

HOSPITAL DOCENTE "DR. SALVADOR ALLENDE"

Caso de embarazo de feto acráneo en paciente psiquiátrica bajo tratamiento con amitriptilina

Por:

DR. FERMIN GALAN RUBI*, DR. PABLO ZAVADSKI**,

DR. GUILLERMO LAGUARDIA***, INT. MIGUEL MUKODSI**** y CRA

MARIA MASTRAPA

Galán Rubí, F. y otros. *Caso de embarazo de feto acráneo en paciente psiquiátrica bajo tratamiento con amitriptilina. Rev Cub Med 19: 1, 1980.*

En este trabajo se revisa la literatura relacionada a las malformaciones craneales y en especial de las anencefalías. Se presenta el caso de un feto acráneo en una paciente psiquiátrica que por indicación propia ingirió amitriptilina. Se analiza el cuadro clínico y antecedentes de la paciente. Se plantea la posibilidad de existir relación causa-efecto, entre la ingestión de amitriptilina y este tipo de malformación craneal.

INTRODUCCION

El objetivo del presente trabajo es informar sobre los diferentes factores que han incidido alrededor de un embarazo y parto acráneo, en el que la gestante ingirió durante el primer mes y medio de embarazo, amitriptilina en dosis de 75-150 mg al día, sin existir en la familia antecedentes de malformaciones significativas.

Los acráneos pertenecen a las malformaciones o anomalías congénitas del recién nacido.

En sentido general las alteraciones genéticas en este período se ven en uno de cada 14 niños sobrevivientes en la etapa neonatal, ocupando el primer lugar entre las causas de muerte en el primer mes de vida en Estados Unidos¹.

El 20% de estas anomalías son de origen genético; el 10% por enfermedades virales en las primeras semanas del embarazo; 60% sin causas conocidas. Es decir, en las dos primeras categorías la alteración proviene de lo genotípico, o sea, por la constitución genética; quedando para la última aquellas alteraciones producidas por las modificaciones fenotípicas y de aquellos casos que presentan alteración fenocópica, lo cual se traduce como modificaciones puramente somáticas; incluyendo las influencias de agentes químicos que inciden sobre el

* Profesor auxiliar. Facultad de Medicina No. 2. T.S.C.M.H.

Investigador del Instituto Endocrinología. Academia de Ciencias Médicas de la URSS. Moscú.

*** Residente de 3er. año en psiquiatría. Hospital docente "Dr. Salvador Allende".

**** Médico posgraduado en psiquiatría. Provincia La Habana.

..... Técnico medio en salud mental. Holguin,

desarrollo bioquímico celular; resumiéndose éste como:

- 1- Agentes químicos que provocan una cadena de reacciones en las células, pero que son incapaces de llenar las necesidades metabólicas de éstas.
2. Otros agentes químicos que actúan alterando ciertos radicales en las nucleoproteínas del núcleo celular.

La alteración denominada acráneo se clasifica entre las malformaciones congénitas del cráneo (figura 1)⁴ conceptuándose como ageneia del desarrollo de la bóveda craneana, acompañada de anencefalia o ausencia de masa encefálica. Se clasifican, de otro modo, las anencefalias en: anencéfalo acráneo y anencéfalo con craneorraquisquis (cráneo abierto en su parte superior), microcéfalo con craneorraquisquis generalmente a otras tales

como protusión de ambos flobos oculares con estrabismo y coexistiendo con la hipoplasia suprarrenal (figura 2)^{3,4}

Se destaca en la literatura que las madres con Tetralogía de Fállo propenden a tener anencefálicos (*Bózhner*), malformación que se relaciona también con alimentación carencial y la edad superior a 40 años en las mujeres, en quienes las malformaciones congénitas en general tienen 4 veces mayor frecuencia, y que se establecen estas malformaciones del cerebro en una diferencia de 6:5 entre hembras y varones.

Por su parte, en lo referente a las causas que se indican en relación con sustancias químicas y medicamentos tenemos que varios son los agentes químicos, señalados en relación a la produc-

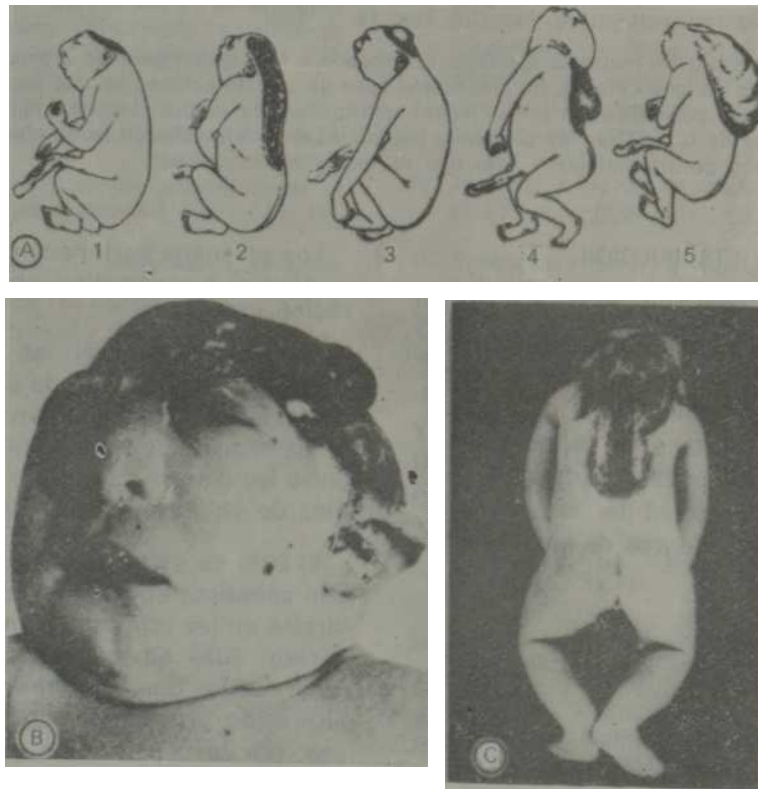


Figura 1. Anencefalia. A) Varantes de anencefalia: 1) anencéfalo acráneo. 2) anencefalia con craneorraquisquis; 3) microcéfalo acráneo- 4) microcefalo con craneorraquisquis; 5) exencefalo acráneo B) Fotografía correspondiente a un anencéfalo acráneo. C) Anencefalia con craneorraquisquis.

ción de malformaciones congénitas, sin pretender hacer una enumeración detallada de todos ellos, podemos ver cómo se citan grupos de medicamentos y sustancias teratogénicas entre las que se encuentran, según *R. E. Cooke*, el dicumarol, estimulantes del SNC, reserpinas, sulfametil, talidomida, tetraciclina (la cual se señala como productora de alteraciones del color y retraso en el desarrollo de los dientes), la imipramina y sus derivados, etc.⁴

Spain señala⁵ que este problema está determinado por la facultad que tienen determinadas sustancias de atravesar la barrera placentaria, señala además este autor, que entre los fármacos que pueden causar efectos nocivos sobre el feto hay que citar hormonas, anticoagulantes, etcétera; que existen pruebas que indican que en los primeros meses del desarrollo fetal existe una mayor vulnerabilidad, y que se ha comprobado también que los productos químicos con un peso molecular por debajo de 600 pueden atravesar la barrera placentaria y actúan así sobre el embrión.

Se destaca por algunos autores la talidomida, tranquilizante y antiemético, como agente importante en la formación de anomalías congénitas, así como la glutetina (doriden) de estructura similar al anterior.

El clorhidrato de amitriptilina es un poderoso agente antidepresivo, derivado del dibenzocicloheptadieno, formando parte del grupo de los timolépticos; diferenciado sólo de la imipramina por la sustitución del átomo de Nitrógeno cíclico por un átomo de carbono⁶

La amitriptilina con relación a la imipramina tiene propiedades anticolinérgicas y antihistamínicas más marcadas y producen menos potencialización de la norepinefrina⁷. Posee un amplio espectro de actividad farmacológica basado en componentes antidepresivos y ansiolítico y no es inhibidor de la monoaminoxidasa. Se sugiere su empleo en cuadros depresivos endógenos y depresivos asociados a estados de angustia.

Se utiliza en dosis variable de 40 a 300 mg al día, generalmente en tres sub-dosis. El efecto tranquilizador de la amitriptilina es rápidamente visible y la actividad antidepresiva, que es más lenta, puede ser evidente a los 7-10 días, o puede demorarse hasta 30 días.

Entre los efectos secundarios se citan la somnolencia, desvanecimiento, náuseas, excitación, hipotensión, sequedad en la boca, cefalea, estreñimiento; se ha informado activación de cuadros psicóticos latentes, lo cual la reconoce como agente antidepresivo potente.

A altas dosis se han informado estados confusionales, síntomas que evidencian actividad anticolinérgica, lo cual la contraindica en glaucoma.

Presentación del caso

Se trata de una gestante de 20 años de edad, de la raza blanca, casada, trabajadora de una oficina, nacida en Oriente, que se recoge en sus

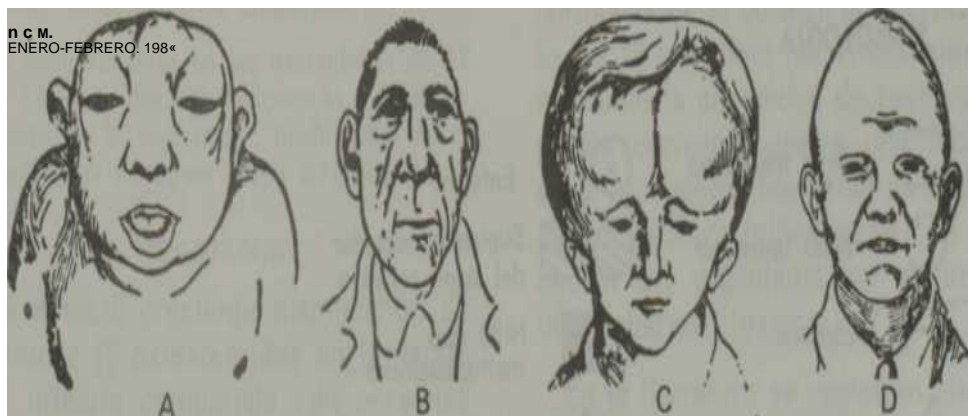


Figura 2. Conformaciones defectuosas del cráneo humano. A. cranosquisis, o acrania, en un recién nacido; B. microcefalia; C. macrocefalia, o hidrocefalia; D, oxicefalia.

antecedentes familiares: abuela materna viva que padece de gangrena, abuelo vivo operado "de la cabeza", no se conocen datos al respecto, abuela paterna viva diabética, abuelo paterno muerto del corazón, madre viva de carácter dominante, fuerte, que hace 3-4 meses se hizo pentecostal, muy agresiva, geniosa; padre vivo, pasivo, retraído, callado, se deja gobernar por la esposa; 6 hermanos vivos, uno de ellos es retrasado mental de nacimiento (esquema).

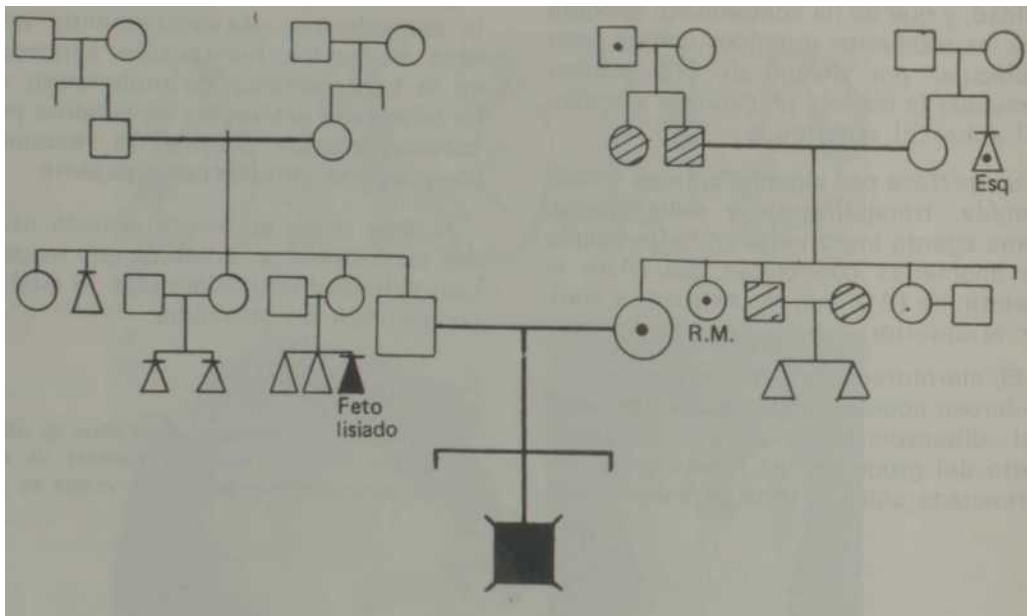
Paciente nacida de parto normal; no se informan alteraciones en el desarrollo psicomotor ni primeros años de la infancia; que fue una niña tranquila, de pocos amigos aunque le gustaba el juego en grupos. No era miedosa..., comenzó la escuela y se adaptó bien allí, llegando a los 13 años al 6to. grado, edad en que comienza la secundaria básica y es cuando empiezan sus dificultades, pues no precisaba si le gustaba o no estudiar, lo cual le hacía ser algo ausentista en la escuela.

Repitió el 1er. año 3 veces, lo que le era indiferente, comenzando por otra parte a presentar tristeza frecuente, inexplicable, llanto fácil, inestabilidad; las cosas habituales le eran indiferentes; comienza a sentir cosas "raras" como dolores en las piernas, por lo que es remitida a angiología, en donde a la vez se orienta hacia psiquiatría; se le aplica entonces tratamiento por un mes, mejora y no recuerda con qué medicamentos.

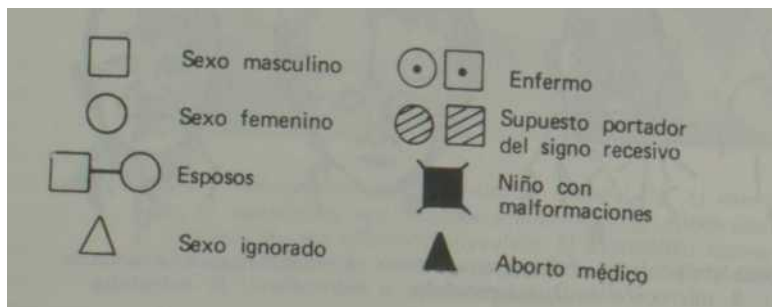
Finalmente abandonó los estudios de secundaria básica; comienza a estudiar mecanografía y a trabajar como secretaria. Continúa sintiéndose mal con los síntomas que hasta el momento se mantienen: sensación de extrañeza, irritable, todo le molesta: los ruidos, etc., sensación de desesperación "como si algo la mandara a irse" "como si el medio ambiente le fuera indiferente", pensaba que la gente se burlaba

Esquema

ARBOL GENEALOGICO DE LOS PADRES DEL FETO ACRANEO



SIMBOLOGIA



de ella, que se reían y hablaban, "las cosas que le pasaban eran las más malas" y todo el mundo las comentaba; falta de ánimo, faltaba mucho al trabajo, por lo que fue sancionada por el consejo de trabajo; a esto interpretaba que desde el primer día cayó mal allí, sobre todo a un dirigente con carácter poco sociable": comienza así a trabajar en otro centro, donde faltaba también en algunas ocasiones porque no tenía ánimos.

Define su carácter como: variable, unas veces más triste y otra contenta, mal genio sin saber porqué, amigas escogidas, no deposita confianza en nadie, habla lo necesario.

A los 19 años contrajo matrimonio y mantiene buenas relaciones con su esposo, aunque en ocasiones es celosa injustamente, sigue con la tristeza frecuente, llanto fácil y percibe las cosas de su alrededor con sentido especial para ella. La boda fue el 25 de octubre de 1974 y el 10 de noviembre le faltó la primera menstruación. Este fue su primer embarazo; a la 6ta. semana de éste tomó clorpromacina, 75 mg diarios por vía oral, en la misma fecha para lograr contrarrestar la ansiedad y el insomnio; se le indica fenobarbital sódico 100 mg durante 1-2 semanas por vía intramuscular al acostarse.

A las 26-28 semanas de embarazo se hace el diagnóstico de acráneo y se ingresa.

Después de esto quedó muy mal, sentimientos de temor a tener otro hijo, dolor de cerebro, tristeza, ideas de que hablan de ella en el trabajo; sigue notando extrañeza del mundo y que la gente se pone distinta por todos sus problemas y por sus malas relaciones con su mamá.

En las investigaciones realizadas a la paciente se consignan como datos de interés:

1. Toxoplasmina. Valores normales.
2. Excreción de 17 oxiesteroídes en orina. (Método Foster-Silver con modificaciones de Krepof)

Ambos métodos de las investigaciones 2 y 3 que se están utilizando en el laboratorio de bioquímica del hospital docente Vladimir Ilich Lenin como método sistemático para el estudio funcional de la corteza suprarrenal durante enfermedad endocrina y no endocrina.

Las modificaciones en las excreciones de 17 oxi y 17 esteroides son indicadores del funcionamiento de la suprarrenal, modificadas éstas en embarazos morbosos y con acráneos¹⁷⁵.

RESULTADOS

Se detectó creciente disminución de 17 ceto y 17 oxiesteroídes en la excreción urinaria comparada con personas de embarazos sanos; lo cual diagnostica desde el punto de vista de las hormonas

CUADRO

HORMONAS EXCRETADAS EN ORINA

	Normal	Embarazo normal	Embarazo anormal
17 oxiesteroídes	5,1 ± 6,4	2,3 ± 1,2	10,7 ± 0,9
17-cetosteroides	9,1 ± 0,5	30,4 ± 1,7	12,7 ± 1,1

estudiadas que existía un embarazo morbosos en la paciente (cuadro).

3. Prueba de sobrecarga de ACTH.

La disminución de la excreción espontánea no fue marcada, es por eso que se realizó la investigación de las capacidades de reserva de la corteza suprarrenal en esta enferma.

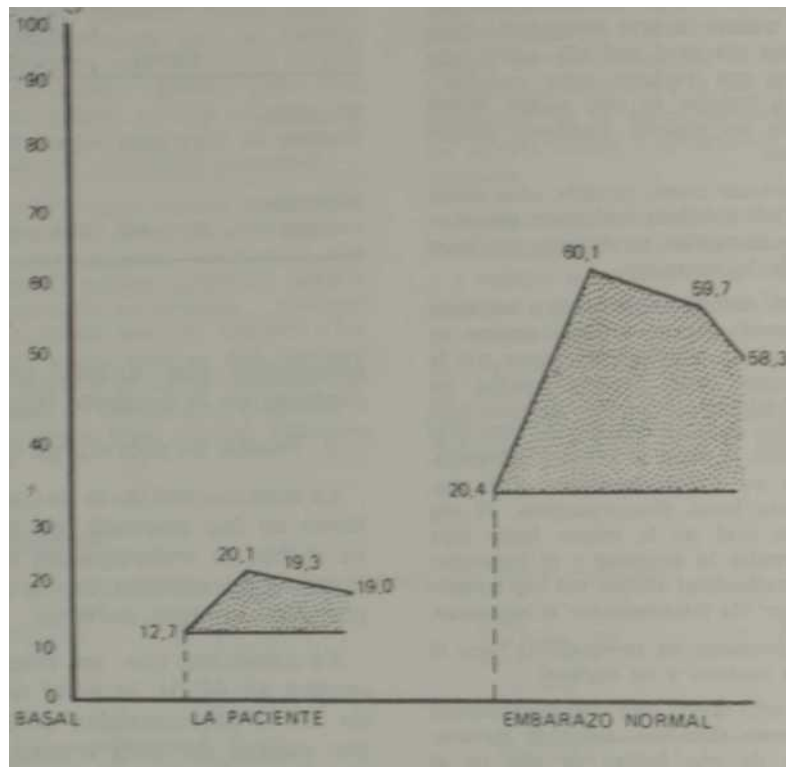
Es conocido que en respuesta a la prueba de ACTH, el nivel de excreción de los 17-cetosteroides en orina alcanzan valores del 50% o más por encima del valor del nivel basal, es buen indicador de buenas reservas de la corteza suprarrenal.

Es de señalar que existen pocos datos en la literatura en relación con la disminución de capacidad de reserva de la corteza suprarrenal embarazo con fetos acráneos (gráfico).

Como resulta evidente de este gráfico, la enferma bajo estudio presentaba la capacidad de reserva de la corteza suprarrenal disminuida con respecto a la sana. De esta forma la investigación de la excreción espontánea de estas hormonas de la corteza suprarrenal, tanto los 17 oxi como los 17-cetosteroides, así como la capacidad de reserva de la propia corteza muestra una inhibición de la producción hormonal de esta glándula y pudiera relacionarse con intoxicación del organismo por enfermedad del embarazo (toxemia).

En la literatura se registran alteraciones en la función de una serie de glándulas endocrinas, en particular la cor

Gráfico



teza suprarrenal durante ios embarazos morbosos, lo que fue demostrado en el hospital docente V. I. Lenn. en investigaciones realizadas en 1974-T975.

4 Estudio genético en sangre de la paciente y su esposo, dando como resultado:

Paciente:	Grupo A RH + C + CDe E -- CE e +
Esposo.	Kel Negativo C — C DE C + Ce E + e + Kell -

CONCLUSIONES

Se evidencia ante el estudio médico psiquiátrico de la enferma, gestante de 20 años de edad, con embarazo y parto deacráneo. que no tiene antecedentes de malformaciones congénitas y que presentaba cuadro psiquiátrico desde la adolescencia, manifestado por cambios de la personalidad y la afectividad que ta inducen a ingerir diversos medicamentos entre los cuales se encuentran la amitriptilina a dosis de 75 a 150 mg diarios desde t semanas hasta la 12-13 lo cual se presenta como elemento de importancia en sus antecedentes. Teniendo en cuenta los aspectos señalados en la introducción de que los timo iépticos son umversalmente indicados como teratogenicos, motiva la presentación de este caso, el cual además, al ser estudiado desde el punto de vista bioquímico arroja elementos importantes y confirmantes de embarazo morbo con compromiso endocrinológico por las respuestas en las dosificaciones de 17 oxi y 17-cetosteroides y el test de sobrecarga de ACTH.

SUMMARY

Galán Rubí, F. et al. *A case of pregnancy of an acranial fetus in a psychiatric patient under amitriptyline treatment.* Rev Cub Med 19: 1, 1980.

Literature concerned with cranial malformations, specially anencephalias, is reviewed. An acranial fetus in a psychiatric patient who was taking amitriptyline according to selfprescription is reported. The clinical picture and the backgrounds of the patient are analyzed. The possibility of a cause-effect relationship between the ingestion of amitriptyline and this type of cranial malformation is stressed.

RÉSUMÉ

Galán Rubí, F. et al. *A propos d'un cas de grossesse de foetus acranien chez une patiente psychiatrique sous traitement avec amitriptyline.* Rev Cub Med 19: 1, 1980.

Dans ce travail nous faisons une revue de la littérature concernant les malformations crâniennes, notamment des anencéphalies. Nous présentons le cas d'un foetus acranien chez une patiente psychiatrique sous traitement avec amitriptyline. Nous analysons le tableau clinique et les antécédents de la patiente. Il est à souligner qu'il est probable qu'il y existe un rapport cause-effet entre l'ingestion d'amitriptyline et ce type de malformation crânienne.

PE3KME

TajiaH PyÔH, h Ep. Cjjimaii ôepeMeHHOCTH c iuiu, hom Ôe3 pepena y naiiKSHTKH ncrocunecKH ôojibhoii h Jievmoii nocpejiCTBOM aMHTounTH- JIHHa. Rev Cub Med 19: 1, 1980.

B HacTOiMeü paôoTe npO60,nnTCfl oô3op cneiwa3iLHOâ jinTepaTypy, cbh 33HH0ii C HenpaBJUIBHUMii ÔOpMHpOBaHHHM HepenOB H B OCOÔeHHOCTH c HexBâTKOH ^epenHoß KopoQKK. B paôoTe npecTaanHeTCH ooth cjnyraft c iuiuôom, y KOToporo OTcyTCTBOBaji nepen, stot eiioâ ôhui b3ht y- naiiHeHTKH ncviamecmôojihoe, KOTopan no c0<5cT39HH0My npejmiica-HHJQ npiiHiüia aMHTpnnTii7iilH e IpoBOiiHTCH 3H3JM3 KJKHOTeCKO0 KapTHHH HnpejDüecTByKHUie 3aôojieBaHHH jTâiüieHTKH. IloOTëpKiiBaeTCH ^TO HMe-eTCH B03M0SCH0CTB CyIH8CTB0B3HMH CBH3H noiraaha-sgrjbeKT MeEUy nOT - peôjieHHeM aHHTp^nriLinKa a HenpaBiuiBHiöf ^eoenHHM á>op.v.iipoEaHHeM.

BIBLIOGRAFIA

1. Nelson Wualdo, E. *Tratado de Pediatría.* La Habana. Ed. Revolucionarias. 5ta. Edición, 1966.
2. Brained Arey, L. *Anatomía del desarrollo.* Buenos Aires. Castellano. 6ta. Edición. 1968. Págs. 150-154.
3. Pons, P. y otros. *Tratado de Patología y Clínicas Médicas.* España. Ed. Salvat, S.A., Mallorca. Tomo IV, 1969. Pág. 478.
4. Cooke, R. E. *Bases biológicas en la pediatría.* Ed. Salvat. Tomo II, 1970. Págs. 1935-1939.
5. Spain David. M. *Complicaciones de las modernas técnicas diagnósticas y terapéuticas.*
6. Kuschinsky Pr., G.; H. Lullman. *Manual de Farmacología.* La Habana. Ed. Revolucionarias. 1970.
7. Vázquez Rodríguez, A. *Diazepam y amitripti- lina.* Rev. Hosp. Psiq. de La Habana. Vol. XII, No. 3, sept-dic., 1971.