas específicas,

como la corteza ³, el hipocampo y la amígdala del lóbulo temporal ^{4,5}.

LA PENICILINA COMO CONVULSIVO

La penicilina induce actividad epiléptica cuando se administra intracerebral o intrarraquídeamente en humanos ¹, e intracerebral o intramuscular en animales de laboratorio; genera crisis epilépticas localizadas o generalizadas que se acompañan de manifestaciones conductuales ^{1,2}.

Los estudios electrofisiológicos muestran que el foco epiléptico cortical inducido por la administración tópica de penicilina es un núcleo de células que sufren despolarización de tipo epiléptico, recurrente y sincronizada, rodeadas por un anillo de neuronas sinápticamente hiperpolarizadas ⁶.

La Figura 1 muestra un ejemplo de las espigas generadas por la administración intracerebral de penicilina; al administrar dicha sustancia en la región amigdalina de la rata, aumenta la amplitud y la frecuencia de las espigas registradas en la región límbica. Estos cambios electrográficos frecuentemente se asocian a cambios conductuales en el animal: guiño y masticación inicialmente hasta la aparición de crisis epilépticas parciales.

Collins ³ con base en estudios de autorradiografía con [¹⁴C] deoxiglucosa señaló que estos focos tenían como característica un área delimitada cuya actividad metabólica está incrementada de dos a tres veces, durante la crisis epiléptica. El incremento en el metabolismo es atribuido a un aumento en el disparo neuronal ³, y el tamaño del foco epiléptico es independiente de la difusión de la penicilina en el cerebro ³. Se ha demostrado que las interneuronas que rodean al foco epiléptico inducido por penicilina G tiene una actividad inhibitoria, un posible mecanismo para restringir la propagación de la actividad epiléptica a otras regiones del cerebro ⁶.

¹ Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría.

² Laboratorio de Biología Molecular y Genómica, Facultad de Ciencias, UNAM.

³ Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. en C. Liliana Carmona-Aparicio. Investigador en Ciencias Médicas "D". Laboratorio de Neuroquímica, Torre de Investigación. Insurgentes Sur 3700, Letra C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P 04530, México D.F. Teléfono celular: 044-5525334306 Teléfono: (+52) (55) 10840900 (1429). Email: lcarmonaa@pediatria.com.mx; c_apariccio@yahoo.com.mx; Recibido: julio, 2012. Aceptado: julio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Rivera-Espinosa L, Sampieri AIII, Carmona-Aparicio L. Penicilina, ¿un agente convulsivo? Acta Pediatr Mex 2012;33(5):266-268.

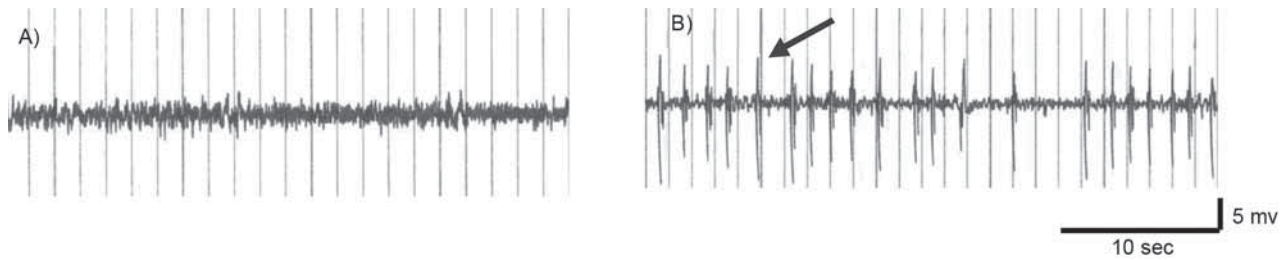


Figura 1. Registro electrográfico de la región amígdala de rata. En A se muestra la actividad eléctrica basal normal; en B se muestra la actividad eléctrica cerebral 15 minutos después de la administración de penicilina G a una concentración de 50 UI. Nótese que durante la presencia de penicilina se observa un incremento en la frecuencia y en la amplitud de las espigas registradas en la región límbica, tal como se muestra en la espiga señalada por la flecha.

SISTEMAS INVOLUCRADOS EN LA ACTIVIDAD CONVULSIVA DE LA PENICILINA

Los estudios en diferentes regiones cerebrales: neocorteza, corteza olfatoria, núcleo cuneato y espina dorsal, permiten establecer que el efecto epiléptico de la penicilina se debe a un efecto antagónico sobre el sistema gabaérgico ⁷.

En otros modelos experimentales de epilepsia se demostró que los potenciales sinápticos dependientes de los receptores GABA_A y GABA_B, participan en la hiperpolarización tardía de la acción paroxística (epiléptica) inducida por la aplicación de la penicilina en las células piramidales ⁹. Aunque el sitio exacto de acción de la penicilina aún se desconoce, varios autores sugieren que las propiedades convulsivas de la penicilina pueden atribuirse a su acción bloqueadora sobre los receptores GABA_A, BZD (benzodiazepinas) o sobre el canal del ión cloro ⁸.

Por otra parte, existen otros sistemas de neurotransmisión involucrados en la actividad epiléptica causada por la penicilina, lo que se apoya en estudios *in vitro* de tejido del hipocampo (región CA1) que indican que los antagonistas al receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), D-AP7 (D-2-amino-7-fosfonoheptanoato) y D-AP5 (D-2-amino-5-fosfonovolerato) atenúan una porción de las descargas de tipo epiléptico inducidas por esta sustancia ¹⁰. Además, en estudios realizados con la técnica de microdiálisis, se determinó que la administración intracerebral de penicilina es capaz de modular la liberación de los principales neurotransmisores ¹¹. Por otro lado, las espigas interictales producidas por la administración intraamígdala (núcleo basolateral) activan a los péptidos opioides y elevan el contenido tisular de Met - encefalina y Leu - encefalina y su liberación *in vitro* ¹².

CONCLUSIONES

La administración intracerebral de penicilina en roedor se ha considerado como modelo de crisis convulsivas que induce cambios electrográficos similares a los observados en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual induce las crisis convulsivas aún continúa en estudio.

Es importante señalar que la penicilina no es el único fármaco capaz de inducir crisis convulsivas; hay una serie de fármacos como los antidepresivos tricíclicos, estimulantes de sistema nervioso central, como la cocaína y las anfetaminas; anestésicos como isoflurano, ketamina, etomidato; antiinflamatorios: ácido mefenámico, indometacina y antibióticos como cefalosporinas entre otros, que son capaces de producir crisis convulsivas en humanos. Sin embargo, la inducción de crisis convulsivas por fármacos tiene diversas causas que pueden ser directas o indirectas, como la misma patología que padece el paciente, sin ser epilepsia; la dosis de administración, aun en concentraciones terapéuticas o bien en concentraciones tóxicas; las enfermedades concomitantes; el apego al tratamiento. Por lo anterior, se debe considerar que las convulsiones son un síntoma de gravedad, que requieren atención urgente. Sin embargo, en el caso particular de la penicilina se ha esclarecido que su capacidad como agente convulsionante se debe a la capacidad que tiene esta sustancia, de facilitar la hiperactividad neuronal en un cerebro normal a diferencia de otras sustancias como las mencionadas previamente. Por lo tanto, la inducción de crisis convulsivas, por la administración intracerebral de penicilina es una herramienta experimental para estudiar las alteraciones que causan la epilepsia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rall TW, Schleifer LS. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman y Gilman. Novena Ed. México D.F.: 1996.
2. Prince DA. Control Mechanism in Cortical Epileptogenic Foci: "Surround" Inhibition. Arch Neurol 1967;16:194-202.
3. Collins RC. Metabolic response to focal penicillin seizures in rat: Spike discharge vs. After discharge. Journal Neurochemical. 1976;27:1473-82.
4. Gloor P, Quesney LF, Zumstein H. Pathophysiology of generalized epilepsy in the cat: The role of cortical and subcortical structures. II. Topical applications of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. Electroenceph Clin Neurophysiol 1977;43:79-94.
5. Fernández-Guardiola A, Martínez A, Gutiérrez R, Fernández-Mas R. Amygdaline penicillin focus replicates and modulates electrical amygdaloid kindling in the cat. Proc West Pharmacol Soc. 1991;34:219-22.
6. Prince DA, Wilder BJ. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. Arch. Neurology 1969;16:194-202.
7. Avoli M. Penicillin-induced hyperexcitability in the in vitro hippocampal slice can be unrelated to impairment of somatic inhibition. Brain Research 1984;323:154-8.
8. Tsuda A, Ito M, Kishi K, Shiroishi H, Tsuda H, Mori C. Effect of penicillin on GABA-gated chloride ion influx. Neurochem Res 1994;19:1-4.
9. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanism of epilepsy: a status report. Science 1987;237:157-64.
10. Watson BG, Lanthorn HT. NMDA Receptor antagonists attenuate a portion of the penicillin-induced epileptiform burst. Brain Res Bull 1990;24:765-8.
11. Shen EY, Lai YJ. In vivo microdialysis study of excitatory and inhibitory aminoacid levels in the hippocampus following penicillin-induced seizures in mature rats. Acta Paediatr Taiwan 2002;43:313-8.
12. Asai M, Martínez A, Fernández-Mas R, Fernández-Guardiola A. Penicillin-G induced interictal activity increases both opioid peptide tissue content and in vitro release in the rat brain. Neuropeptides 1995;29:163-70.