

Síndrome de Alicia en el país de las maravillas secundario a consumo de montelukast. Presentación de caso

Alice in wonderland syndrome secondary to medication with montelukast. Case presentation

Dr. Rafael Salvador Santos Fonseca^{1*,**}  <https://orcid.org/0000-0003-4771-2083>

MSc. Pedro Rafael Casado Méndez^{2,***}  <https://orcid.org/0000-0002-4988-9475>

Dra. Mailen Molero Segrera^{3,****}  <https://orcid.org/0000-0003-4758-9660>

Dra. Taimy Rodríguez Castillo^{4,*****}  <https://orcid.org/0000-0002-6057-0254>

¹ Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Celia Sánchez Manduley. Granma, Cuba.

² Hospital General Capitán Mariano Pérez Bali. Granma, Cuba.

³ Policlínico Universitario Francisca Rivero Arocha. Granma, Cuba.

⁴ Hospital Pediátrico Provincial Hermanos Cordovés. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia: pcasado@infomed.sld.cu

RESUMEN

La condición neurológica definida por la aparición de alteraciones en la percepción, usualmente interpretada como fenómenos extraños de metamorfosis y despersonalización, se reconoce como síndrome de Alicia en el país de las maravillas. Se presenta el caso de una paciente femenina de 9 años de edad, con el diagnóstico de síndrome de Alicia en el país de las maravillas secundario a medicación crónica con

montelukast. El diagnóstico del síndrome psiquiátrico se realizó teniendo en consideración los antecedentes patológicos personales y el examen físico. El síndrome de Alicia en el país de las maravillas tiene un carácter benigno, sumamente infrecuente, y aunque su etiología no es del todo conocida, su aparición como reacción adversa a medicamentos es una opción que debe ser siempre considerada por el médico actuante.

Palabras clave: síndrome de Alicia en el país de las maravillas; trastorno de percepción; psiquiatría infantil; reacción adversa a medicamento.

ABSTRACT

The neurological condition defined by the appearance of alterations in perception usually interpreted as strange phenomena of metamorphosis and depersonalization is recognized as Alice in wonderland syndrome. The case of a 9-year-old female patient is presented, with the diagnosis of Alice in Wonderland syndrome secondary to chronic medication with montelukast. The diagnosis of the psychiatric syndrome was made taking into account personal pathological history and physical examination. Alice in Wonderland syndrome has a benign, extremely rare character and although its etiology is not fully known, its appearance, as an adverse reaction to medications, is an option that should always be considered by the acting physician.

Key words: Alice in wonderland syndrome, perceptual disorder, child psychiatry, drug-related adverse reaction.

Recibido: 03/12/2019.

Aceptado: 19/02/2021.

INTRODUCCIÓN

Charles Lutwidge Dodgson (1832-1898), más conocido por el pseudónimo de Lewis Carroll, fue un diácono anglicano, lógico, matemático, fotógrafo y escritor británico. Su obra más conocida se publicó en 1865 y se tituló *Alicia en el país de las maravillas*. Es allí donde Alicia experimenta alteraciones de la percepción, en la que siente que su cuerpo crece o que partes de su cuerpo cambian de forma, tamaño o relación con el resto de su cuerpo.⁽¹⁾

En 1955, el psiquiatra británico John Todd describió alteraciones ilusorias de la imagen corporal en sus pacientes. Aunque conocido en la literatura científica médica como síndrome de despersonalización/desrealización, Todd observó la similitud con la

peculiar experiencia de Alicia en el cuento y renombró esta entidad. Tres años antes, Caro Lippman había descrito a siete pacientes con migraña y alteraciones inusuales de la imagen corporal, ocasión en que había notado las semejanzas con las aventuras de Alicia, además de señalar que el propio Lewis Carroll presentaba migrañas asociadas a fenómenos visuales, las cuales podrían haber servido de inspiración.^(2,3)

El síndrome de Alicia en el país de las maravillas (SAPM) es una condición clínica neurológica de rara aparición, definida por el surgimiento de alteraciones en la percepción, usualmente interpretadas por el paciente que las experimenta como fenómenos extraños de metamorfosis y despersonalización. Por su naturaleza altamente inusual y su carácter surreal e incluso psicodélico, se ha relacionado al cuadro con los fenómenos experimentados por el personaje de Alicia.⁽⁴⁻⁶⁾

La alteración cardinal de este síndrome abarca la falsa percepción en relación a su autorrepresentación y/o la percepción del mundo real. El paciente con SAPM, durante su período sintomático ve una distorsión en el tamaño de su cuerpo, o percibe una distorsión en el tamaño y forma de los objetos que lo rodean. Múltiples condiciones médicas se han asociado a esta condición, cuya causa exacta es aún desconocida.^(3,5,7)

En la literatura se han encontrado cerca de 166 casos de SAPM, mostrando diferentes tipos de condiciones que pueden relacionarse con el mismo. Entre las más frecuentes está la migraña en un 27,1 %, seguida de las infecciones en un 22,9 %, principalmente asociadas al virus de Epstein Barr (15,7 %). Adicionalmente, en orden decreciente de prevalencia, se encuentran las lesiones cerebrales, medicamentos, sustancias psicoactivas, desórdenes psiquiátricos, epilepsia, entre otras. En relación al área del cerebro comprometida, se ha considerado que las manifestaciones corresponden a compromiso de los lóbulos parietales.^(3,7,8)

El SAPM es más frecuente en jóvenes, y los niños son especialmente susceptibles. Generalmente, su evolución es benigna, con recuperación completa en semanas o meses, sin secuelas, aunque puede recurrir tras un período de latencia de años.^(3,4,9)

Se presenta un paciente con diagnóstico de SAPM secundario a consumo crónico de montelukast. Se decide presentar el siguiente caso pues a pesar de ser un síndrome conocido, su incidencia es muy baja, por lo que existen dificultades en su diagnóstico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 9 años de edad, con antecedentes de asma bronquial alérgica grado III, por lo que ha estado ingresada en múltiples ocasiones. Hace 13 meses, se instauró tratamiento con montelukast a razón de 10 mg diario, en monodosis, en horario nocturno, con lo cual remitieron las crisis. La paciente fue llevada al cuerpo de guardia de Pediatría por presentar episodios de distorsión de la realidad.

Datos positivos al interrogatorio: la madre contó que su niña llevaba cuatro días presentando episodios de distorsión de la realidad. Según señala, comenzó refiriendo que su oso de peluche estaba muy delgado, y que el cuarto se veía muy grande —

como un estadio de fútbol—, y añadió que la niña se describía como si tuviera dos cuerpos: uno que quiere mantenerse acostado, y otro que desea levantarse, pero no puede. Además, declaró que su hija no reconoció a su abuela hasta que esta habló, y que preguntaba si era su abuela Tata, porque la que veía no era su cara. Luego, precisó que este cuadro lo hizo durante cuatro días, a razón de dos a tres veces por día (con una duración de siete minutos aproximadamente), hasta volver a recuperar la conciencia y desaparecer los síntomas. Al interrogar a la niña, reconoció los sucesos y refirió que le pareció extraño lo que vio, pero que, efectivamente, hay veces que ve esas cosas.

Datos positivos al examen físico: murmullo vesicular rudo, sin precisar estertores, con frecuencia respiratoria de 21 respiraciones por minuto, sin otro hallazgo al examen físico.

Complementarios de urgencia:

Hemoglobina: 124 g/L.

Leucograma: $9.1 \times 10^9/L$.

Rx tórax: signos de hiperinsuflación pulmonar sin otro hallazgo.

La paciente fue remitida a Oftalmología, que no diagnosticó enfermedad oftalmológica. Luego, fue valorada por Neurología, no detectándose enfermedad neurológica, y se le indicó un electroencefalograma. Posteriormente, se decidió ingresarla en la sala de Respiratorio por el antecedente de asma bronquial, con suspensión del montelukast y tratamiento alternativo con antihistamínicos H2. Al día siguiente, se solicitó una valoración por Psiquiatría, que no halló indicios de enfermedad psiquiátrica. Al tercer día del ingreso, la paciente fue reevaluada por Psiquiatría ante la remisión total de los trastornos de percepción desde el momento del ingreso, y se decidió esperar el resultado del electroencefalograma.

Un día después, se recibió el electroencefalograma sin alteraciones, y la paciente resultó egresada. El psiquiatra le diagnosticó la presencia del SAPM secundario a medicación crónica con montelukast, por la relación entre la suspensión del medicamento, la supresión de los trastornos de percepción y la ausencia de enfermedad orgánica neurológica u oftalmológica.

La paciente llevó seguimiento por Pediatría y Psiquiatría, y a los siete meses de suspendida la medicación con montelukast no se detectó recurrencia del síndrome.

DISCUSIÓN

El SAPM puede ocurrir en cualquier edad, pero aparece principalmente en niños. Si bien se puede presentar en ambos sexos, cuando está asociado a migraña predomina en el femenino.⁽⁵⁾

No se dispone de datos epidemiológicos sobre el SAPM en la población en general. Los estudios clínicos entre pacientes con migraña indican que la tasa de prevalencia en este grupo puede ser de alrededor del 15 %. En los últimos 60 años, los síntomas del SAPM han llegado a incluir 42 síntomas visuales y 16 síntomas somáticos, así como otros síntomas no visuales, que tienen en común que constituyen distorsiones de la percepción sensorial en lugar de alucinaciones o ilusiones.^(3,8)

Actualmente, se define al SAPM como un cuadro de trastornos complejos de la percepción que puede cursar, de mayor a menor frecuencia, con varios de los siguientes síntomas: visuales (micropsia/macropsia, microsomatognosia/macrosomatognosia, teleopsia, pelopsia, metamorfopsia, distorsión de la situación espacial de los objetos, de su coloración o de la del entorno, sensación de desplazamiento de objetos y palinopsia), somestésicos (delirio y alucinaciones, agitación y miedo, alteración en la percepción del transcurso del tiempo, desrealización, despersonalización y dualidad somatopsíquica), auditivos (alucinaciones auditivas, hiperacusia y fonofobia) y olfativos (alucinaciones olfativas).^(4,7)

En el presente caso, el examen físico general, el neurológico y el oftalmológico resultaron negativos, al igual que los exámenes complementarios. Autores como Liébana,⁽⁴⁾ López Andrés et al.,⁽⁶⁾ en la exploración general y neurológica de pacientes con SAPM, no hallan resultados positivos al examen físico o en los exámenes complementarios que explicasen el conjunto de síntomas.

Palacios Sánchez et al.⁽⁷⁾ concluyen que la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética cerebral no suelen mostrar alteraciones. El electroencefalograma puede mostrar alteraciones en pacientes cuya etiología sea epilepsia. Se han llevado a cabo estudios de tomografía por emisión de fotón único que revelan hipoperfusión en lóbulos temporales y en las proximidades del tracto visual y sus conexiones. Los potenciales evocados visuales revelan aumento en la amplitud, que podría ser causa de una isquemia transitoria localizada en el tracto visual o de un desbalance de neurotransmisores en el sistema nervioso central. En estudios de resonancia magnética funcional se ha visto una hipoactivación occipital y una hiperactivación del lóbulo parietal cuando se da el fenómeno de micropsia; sin embargo, aún se requieren más estudios para conocer la etiopatogenia que permita explicar los hallazgos en las ayudas diagnósticas.

A día de hoy, no existe una definición, clasificación o criterios diagnósticos apropiados dentro de parámetros internacionales para definir el SAPM. Su etiología es aún incierta y constituye un claro ejemplo de aquello que solía definirse como criptogénico. Una reciente revisión sistemática ha dividido en ocho grupos las posibles causas del síndrome, remarcando que las enfermedades infecciosas representan el mayor porcentaje de casos (15,7 %), y que solo el 10 % se corresponden a reacciones adversas inducidas por diferentes fármacos, como dextrometorfano, topiramato, risperidona, montelukast, benzodiacepinas, antagonistas 5-HT₂, oseltamivir, metilefedrina o clomifeno. Son pocas las publicaciones que han descrito la asociación del síndrome con diversos fármacos.⁽³⁻⁸⁾

El presente caso se consideró como una reacción adversa rara, según lo consignado por la Organización Mundial de la Salud, por ser una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función

biológica. Su frecuencia de aparición es el pilar de consignación como rara al suceder en un caso de cada 10 000 (0,01 %) y casi uno por cada 1 000 (0,01 %).⁽¹⁰⁾

Santos Muñoz et al.⁽¹¹⁾ reconocen que el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no es bien conocido, por lo que la farmacovigilancia poscomercialización adquiere especial importancia para conocer la seguridad de los fármacos en los pacientes reales, que no están representados habitualmente en las poblaciones seleccionadas en los ensayos clínicos y que, en definitiva, son los destinatarios de los medicamentos.

Los antagonistas de leucotrienos son un grupo de fármacos habitualmente bien tolerado. Sus principales efectos adversos en adultos y niños son intolerancia gastrointestinal y cefalea. Sin embargo, en la etapa de vigilancia poscomercialización se han reportado efectos adversos vinculados a la esfera neuropsiquiátrica. Estos últimos han llamado la atención por su frecuencia y gravedad, destacándose una posible asociación con ideación suicida e intentos de autoeliminación. En 2007, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos realizó la primera alerta de seguridad, luego del suicidio de una adolescente de 15 años tras 17 días de tratamiento con montelukast.⁽⁷⁻⁹⁾

López et al.⁽⁶⁾ fueron los primeros en reportar un caso clínico de SAPM muy probablemente asociado a tratamiento con montelukast. Estos autores reportan el caso de una niña de 11 años de edad, con diagnóstico de asma de esfuerzo, de un año de evolución, bajo tratamiento en monoterapia con montelukast desde hacía 12 meses, con remisión completa de su sintomatología. Se reportó como sintomatología en un tiempo de ocurrencia de tres semanas con episodios diarios, frecuentes (hasta cuatro al día) y de breve duración (2-3 min/episodio), de cambios bruscos en la percepción visual del tamaño de los objetos que la rodean y de partes de su propio cuerpo, que vive con ansiedad. Se relata: "Mis manos las veo grandes" y "el bolígrafo sobre la mesa se hacía pequeño". Estos autores indicaron la suspensión de montelukast ante la sospecha de efecto adverso sin recurrencia en 9 meses de seguimiento.

Aldea Perona et al.⁽⁹⁾ registran un total de 14 670 informes de seguridad de casos individuales para montelukast, de los cuales 2 630 corresponden a trastornos psiquiátricos en personas menores de 18 años. Los principales síntomas informados para los bebés (menores de 2 años) fueron trastornos del sueño; para los niños (de 2 a 11 años), depresión/ansiedad; y para los adolescentes (de 12 a 17 años), conductas suicidas y depresión/ansiedad. El comportamiento suicida estuvo sobrerrepresentado en todos los grupos de edad, con valores de componentes de información (CI) que alcanzaron 5,01 en niños y 3,85 en adolescentes. Inesperadamente, los suicidios completados se informaron con mayor frecuencia para niños (IC: 3.15; IC025: 1.98) que para adolescentes (IC: 3.11; IC025: 2.61) o la población total (IC 1.95; IC025: 1.73).

Garafoni et al.,⁽⁸⁾ en una revisión actualizada sobre efectos adversos neuropsiquiátricos de montelukast, concluyen que la calidad de la evidencia científica es insuficiente para extraer conclusiones definitivas y para poder establecer relación entre montelukast y suicidio. Sin embargo, para otros eventos neuropsiquiátricos es más probable la relación. Estos autores citan las consideraciones de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología y del Colegio de Asma, Alergia e Inmunología, los cuales reconocen que la evidencia propuesta, para poder determinar asociación entre los efectos adversos neuropsiquiátricos y el uso de montelukast, es insuficiente, ya que la

misma no fue conducida apropiadamente. A pesar de ello, existen datos empíricos a favor de la asociación.

Varios autores concuerdan en afirmar que el uso de montelukast puede verse afectado por varias reacciones adversas a medicamentos, que los médicos deben conocer en su práctica clínica. Una mejor comprensión de los mecanismos que causan las reacciones adversas a medicamentos, después de usar montelukast, podría ayudar a los investigadores y médicos a definir una estrategia de reducción de riesgos dirigida a disminuir la toxicidad de montelukast. Se requieren estudios epidemiológicos más precisos para descubrir los factores de riesgo que favorecen dichas reacciones asociadas a montelukast.^(3,6-8)

En la mayoría de los casos el tratamiento del SAPM consiste en tratar la condición subyacente asociada en estos pacientes, que explica o se correlaciona con la aparición del síndrome. Asimismo, se ha visto que el tratamiento electroconvulsivo y la estimulación magnética transcraneana han traído buenos resultados en pacientes que lo han recibido. Su pronóstico depende del factor etiológico asociado, pero en la mayoría de los casos es bueno. Los episodios tienden a disminuir en frecuencia e intensidad con el paso del tiempo.^(3,6,7)

Los autores consideran importante llamar la atención sobre esta condición que, aunque infrecuente, puede presentarse. A su vez, si el médico no está familiarizado con el síndrome no podrá realizar un diagnóstico efectivo, muchas veces confundiendo los síntomas del mismo con alguna enfermedad orgánica subyacente, consumo de drogas ilícitas, enfermedad psiquiátrica o reacción adversa a medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira de Souza M. Vanguarda europeia e literatura: uma análise da obra aventuras Alice no país das maravilhas e sua ligação com o surrealismo [Internet]. Maranhão, Brasil: Universidade Federal do Maranhão; 2018 [citado 20/11/2019]. Disponible en: <https://monografias.ufma.br/jspui/handle/123456789/2101>
2. Donoso A, Arriagada D. Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019 [citado 20/11/2019]; 117(3): 188-94. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_ae_donoso_12-4pdf_1554834278.pdf
3. Vara Morate FJ, Soriano González MC, Garriguet López FJ, et al. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas e infección por virus de Epstein-Barr. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2019 Jun [citado 23/11/2019]; 21(82): 67-70. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000200009&lng=es

4. Liébana S. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas como pródromo de faringoamigdalitis estreptocócica. Rev Neurol [Internet]. 2016 [citado 23/11/2019]; 62: 284-6. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2015444>
5. Gómez Sánchez D, Ros Cervera G, Pérez Verdú J, et al. Aura sin migraña o síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. Caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019 [citado 23/11/2019]; 117(1): 34-6. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n1a15.pdf>
6. López Andrés N, Bernal Vañó E. C-9. Síndrome de "Alicia en el país de las maravillas" en probable relación con el uso de montelukast, a propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2011 Nov [citado 23/11/2019]; 13(Supl. 20). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322011000400035&lng=es
7. Palacios Sánchez L, Botero Meneses JS, Mora Muñoz L, et al. Alice in Wonderland Syndrome (AIWS). A reflection. Rev Colomb Anestesiol [Internet]. 2018 June [citado 23/11/2019]; 46(2): 143-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472018000200143&lng=en&nrm=iso
8. Garafoni F, Telechea H, Giachetto G. Reações psiquiátricas adversas do montelukaste. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2019 Apr [citado 23/11/2019]; 90(2): 90-4. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492019000200090&lng=en
9. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the Vigibase®. Drug Saf. 2016; 39(1): 69-78. Citado en PubMed; PMID: 26620206.
10. Jiménez López G, Alonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública/ Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos; 2012.
11. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 23/11/2019]; 44(1): 71-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-3466201800010007134662018000100071

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

** Autor principal. Ve el caso por primera vez y recopila todos los datos de la evolución del mismo. Ayudó en la elaboración y aprobación del texto final.

*** Llevó a cabo la redacción del informe científico, el procesamiento de los datos y la búsqueda bibliográfica. Ayudó en la elaboración y aprobación del texto final.

**** Médico psiquiatra que atendió directamente a la paciente; responsable del diagnóstico; participó en la búsqueda bibliográfica y en la elaboración y aprobación del texto final.

***** Pediatra que atendió directamente a la paciente; responsable del diagnóstico y evolución; participó en la recolección de datos, en la búsqueda bibliográfica y en la elaboración y aprobación del texto final.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Santos Fonseca RS, Casado Méndez PR, Molero Segrera M, Rodríguez Castillo T. Síndrome de Alicia en el país de las maravillas secundario a consumo de montelukast. Presentación de caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2021 Mar.-Abr. [citado: fecha de acceso]; 43(2). Disponible en:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3578/5098>