



## **SÍNDROME DE ALICIA EN EL PAÍS DE LAS MARAVILLAS SECUNDARIO A CONSUMO DE MONTELUKAST. PRESENTACIÓN DE CASO**

**Autores:** Rafael Salvador Santos Fonseca<sup>1</sup>, Pedro Rafael Casado Méndez<sup>2</sup>, Taimy Rodríguez Castillo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Medicina General Integral y Cirugía General, Departamento de Cirugía General, Hospital Provincial Universitario Celia Sánchez Manduley, Manzanillo, Granma, Cuba. e-mail: [rafaelmendezpinilla@gmail.com](mailto:rafaelmendezpinilla@gmail.com)

<sup>2</sup> Medicina General Integral y Cirugía General, Departamento de Cirugía General, Hospital Provincial Universitario Celia Sánchez Manduley, Manzanillo, Granma, Cuba.

<sup>3</sup> Pediatría, Departamento de Gastro, Hospital Pediátrico Provincial Universitario Hermanos Cordoves, Manzanillo, Granma, Cuba.

### **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.

### **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 aquí donde Alicia experimenta alteraciones de la percepción, en la cual siente que su cuerpo crece o que partes de su cuerpo cambian de forma, tamaño o relación con el resto de su cuerpo.<sup>1</sup>

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 la novela 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 algunos fenómenos visuales, las cuales podrían haber servido de inspiración.<sup>2,3</sup>

El síndrome de Alicia en el país de las maravillas (SAPM) es una condición clínica neurológica de rara aparición, definida por la aparición de alteraciones en la percepción usualmente interpretadas por el paciente que las experimenta, como fenómenos extraños de metamorfosis y despersonalización.<sup>4,5</sup> Por su naturaleza altamente inusual y su carácter surreal e incluso en ocasiones psicodélico, se ha relacionado al cuadro con los fenómenos experimentados por el personaje de Alicia.<sup>6</sup>

La alteración cardinal de este síndrome abarca la falsa percepción en relación a su auto-representación y/o la percepción del mundo real.<sup>3,5</sup> El paciente con SAPM durante su período sintomático ve una distorsión en el tamaño de su cuerpo o por otra parte 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.<sup>7</sup>

Se han publicado alrededor de 166 casos de SAPM en la literatura, encontrando diferentes tipos de condiciones que pueden relacionarse con el mismo.<sup>8</sup> Entre ellas la más frecuentemente asociadas son la migraña en un 27.1% seguido de las infecciones en un 22.9% principalmente asociada al virus de Epstein Barr (15.7%).<sup>3</sup> Adicionalmente, en orden decreciente de prevalencia encontramos



lesiones cerebrales, medicamentos, sustancias psicoactivas, desordenes psiquiátricos, epilepsia, entre otras. En relación al área del cerebro comprometida, se ha considerado que las manifestaciones corresponden a compromiso de los lóbulos parietales.<sup>7,8</sup>

SAPM es más frecuente en jóvenes, siendo los niños especialmente susceptibles. Generalmente, su evolución es benigna, con recuperación completa en semanas o meses, sin secuelas, aunque puede recurrir tras un periodo de latencia de años.<sup>3,4,9</sup>

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 problemas en su diagnóstico.

### **Presentación del caso.**

Paciente femenina, 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 que remitieron las crisis. La misma es traída a cuerpo de guardia de pediatría por presentar episodios de distorsión de la realidad.

Datos positivos al interrogatorio: refiere la madre que su niña lleva cuatro días haciendo episodios de distorsión de la realidad. Refiere comenzó refiriendo que "su oso de peluche estaba muy delgado" y que "el cuarto estaba muy grande que parecía como si estuviera en un estadio de fútbol". Refiere, además, que la niña se describe como si "tuviera dos cuerpos" y "que uno quiere mantenerse acostado y el otro quiere levantarse pero no puede". Adicionalmente la mama declara que su hija "no reconoció a su abuela" solo hasta que esta habló y que preguntaba si era su abuela tata porque "esa no era la cara de su abuela tata". Posteriormente su mama precisa que este cuadro lo ha hecho repetidamente cuatro días atrás a razón de dos a tres veces por día y que tienen una duración de siete minutos más menos con recuperación total de la conciencia y desaparición de los síntomas. Al interrogar a la niña la misma reconoce los



sucesos y refiere 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 por minutos 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 es derivada a valoración por oftalmología no diagnosticando enfermedad oftalmológica. Luego es valorada por neurología no concluyéndose la presencia de enfermedad neurológica indicándose un electroencefalograma. Se decide ingresar en sala de respiratorio por el antecedente de asma bronquial con suspensión del montelukast y tratamiento alternativo con antihistamínicos H2. Al día siguiente se solicita la valoración por psiquiatría que no encuentra indicios de enfermedad psiquiátrica. Al tercer día del ingreso es reevaluada por psiquiatría ante la remisión total de los trastornos de percepción desde el momento del ingreso y se decide esperar resultado del electroencefalograma. A los cuatro días se recibe electroencefalograma sin alteraciones. Ese mismo día la paciente es egresada concluyéndose, por parte del psiquiatra, como portadora de un SAPM secundaria a medicación crónica con montelukast por la relación entre la suspensión del medicamento, supresión de los trastornos de percepción y la ausencia de enfermedad orgánica neurológica o oftalmológica.

La paciente llevó seguimiento por pediatría y psiquiatría y al término de siete meses de suspendida la medicación con montelukast no se detectó recurrencia del síndrome.

**Discusión.**



El vínculo entre arte y medicina ha existido siempre, y parecería que a mediados del siglo XX, cuando fue descrito el síndrome, podría haber tenido otra designación, eventualmente un epónimo y que en la segunda década del siglo XXI sigue conservando la denominación inicial.<sup>2</sup> Es claro para los autores que este vínculo sigue existiendo y a pesar de las clasificaciones que establecen expertos en diferentes temas, el valor estético de una condición médica no se debe dejar de lado por cuanto es una expresión de la riqueza cultural de la humanidad.<sup>7</sup>

El SAPM puede ocurrir a cualquier edad, pero aparece principalmente en niños, sin predilección por el sexo con excepción de aquellos donde se asocia a migraña donde hay un predominio del sexo femenino.<sup>5</sup> No se dispone de datos epidemiológicos sobre el SAPM en la población en general, pero se supone que es raro; 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 común entre sí que constituyen distorsiones de la percepción sensorial en lugar de alucinaciones o ilusiones.<sup>3,8</sup>

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, micro/macrosomatognosia, telepsia, 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).<sup>4,7</sup>

En el presente caso el examen físico general, neurológico y oftalmológico resultaron negativos así como los exámenes complementarios realizados. Autores como López Andrés y col<sup>6</sup> y Liebana S<sup>4</sup> en la exploración general y neurológica de pacientes con SAPM no hallaron resultados positivos al examen



físico o en los exámenes complementarios que explicasen el conjunto de síntomas.

Palacios Sánchez y col<sup>7</sup> 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 a un se requieren más estudios para conocer la etiopatogenia que permita explicar los hallazgos en las ayudas diagnósticas.

Actualmente no existe una definición, clasificación o criterios diagnósticos apropiados dentro de parámetros internacionales para definir el SAPM.<sup>3,6,8</sup> Su etiología sigue siendo incierta constituyendo un claro ejemplo de aquello que solía definirse como criptogénico.<sup>4,7</sup> Una reciente revisión sistemática han agrupados en ocho grupos las posibles causas del síndrome remarcando que las enfermedades infecciosas representan el mayor porcentaje de casos (15.7%) y solo el 10% se corresponde a reacciones adversas inducidas por diferentes fármacos como dextrometorfano, topiramato, risperidona, montelukast, benzodiazepinas, antagonistas 5-HT<sub>2</sub>, oseltamivir, metilefedriona o clomifeno.<sup>3,5,8</sup> Son pocas las publicaciones que han descrito la asociación del síndrome con diversos fármacos.<sup>6,7</sup>

El presente caso se consignó 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 1 caso de cada 10 000 (0.01 %) y casi 1 por cada 1 000 (0.01 %).<sup>10</sup>

Santos Muñoz y col<sup>11</sup> 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 tanto por su frecuencia y gravedad, destacándose una posible asociación con ideación suicida e intentos de autoeliminación.<sup>8</sup> En el año 2007, la FDA realizó la primera alerta de seguridad, luego del suicidio de una adolescente de 15 años tras 17 días de tratamiento con montelukast.<sup>7,9</sup>

López Andrés y col<sup>6</sup> 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 minutos/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 y col<sup>9</sup> registraron un total de 14 670 de informes de seguridad de casos individuales para montelukast, de los cuales 2 630 correspondieron a trastornos psiquiátricos en personas <18 años. Los principales síntomas informados para los bebés (<2 años) fueron trastornos del sueño, para los niños (de 2 a 11 años) los síntomas principales fueron depresión / ansiedad, y para los adolescentes (de 12 a 17 años) fueron 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 y col<sup>8</sup> en una revisión actualizada sobre efectos adversos neuropsiquiátricos de montelukast concluyó que la calidad de la evidencia científica es insuficiente para extraer conclusiones definitivas para poder establecer relación entre motelukast 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 el 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.

Los diferentes 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.<sup>3,6,7</sup> 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.<sup>8</sup> Se requieren estudios epidemiológicos más precisos para descubrir





los factores de riesgo que favorecen dichas reacciones asociadas a montelukast.<sup>3,7</sup>

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. Así mismo, se ha visto que el tratamiento electroconvulsivo y la estimulación magnética transcraneana ha traído buenos resultados en pacientes que lo han recibido.<sup>7</sup> 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.<sup>3,6</sup>

Los autores consideran importante llamar la atención sobre esta condición que, aunque infrecuente, puede presentarse y si el médico de asistencia no está familiarizado con el síndrome no tendrá la posibilidad de hacer el diagnóstico considerando que el mismo puede ser una forma de expresión de una 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. [TCCs de Graduação em Linguagens e Códigos]. Universidade Federal do Maranhão. Brasil. 2018. Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/2101>
2. Donoso FA, Arriagada SD. Origen de algunos epónimos empleados en pediatría derivados de la literatura. Arch Argent Pediatr. [Internet]. 2019 [citado 2019 Nov 20];117(3):188-194. [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_ae\\_donoso\\_12-4pdf\\_1554834278.pdf](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, Valle Alonso ME. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas e infección por virus de Epstein-Barr. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2019 Jun [citado 2019 Nov 23] ; 21( 82 ): e67-e70. Disponible en:



[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322019000200009&lng=es](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 2019 Nov 23]; 62: 284-6. Disponible en: [https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/8089/1/Sindrome\\_SoniaLiEbanaRev%20Neurol\\_2016.pdf](https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/8089/1/Sindrome_SoniaLiEbanaRev%20Neurol_2016.pdf)
5. Gómez Sánchez D, Ros Cervera G, Pérez Verdú J, Pelechano Ribes F, et al. Aura sin migraña o síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. [Internet]. 2019 [citado 2019 Nov 11]; 117(1):e34-e36. 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 2019 Nov 23]; 13( Suppl 20 ): e24-e24. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322011000400035&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322011000400035&lng=es)
7. Palacios Sánchez L, Botero Meneses JS, Mora Muñoz L, Guerrero Naranjo A, Moreno Matson MC, Pachón N et al. Alice in Wonderland Syndrome (AIWS). A reflection. *Rev. colomb. anesthesiol*. [Internet]. 2018 June [cited 2019 Nov 23]; 46( 2 ): 143-147. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-33472018000200143&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472018000200143&lng=en)
8. Garafoni F, Telechea H, Giachetto G. Reações psiquiátricas adversas do montelucaste. *Arch. Pediatr. Urug*. [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 Nov 23]; 90( 2 ): 90-94. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492019000200090&lng=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. [Internet]. 2016 [citado 2019 Nov 23];39(1):69-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-015-0360-2>
10. Jiménez López G, Alonso Orta I. Normas y procedimientos de trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública (MINSAP), Dirección Nacional de Medicamentos y Equipos Médicos; 2012. [citado 2019 Nov 23]. Disponible en: [https://scholar.google.com/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=es&user=KRI9oKUAAA&citation\\_for\\_view=KRI9oKUAAA:W7OEmFM1HYC](https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=es&user=KRI9oKUAAA&citation_for_view=KRI9oKUAAA:W7OEmFM1HYC)
11. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Revista Cubana de Salud Pública. [Internet]. 2018 [citado 2019 Nov 23]; 44(1):71-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/cj9.000000000000026>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.