



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

**“ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

**Autora:** Espinoza Barbosa, Jessica Amparo

**Tutor:** Dr. Esp. Llerena Guachambala, Edwin Patricio

Ambato- Ecuador

Mayo, 2018

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutor del análisis de caso clínico sobre el tema: **“ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE”** de Espinoza Barbosa Jessica Amparo, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, abril 2018

EL TUTOR

---

Dr. Esp. Llerena Guachambala, Edwin Patricio

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO**

Los criterios emitidos en el análisis de caso clínico “**ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta de esquema de tratamiento son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autora de éste trabajo de grado.

Ambato, abril 2018

LA AUTORA

.....

Espinoza Barbosa, Jessica Amparo

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este caso clínico o parte del mismo un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi caso clínico con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción del mismo dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora.

Ambato, abril 2018

LA AUTORA

.....

Espinoza Barbosa, Jessica Amparo

## **APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de caso clínico sobre el tema: **“ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE”**, de Jessica Amparo Espinoza Barbosa, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, mayo 2018

Para constancia firman

.....  
PRESIDENTE/A

.....  
1er VOCAL

.....  
2do VOCAL

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Técnica de Ambato y a la Facultad de Ciencias de la Salud por los conocimientos brindados mediante su grupo de docentes.

A mis padres y hermano por apoyarme y acompañarme en cada etapa de mi vida.

A mi Tutor el Dr. Esp. Edwin Llerena un sincero agradecimiento por su paciencia y apoyo al guiarme de la mejor manera para el desarrollo de este trabajo.

Jessica Espinoza B.

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo lo dedico a Dios por ser el centro de mi vida y de mi familia.

A mis padres Patricio Espinoza y Amparito Barbosa quienes me han acompañado durante todos mis triunfos y derrotas, brindándome su amor y apoyo incondicional para cumplir mis metas.

A mi enamorado Andrés López, por brindarme su apoyo, paciencia y amor, impulsándome a ser mejor cada día.

Jessica Espinoza B.

## ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO .....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
AGRADECIMIENTO.....	vi
DEDICATORIA.....	vii
ÍNDICE GENERAL.....	viii
RESUMEN.....	x
SUMMARY.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	1
1. TEMA .....	3
2. OBJETIVOS .....	3
2.1 Objetivo general.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES .....	4
3.1 CAMPO .....	4
3.2 FUENTES DE RECOLECCIÓN.....	4
3.3. DOCUMENTOS A REVISAR.....	5
3.4. PERSONAS CLAVE A CONTACTAR .....	5
3.5.- INSTRUMENTOS .....	5
4. DESARROLLO .....	5
4.1 PRESENTACIÓN DEL CASO.....	5
4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO .....	7
4.3 ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO.....	7
4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD .....	16
4.5. IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS.....	16

4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA .....	17
4.7. PROPUESTA PARA EL MANEJO CORRECTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE EN NEONATOS ..	18
5. CONCLUSIONES .....	21
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
6.1. BIBLIOGRAFÍA .....	22
6.2. LINKOGRAFÍA .....	22
6.3. CITAS BIBLIOGRÁFICAS- BASE DE DATOS DE LA UTA.....	24
7. ANEXOS.....	27

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**“ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE”**

**Autora:** Espinoza Barbosa, Jessica Amparo

**Tutor:** Dr. Esp. Llerena Guachambala, Edwin Patricio

**Fecha:** Ambato, abril 2018

**RESUMEN**

La enfermedad de la orina en jarabe de arce, constituye uno de los errores innatos del metabolismo provocado por alteraciones en el complejo  $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, que desencadena aumento de los aminoácidos de cadena ramificada en el plasma,  $\alpha$ -cetoácidos en todos los fluidos corporales y producción de aloisoleucina que es el marcador patognomónico de esta enfermedad y puede constituir un ente de alta gravedad de no ser diagnosticada y tratada a tiempo. <sup>(1)</sup>

Su presentación clínica es de abordaje amplio, ya que se han descrito cinco variantes clínicas que no tienen asociación con el genotipo. La presentación clásica se desarrolla en el período neonatal, la sintomatología puede presentarse durante la primera semana de vida con aparición de vómitos, somnolencia, succión débil e irritabilidad, además convulsiones provocando una encefalopatía progresiva hasta llegar al coma e incluso a la muerte de no ser tratada a tiempo. El período de oro para iniciar el tratamiento para evitar que ocurra un daño neurológico irreversible es en los primeros 7 a 10 días. El

tratamiento se basa en una dieta libre de aminoácidos de cadena ramificada y vigilancia metabólica. El pronóstico generalmente es bueno en pacientes donde el diagnóstico es oportuno y se inicia el tratamiento temprano. <sup>(2)</sup>

**PALABRAS CLAVES:** ENFERMEDAD DE LA ORINA, JARABE DE ARCE, AMINOÁCIDOS CADENA RAMIFICADA, ALOISOLEUCINA, DAÑO NEUROLÓGICO

**TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO**

**FACULTY OF HEALTH SCIENCES**

**MEDICAL CAREER**

**“MAPLE SYRUP URINE DISEASE”**

**Author:** Espinoza Barbosa, Jessica Amparo

**Tutor:** Dr. Esp. Llerena Guachambala, Edwin Patricio

**Date:** Ambato, April 2018

**SUMMARY**

Maple syrup urine disease is one of the inborn errors of metabolism caused by alterations in the branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase complex, which triggers an increase in branched chain amino acids in plasma,  $\alpha$ -keto acids in all bodily fluids and the production of aloisoleucine, which is the pathognomonic marker of this disease and may constitute a highly serious entity that is not diagnostic and treated on time.<sup>(1)</sup>

Its clinical presentation is of a broad approach, since five clinical variants have been described that have no association with the genotype. The classic presentation develops in the neonatal period, the symptomatology can appear during the first week of life with the appearance of vomiting, drowsiness, weak suction and irritability, in addition convulsions causing a progressive encephalopathy until reaching the coma and even the death of not being treated on time. The golden period to start treatment to prevent irreversible neurological damage from occurring is in the first 7 to 10 days. The treatment is based on a free diet of branched chain amino acids and metabolic

monitoring. The prognosis is generally good in patients where the diagnosis is timely and early treatment is initiated. <sup>(2)</sup>

**KEYWORDS:** MAPLE SYRUP, URINE DISEASE, BRANCHED CHAIN AMINO ACIDS, ALISOLEUCINE, NEUROLOGICAL DAMAGE

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD), es parte de los Errores Innatos del Metabolismo (EIM), de herencia autosómica recesiva, se produce por alteración a nivel del metabolismo de tres de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina, de difícil diagnóstico en la práctica clínica sobre todo en nuestro medio, ya que los estudios confirmatorios de dicha patología no los realizan dentro del país, además a pesar de ser una Enfermedad Congénita Metabólica (ECM) no está incluida dentro del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal (TAMEN) que el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) lleva a cabo desde el 2 de diciembre del 2011 hasta la actualidad, por lo que puede ser detectada en forma tardía con graves consecuencias de morbimortalidad y discapacidad mental.

Es de presentación rara y poco frecuente, la incidencia mundial estimada es de 1 en 85.000–185.000 recién nacidos vivos, siendo mayor en poblaciones con alta tasa de consanguineidad. Alrededor del 50 % se presenta como forma clásica en la etapa neonatal, con manifestaciones clínicas inespecíficas y comunes.<sup>(3)</sup>

En Ecuador no existen cifras estadísticas claras acerca del número de casos, sin embargo de 3.459 nacidos vivos durante el año 2017 en el Hospital General Docente Ambato se han encontrado incluyendo el presente caso, dos neonatos con manifestaciones clínicas y estudios confirmatorios de enfermedad de la orina en jarabe de arce.

Es de gran interés el reconocimiento del estudio de este caso clínico por tener un impacto a nivel de la salud, ya que su incidencia local es elevada en relación a la cifra mundial, es importante establecer estrategias diagnósticas tanto clínicas como de gabinete, protocolos de manejo y pautas terapéuticas con el fin de proporcionar un adecuado soporte vital en pacientes portadores de dicha patología. La conveniencia de esta investigación está justificada porque proporcionará información actualizada sobre manifestaciones clínicas, complicaciones, diagnóstico y tratamiento para el adecuado

manejo de los neonatos con enfermedad de la orina en jarabe de arce y su pronóstico. Se busca además informar y concienciar respecto al diagnóstico precoz de esta patología, ya que su impacto en el pronóstico neurológico es determinante aunque la actual ausencia de realización de screening metabólico neonatal en Ecuador dificulta el cumplimiento de esto, a pesar de ello se puede implementar estrategias para un correcto manejo con el fin de disminuir la morbimortalidad relacionada.

## **CASO CLÍNICO**

### **1. TEMA**

“ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE”

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1 Objetivo general**

2.1.1 Describir la presentación clínica y conducta diagnóstico-terapéutica en recién nacidos con Enfermedad de la orina en jarabe de arce”.

#### **2.2 Objetivos específicos**

2.2.1 Describir las manifestaciones clínicas y el desarrollo de la enfermedad de la orina en jarabe de arce.

2.2.2 Identificar los puntos críticos en la atención y limitaciones administrativas en la atención de recién nacidos con la enfermedad de la orina en jarabe de arce.

2.2.3 Proponer una estrategia diagnóstico-terapéutica para el correcto manejo de neonatos con enfermedad de la orina en jarabe de arce.

### **3. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES**

#### **3.1 CAMPO**

Médico- Hospital General Provincial Docente Ambato

#### **3.2 FUENTES DE RECOLECCIÓN**

- Entrevista con los familiares del paciente (padres) muy útil en la recopilación de datos, consentimiento para el seguimiento y presentación del presente caso.
- Entrevista con los médicos especialistas y médicos residentes quienes recibieron y trataron al paciente.
- Historia clínica del paciente del Hospital Regional Docente Ambato No. 439704 de la cual se obtuvieron la mayor parte de datos del presente caso clínico, desde su atención en el servicio de Emergencia, condición clínica de ingreso y evolución subsecuente del paciente, así como tratamiento administrado, interconsultas realizadas, resultados de exámenes de laboratorio e imagen solicitados.
- Además para el respectivo análisis del caso clínico se acudió a la revisión de un sustento bibliográfico físico y varios artículos médicos de evidencia científica, en conjunto con Base de Datos (Revisiones Bibliográficas) de la Universidad Técnica de Ambato a través de la cual se obtuvieron definiciones, conducta diagnóstica y medidas terapéuticas para la actualización teórica de la patología presentada.

### **3.3. DOCUMENTOS A REVISAR**

Historia clínica, anamnesis, nota de ingreso, reporte de exámenes de laboratorio, de imagen, y epicrisis.

### **3.4. PERSONAS CLAVE A CONTACTAR**

Expertos en el tema (Médicos tratantes del servicio de Neonatología del Hospital General Provincial Docente Ambato).

### **3.5.- INSTRUMENTOS**

Entrevista directa con los padres del paciente, historia clínica, computador, internet, bolígrafo, papel, dinero.

## **4. DESARROLLO**

### **4.1 PRESENTACIÓN DEL CASO**

Recién nacido de 7 días de vida, masculino, nacido por parto eutócico a las 41,4 semanas por FUM en Hospital General Docente Ambato, sin complicaciones durante el embarazo ni el parto, sus padres niegan antecedentes de consanguinidad entre ellos.

Acude el día 14/05/2017 al servicio de emergencia porque madre refiere que hace 5 días presenta irritabilidad y hace 24 horas disminución del reflejo de succión con rechazo a la alimentación y somnolencia. Se le realiza una glicemia capilar de 63mg/dl. Al examen físico: FC 128 lpm FR 44 rpm T 36.8 °C SatO2 88% Peso 2.686 gr Talla 45 cm Perímetro cefálico 34,5 cm. Hipoactivo, reactivo al manejo, fontanela anterior normotensa, mucosas orales húmedas, cuello espástico con disminución de movilidad, no se palpan masas, tórax expansibilidad conservada, murmullo vesicular conservado, ruidos cardíacos rítmicos no soplos, abdomen distendido suave, depresible, ruidos hidroaéreos presentes, región inguino-genital testículos en bolsa escrotal. Sugiere una impresión diagnóstica de recién nacido a término tardío + Peso adecuado para la edad gestacional + Trastorno de alimentación.

Se decide su ingreso al Servicio de Neonatología en la sala de UCIN, se lo coloca en incubadora con apoyo ventilatorio de oxígeno flujo libre para saturaciones > 90 %, lactancia materna 10 minutos cada seno y completar hasta 20 cc con leche materna mediante biberón cada 3 horas, Dextrosa en agua al 10% 8 cc intravenoso cada hora, se solicitan exámenes de laboratorio e imagen.

A las 24 horas de su ingreso se muestra hipertónico, realiza una convulsión tónica de aproximadamente 45 segundos con desaturación de oxígeno < 65 % y FC 90 lpm desde ese episodio presenta respiraciones entrecortadas y se muestra hipoactivo, además presenta pérdida de reflejo de succión por lo que se decide alimentación con leche materna por sonda nasogástrica. Resultados de laboratorio solicitados evidencian hipernatremia y acidosis metabólica para lo cual se incorpora medidas de corrección.

A las 48 horas de su ingreso se evidencia hipertonia troncular e hipotonía de extremidades, hipoactivo, bradipneico, bradicárdico por lo que se decide colocarlo en ventilación mecánica. En los exámenes a las 48 horas del ingreso se evidencia que se mantiene en acidosis metabólica, se le realiza punción lumbar con cultivo negativo y citoquímico bacteriológico: Glucosa 42.7 Proteínas totales 754 LDH 34. A los 5 días de su ingreso se realiza un Eco transfontanelar que evidencia hemorragia de matriz germinal derecha e izquierda GI, a los 6 días de su ingreso se hace evidente por el personal médico un olor dulzón en la incubadora del paciente por lo que sospecha clínicamente en un error innato del metabolismo y se decide enviar muestras para realización de Screening metabólico ampliado, el paciente permanece en la UCIN durante 21 días con leve mejoría clínica, recibe soporte nutricional con nutrición parenteral y leche materna reducida a la mitad, medidas antiedemacerebral, además de fisioterapia integral. A los 21 días de su ingreso realiza descompensación brusca con convulsión tónico-clónica de 45 segundos aproximadamente, desaturación <60%, respiraciones entrecortadas, paro cardio- respiratorio, recibe RCP neonatal no se logra reanimarlo y fallece.

Dos días posterior a la muerte del paciente se recibe el reporte final de Screening metabólico ampliado el cual reporta un aumento significativo de las concentraciones

de los aminoácidos leucina, isoleucina y moderado de valina compatible con enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD).

## **4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO**

Al ser una patología de herencia autosómica recesiva, su único factor de riesgo para que se desarrolle la enfermedad es que ambos padres sean portadores, es decir que tengan dos copias del gen anormal.

## **4.3 ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO**

### **Presentación y revisión sobre la enfermedad de jarabe de arce**

Para poder interpretar de forma clara el análisis del caso del paciente es indispensable conocer cada aspecto relacionado con la patología que lo padece.

La enfermedad de la orina en jarabe de arce (MSUD) es una aminoacidopatía de herencia autosómica recesiva. <sup>(4)</sup> Catalogada como una enfermedad rara dentro de los errores innatos del metabolismo, que son un amplio grupo de trastornos hereditarios caracterizados por la interrupción de las vías metabólicas debido a enzimas deficientes, cofactores o transportadores. <sup>(5)</sup>

Causada por la disminución de la actividad del complejo multienzimático deshidrogenasa (BCKD), el cual cataliza la descarboxilación oxidativa irreversible de los  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA) en el segundo paso de la vía de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Esta deficiencia produce un aumento de los BCAA y BCKA en el plasma, orina y fluido cerebroespinal. El complejo BCKD está compuesto por cuatro subunidades: E1 $\alpha$ , E1 $\beta$ , E2 y E3, que están codificadas por los genes BCKDHA, BCKDHB, DBT y DLD, en donde se han descrito varias mutaciones, sin embargo hasta ahora ninguna de ellas se relaciona con una alteración específica a nivel fenotípico. <sup>(6)</sup>

## **Fisiopatología**

Los BCAA que incluyen la leucina, isoleucina y valina son elementos clave en el metabolismo y señalización celular, su catabolismo es un proceso eminentemente mitocondrial que inicia con la transaminación reversible, dando lugar a sus correspondientes BCKA:  $\alpha$ -ceto-isocapróico,  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -metilvalérico y  $\alpha$ -ceto-isovalérico proceso que se lleva a cabo mediante las aminotransferasas de cadena ramificada dentro de las mitocondrias. <sup>(7)</sup>

A diferencia de la mayoría del metabolismo de otros aminoácidos, la mayoría de este proceso no tiene lugar en el hígado sino en el músculo esquelético. El segundo paso, la descarboxilación oxidativa irreversible de los BCKA, es catalizado por el complejo BCKD, este complejo tiene 3 componentes catalíticos: E1 o descarboxilasa dependiente de tiamina, que consta de dos subunidades, E1 $\alpha$  y E1 $\beta$ ; E2 o dihidrolipoil transacilasa, E3 o dihidrolipoildeshidrogenasa, y dos enzimas asociadas reguladoras, BCKD fosfatasa y BCKD quinasa, resultando de esta reacción el isovaleril-CoA,  $\alpha$ -metilbutiril-CoA y el isobutil-CoA. Tras una tercera etapa común de deshidrogenación, las vías metabólicas de cada BCAA divergen. Los metabolitos finales de la leucina son el acetoacetato y el acetil-CoA, el cual se puede incorporar al ciclo de Krebs, por lo que la leucina es un aminoácido cetogénico. La valina se metaboliza a propionil-CoA y posteriormente a succinil-CoA, que puede entrar en el ciclo de Krebs o ser convertida en glucosa por gluconeogénesis. La isoleucina se metaboliza a acetil-CoA y a succinil-CoA por lo que es tanto cetogénico como glucogénico. En la MSUD al existir una disminución de la actividad del complejo BCKD, provoca una alteración a nivel del segundo paso del metabolismo de los BCAA. Estudios moleculares han comprobado que la MSUD se origina por mutaciones en los genes que codifican los componentes catalíticos de BCKD, localizados en los cromosomas 19q13.1, 6p21-p22, 1p31, y 7q31-q32. La complejidad del metabolismo de los BCAA así como su variedad genética explica la complejidad en la expresión clínica y bioquímica de este trastorno, caracterizado por la acumulación de los BCAA y sus correspondientes BCKA, debido a la ya citada reversibilidad de la transaminación

inicial. Así mismo, el bloqueo en el metabolismo del BCKA de la isoleucina permite la formación por racemización no enzimática de la aloisoleucina, encontrada sistemáticamente en los pacientes con MSUD. <sup>(8)</sup>

La leucina es altamente neurotóxica y hay evidencia que su cetoácido correspondiente, el ácido  $\alpha$ -cetoisocaproico, es una neurotoxina importante que contribuye al síndrome encefalopático, especialmente si su cociente es superior a 1. Las altas concentraciones de leucina y ácido  $\alpha$ -cetoisocaproico interfieren el metabolismo de las neuronas y astrocitos, siendo la causa de la disfunción cerebral. Además, las altas concentraciones de leucina disminuye los mecanismos fisiológicos de regulación del volumen celular dentro de la sustancia gris subcortical mediante dos mecanismos: captación de aminoácidos osmóticamente activos e interrupción de la síntesis de proteínas por un transporte desbalanceado de L-aminoácidos neutros, produciéndose edema cerebral. A esto se añade la hiponatremia inducida por alteraciones en la homeostasis hidroelectrolítica controlada por hormonas (natriurética, vasopresina). Con todo ello se establece una asociación entre hiponatremia, disminución de la osmolaridad plasmática y edema cerebral progresivo que son la causa de la sintomatología durante los períodos de descompensación metabólica. A nivel cerebral, el metabolismo de los BCAA mantiene los niveles de glutamato. El glutamato es un neurotransmisor del sistema nervioso central importante en el desarrollo cerebral y de funciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria. Los trastornos del metabolismo de BCAA pueden causar alteraciones en la síntesis de glutamato provocando diversos problemas neurológicos. Aunque las anomalías de los BCAA no se han determinado completamente, es indudable que el metabolismo adecuado es fundamental para la salud humana. <sup>(9)</sup>

### **Presentación clínica**

#### **MSUD clásica o neonatal grave**

Presenta las manifestaciones clínicas más graves, los neonatos afectados no presentan complicaciones durante el nacimiento, posteriormente desarrollan dificultad para la alimentación y vómitos durante la primera semana de vida seguido de letargo y coma.

Al examen físico se evidencia hipertonicidad y rigidez muscular con opistótonos grave. Los períodos de hipertonicidad se alternan con espacios de flacidez. Los síntomas neurológicos suelen dar sospecha de un cuadro séptico generalizado y/o meningitis. Puede existir edema cerebral, la mayoría de los neonatos presentan convulsiones y en ocasiones se asocia a hipoglucemia, pero a diferencia de los estados hipoglucémicos, la corrección de la glucemia no mejora el estado clínico. <sup>(8-9)</sup>

El diagnóstico se sospecha por presentar la orina, el sudor y el cerumen con olor a jarabe de arce. Se confirma mediante el análisis de aminoácidos evidenciando una elevación de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina (estereoisómero de la leucina que normalmente no se encuentra en sangre) y disminución de la alanina. Los valores de leucina suelen ser mayor en relación a los otros dos aminoácidos. La orina contiene concentraciones elevadas de leucina, isoleucina y valina y de sus cetoácidos. Mediante las pruebas complementarias sistemáticas solo se logra evidenciar una acidosis metabólica. En los pacientes sin tratamiento oportuno ocurre la muerte durante las primeras semanas o meses de vida. En Los estudios de imagen cerebral se puede observar edema cerebral, de predominio a nivel del cerebelo, tronco del encéfalo dorsal, pedúnculo cerebral y cápsula interna, tras la recuperación del estado agudo y con el tiempo se puede apreciar hipomielinización y atrofia cerebral. La actividad enzimática puede medirse en los leucocitos y en los cultivos de fibroblastos. La mayoría de los casos de MSUD son a menudo mal diagnosticados como sepsis neonatal o meningitis y la muerte puede ocurrir resultante si no se trata. La MSUD es una enfermedad rara que es de difícil diagnóstico e incluso difícil de manejo, pero ante un alto índice de sospecha debe mantenerse en mente con el fin de diagnosticar a tiempo y manejar oportunamente. <sup>(10)</sup>

El tratamiento del estado agudo consiste en una adecuada hidratación y eliminación rápida de los aminoácidos de cadena ramificada y de sus metabolitos del organismo. Debido a que el aclaramiento renal de estas sustancias es escaso, la hidratación por sí sola no produce una mejoría rápida. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son los

tratamientos de elección en pacientes graves y se deben instaurar de forma precoz. Al cabo de 24 horas se puede evidenciar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos de cadena ramificada. La administración de calorías y nutrientes suficientes por vía intravenosa u oral debe corregir el estado catabólico del paciente. El edema cerebral puede precisar tratamiento con manitol, furosemida o solución salina hipertónica. El tratamiento a largo plazo posterior a la recuperación del proceso agudo, consiste en la administración de una dieta con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada durante toda su vida. El pronóstico a largo plazo sigue siendo reservado. En situaciones especiales como una infección o intervención quirúrgica, principalmente en la mitad de la infancia, puede aparecer una cetoacidosis grave, edema cerebral y muerte. Las secuelas neurológicas son frecuentes. <sup>(11)</sup>

### **MSUD intermitente**

En esta forma los niños aparentemente sanos presentan vómitos, olor a jarabe de arce, ataxia, letargo y coma durante cualquier situación de estrés o catabólica, como por ejemplo una infección o intervención quirúrgica. Durante estas crisis los exámenes complementarios suelen tener el mismo desenlace que en la forma clásica y el paciente tiene riesgo de muerte de no recibir tratamiento oportuno. El tratamiento de la crisis aguda es igual al de la forma clásica. Tras la recuperación, se recomienda administrar una dieta con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada, aunque la dieta normal suele tolerarse perfectamente. La actividad del complejo BCKD en estos pacientes es mayor que en la clásica y puede alcanzar el 5-20% de la actividad normal.

### **MSUD leve (intermedia)**

En esta forma los pacientes manifiestan una enfermedad leve tras el período neonatal. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y con alteraciones del sistema nervioso central. Los pacientes presentan retraso mental leve o moderado, con o sin crisis convulsivas. A pesar que excretan mínimas cantidades de BCAA y sus derivados mantienen el olor de jarabe de arce en su orina. Las concentraciones plasmáticas de los

BCAA están moderadamente aumentadas, mientras que las de lactato y piruvato son normales. El diagnóstico se suele realizar cuando aparecen signos y síntomas de la forma clásica. La actividad del complejo BCKD es del 3-30% de la normal. Dado que los pacientes con MSUD sensible a la tiamina suelen tener manifestaciones similares, se recomienda administrar tiamina y la dieta para la forma clásica. <sup>(8-11)</sup>

### **MSUD sensible a la tiamina**

Algunos niños con formas leves o intermedias de MSUD tratados con dosis elevadas de tiamina presentan una mejoría tanto clínica como bioquímica significativa. Aunque algunos responden a un esquema con tiamina a dosis de 10 mg/24 horas, otros requieren dosis de hasta 200 mg/24 horas durante 3 semanas antes de presentar una respuesta favorable. Estos pacientes también precisan una dieta baja en contenido de BCAA. La actividad del complejo BCKD es del 2-40% de la normal.

### **MSUD debida al déficit de la subunidad E<sub>3</sub> (dihidrolipoil deshidrogenasa)**

Es poco frecuente, se caracteriza porque los pacientes presentan acidosis láctica, además de signos y síntomas similares a los de la MSUD intermedia, debido a que la subunidad E<sub>3</sub> es un componente de la piruvato deshidrogenasa y la  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, tras 2 meses de edad se observa la aparición de un daño neurológico progresivo, caracterizado por hipotonía y retraso del desarrollo. Los movimientos anormales progresan a ataxia. La muerte suele ocurrir durante los primeros 5 años de vida. Los resultados de exámenes complementarios evidencian acidosis láctica persistente con concentraciones plasmáticas elevadas de lactato, piruvato y alanina. Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos de cadena ramificada están moderadamente aumentadas. Los pacientes excretan en la orina grandes cantidades de lactato, piruvato y  $\alpha$ -glutarato, así como de los tres cetoácidos de cadena ramificada. No existe ningún tratamiento para esta enfermedad. La restricción en la dieta de los aminoácidos de cadena ramificada y los tratamientos con dosis elevadas de tiamina, biotina y ácido lipoico han demostrado ser ineficaces. <sup>(11)</sup>

### **Métodos diagnósticos**

La prueba de detección del recién nacido (NBS) es un método empleado en varios países para identificar a las personas con una serie de trastornos metabólicos hereditarios, con el objetivo de que reciban un tratamiento temprano. NBS ha experimentado mejoras continuas y cambios leves en el protocolo desde la adición de técnicas de espectrometría de masas en tándem (tandem-MS) lo que ha llevado a cambios en los puntos de corte y análisis de datos para disminuir los falsos positivos y aumentar la sensibilidad. La MSUD se puede identificar por la presencia de leucina elevada usando sangre seca en tarjetas de papel de filtro. Esta técnica se usa solo para NBS en algunos lugares. Otros residentes locales también incorporan relaciones (es decir, leucina / fenilalanina y leucina / alanina) para mejorar la precisión.<sup>(12)</sup>

Las concentraciones plasmáticas normales de los aminoácidos ramificados, 2-3 horas pos ingesta, son: leucina 80-200  $\mu\text{mol/L}$  (1,0-2,6 mg/dl), isoleucina 40-90  $\mu\text{mol/L}$  (0,5-1,2 mg/dl) y valina 200-425  $\mu\text{mol/L}$  (2,3-5,0 mg/dl). En la MSUD estos BCAA, así como la aloisoleucina, se hallan elevados en todos los fluidos corporales (sangre, LCR, orina). La presencia de aloisoleucina es característica de la enfermedad. Los pacientes MSUD también excretan en orina, en concentraciones elevadas, los BCKA correspondientes a estos aminoácidos. La determinación de la concentración de los BCAA por cromatografía de intercambio iónico o electroforesis de alto voltaje, es clave para establecer el diagnóstico. Los estudios enzimáticos y moleculares confirman el diagnóstico. La demostración del defecto enzimático se lleva a cabo de forma indirecta midiendo la descarboxilación de [1-<sup>14</sup>C]- leucina en fibroblastos cultivados o en linfoblastos. El estudio molecular permite, además, la identificación de portadores en estas familias.<sup>(13)</sup>

### **Manejo terapéutico**

El manejo terapéutico incluye tres premisas fundamentales:

1. Medidas de desintoxicación.
2. Evitar el catabolismo.

### 3. Favorecer el anabolismo.

El objetivo del tratamiento de los pacientes afectados de MSUD es la rápida normalización de los niveles de BCAA y, en especial, de la leucina por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico. Dado que la mayoría de casos son diagnosticados por un cuadro neurológico grave con descompensación metabólica por ser la forma de presentación más común (neonatal clásica), es urgente el tratamiento de la enfermedad en esta fase aguda. Posteriormente, debe realizarse un tratamiento de mantenimiento para conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado, y evitar o detectar precozmente las crisis de descompensación.

#### **Metas del control metabólico**

Niveles plasmáticos de leucina: durante el seguimiento debe mantenerse en rangos de 50 a 200  $\mu\text{M/l}$ . Valores inferiores a 50  $\mu\text{M/l}$  inducen catabolismo proteico endógeno.

Niveles plasmáticos de valina e isoleucina: mantener siempre en rangos máximos, ya de esa forma se previene el ingreso de leucina al cerebro, especialmente durante descompensaciones. Los niveles de estos aminoácidos deben ser obtenidos en muestra de sangre tomadas 2 a 4 horas postprandiales. <sup>(13)</sup>

#### **Biomarcadores plasmáticos de inflamación en la MSUD**

Estudios recientes han demostrado que la inflamación puede estar involucrada en la neuropatología de la MSUD. En un estudio Brasileño publicado en el año 2018, en el cual se estudió 12 muestras de plasma de pacientes con MSUD forma clásica diagnosticados entre los 15 días y 2 meses de vida todos bajo tratamiento y nueve individuos sanos (grupo control), los cuales se usaron para evaluar los marcadores y concentraciones inflamatorias de aminoácidos. Los resultados mostraron que los pacientes con MSUD en tratamiento con dietas proteicas restringidas tienen altos niveles de citoquinas proinflamatorias [IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6] y moléculas de adhesión celular [sICAM-1 y sVCAM-1] en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se encontraron alteraciones significativas en los niveles de IL-2, IL-4, IL-

5, IL-7, IL-8 e IL-10 entre individuos sanos y pacientes con MSUD, además se identificó una correlación positiva entre el número de crisis metabólicas y los niveles de IL-1 $\beta$  y sICAM-1 en pacientes con MSUD. <sup>(14)</sup>

### **L-carnitina en la MSUD**

Los estudios han demostrado que el estrés oxidativo puede estar involucrado en la neuropatología que produce la MSUD. La L-carnitina (L-car), ha demostrado un papel importante como antioxidante reduciendo y eliminando la formación de radicales libres y mejorando la actividad de las enzimas antioxidantes, por lo que se ha utilizado en el tratamiento de algunos trastornos raros del metabolismo. <sup>(15)</sup> Varios estudios muestran que la suplementación con L-car puede mejorar la defensa celular contra la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con MSUD y puede representar un enfoque terapéutico adicional para los pacientes afectados por esta enfermedad. <sup>(16)</sup>

### **Trasplante hepático en MSUD**

El trasplante de hígado es una opción viable para las personas con MSUD, los riesgos y beneficios deben ser evaluados caso por caso. Para ser candidatos para el trasplante de hígado, los pacientes deben tener un buen control metabólico a través del manejo dietético de sus BCAA. En el perioperatorio, la infusión continua de glucosa es necesaria para prevenir el catabolismo y la homeostasis de sodio/agua mantenida para evitar el edema cerebral. Es necesario el análisis de aminoácidos en plasma para monitorear las concentraciones de BCAA y aminoácidos parenterales libres de BCAA si el trasplante falla. Los estudios informan que después de un trasplante exitoso, los pacientes pueden consumir una dieta sin restricción de BCAA sin riesgo de descompensación metabólica o daño futuro del sistema nervioso central. No existen estudios publicados que reporten asesoramiento nutricional durante la transición a una dieta no restringida, ni el monitoreo del crecimiento y estado nutricional para asegurar que su ingesta dietética sea apropiada. <sup>(17)</sup>

#### **4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD**

**Fácil acceso al sistema de salud:** Es un factor clave debido a que los padres y el paciente habitan en una zona rural del cantón Ambato, en donde el Centro de Salud más cercano se encuentra disponible para su atención, pese a lo cual la madre del paciente refirió que no consideró pertinente acudir al centro de salud a control de niño sano, ni al presentar el cuadro clínico actual y directamente accedió al segundo nivel de atención cuando la situación clínica se agravó.

**Nivel cultural de la población:** La mayoría de habitantes de la zona rural de la región Sierra corresponde a personas indígenas o mestizos originarios de esas zonas, cuyas creencias y acciones culturales involucran el control de salud mediante curanderos o por la medicina tradicional basada en mitos y leyendas, teniendo resistencia a utilizar el Sistema de salud impuesto.

**Nivel cultural de los padres del paciente:** Dificulta mucho el asesoramiento y tutoría genética para tomar consciencia frente a la posibilidad de engendrar hijos con el mismo error innato del metabolismo debido a su componente genético y las consecuencias de morbimortalidad que eso conlleva.

**Acceso a pruebas diagnósticas:** No contar con la realización de las pruebas diagnósticas específicas para Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce en el país dificulta un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para evitar daños neurológicos irreversibles y alteraciones metabólicas mortales.

#### **4.5. IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS**

- Controles de salud deficientes, por desconocimiento o falta de interés por parte de los padres incluso ante un acceso fácil a un Centro de salud cercano.

- Ausencia de pruebas diagnósticas para Enfermedad de la orina en jarabe de arce dentro del país, lo cual con lleva a que realizarlas tenga un costo elevado y el tiempo de espera para el reporte sea superior a 15 días, consecuentemente un tratamiento específico tardío, con sus múltiples complicaciones.
- Ausencia de fórmulas sintéticas nutricionales específicas necesarias para pacientes con Enfermedad de la orina en jarabe de arce de venta dentro del país.
- Ausencia de protocolos de diagnóstico temprano, para mantener sospecha clínica inminente.

#### **4.6. CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA**

<b>OPORTUNIDADES DE MEJORA</b>	<b>ACCIONES DE MEJORA</b>
Concientizar a la población rural sobre el Sistema Nacional de Salud	Charlas y capacitaciones sobre los niveles de atención, campañas, programas.
Detección oportuna de alteraciones relacionadas con MSUD	Capacitación sobre signos y síntomas para una sospecha inminente de MSUD y referencia oportuna.
Diagnóstico y tratamiento oportuno	Ante la sospecha clínica instaurar tratamiento tempranamente.
Identificar población en riesgo	Asesoramiento y seguimiento a parejas con antecedente de hijos con MSUD

**Fuente:** AUTORA

#### **4.7. PROPUESTA PARA EL MANEJO CORRECTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE LA ORINA EN JARABE DE ARCE EN NEONATOS**

Ante la presencia de un recién nacido con síntomas de encefalopatía es necesario considerar, como diagnóstico diferencial el grupo de errores innatos del metabolismo con presentación neonatal como la Enfermedad de la orina de jarabe de arce. Cabe destacar que síntomas clásicos como el olor peculiar de la orina no siempre están presentes o puede que no sean percibidos como anormales por personal no preparado.

Los signos clínicos pueden ser sutiles e imperceptibles en los primeros días, por lo que la observación del recién nacido se hace muy relevante en la Unidad de Neonatología, sin embargo dado que la mayoría de los recién nacidos son dados de alta de manera temprana de los hospitales, la estrategia de incluir a esta patología dentro del programa de tamizaje neonatal vigente es la única que puede establecer la diferencia entre la detección tardía, muerte del paciente o presencia de secuelas severas y la detección temprana y manejo adecuado de cada caso. <sup>(18)</sup>

<b>ESTRATEGIAS EN EL MANEJO AGUDO DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE</b>	
<b>ESTRATEGIAS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
Identificar y evitar eventos precipitantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prevenir infección, inflamación, fiebre, minimizar procedimientos y dolor.</li></ul>
Administración de antieméticos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ondansetron 0.15 mg/kg/ dosis</li></ul>
Dieta y nutrición	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proveer al menos 1.25 veces el peso o superficie corporal ajustado de energía, con un 40 a 50% de calorías en forma de lípidos.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dado que la dieta hipercalórica requiere una tasa de infusión de glucosa (enteral +parenteral) de 10-15 mg/kg/min, se requiere una infusión continua de Insulina de 10 U por cada 122.5 gr de glucosa aportada.</li> <li>• Proveer aminoácidos esenciales y no esenciales libres de leucina en una dosis de 2.5 a 3.5 g/kg/ día.</li> <li>• Suplementar con aminoácidos específicos como alanina y glutamina: 100-</li> <li>• 150 mg/kg/día.</li> </ul>
Prevenición del edema cerebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener la vigilancia del perímetro cefálico y fontanela.</li> <li>• Mantener la vigilancia de aparición de signos de hipertensión endocraneana: papiledema, emesis refractaria, e hiperreflexia de extremidades</li> <li>• Vigilancia signos de herniación cerebral inminente: asimetría pupilar, oftalmoplegia, postura de decorticación.</li> <li>• Implementar medidas de minimización de edema cerebral: postura cefálica, monitoreo de electrolitos (Na+, K+) en intervalos de 12 horas, minimización variación osmótica y furosemida (0,5- 1 mg/kg/dosis) para mantener osmolaridad urinaria en 300-400 mosm/L.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuro-imaágenes: La tomografía axial computarizada (TAC) es ideal sobre la resonancia magnética cerebral dada la inestabilidad del paciente y la buena sensibilidad para detectar signos de edema con el TAC.</li> </ul>
Hemodiálisis/ Hemo-filtración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se prefiere la hemodiálisis sobre la diálisis peritoneal y la hemofiltración veno-venosa, tratamiento que solo es efectivo si se han realizado las anteriores medidas terapéuticas de forma concomitante.</li> </ul>

**Fuente:** Páez P, et al. Urgencias metabólicas y genéticas en la Unidad de Recién Nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Nutrición Hospitalaria. 2015.

## 5. CONCLUSIONES

- La enfermedad con orina en jarabe de arce corresponde a un trastorno hereditario raro de incidencia mundial baja, sin embargo a nivel de nuestro medio se ha observado una incidencia alta, lo cual requiere el planteamiento y la ejecución de medidas sanitarias que involucren al accionar de todo el equipo de salud en bienestar de quien la padezca.
- El diagnóstico de la MSUD se confirma mediante un screening metabólico, el mismo que no lo realizan en nuestro país por lo cual, la clínica cobra mucha importancia ya que identificar signos y síntomas que nos permitan sospechar de su existencia, mejoraría el manejo y con ello el pronóstico de estos pacientes.
- Un tratamiento oportuno y adecuado durante el período de oro contemplado en los primeros 7-10 días de iniciado el cuadro podría reducir el daño neurológico significativamente y permitiría aumentar la sobrevida y a largo plazo mejorar la calidad de vida de los neonatos que sufren de MSUD.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 6.1. BIBLIOGRAFÍA

Rezvani I, Rosenblatt D. Valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas. Nelson Tratado de Pediatría. Vol 1. Ed19° 2013 Elsevier Saunders. Págs 540-542. (11)

### 6.2. LINKOGRAFÍA

Blackburn P, Gass J, Pinto F, Farnham K, Atwal H, Maklin S, Kleen E, Atwal P. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. The Application of Clinical Genetics. [En línea]. 2017. [accesado ene 2018]: Pg. [57-66]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919799> (9)

Busto R, Castellanos M, Farreras,I, Font L, Rodríguez I, Rodríguez B. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba. Rev Méd Electrón. [En línea]. 2015. [accesado ene 2018]: Pg. [1-9]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242014000500013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242014000500013) (13)

Couce A, Ramos B, Bueno C, Díaz J, Meavilla E, Boveda A, Fernandez A, García A. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. Official Journal of the European Paediatric Neurology Society. [En línea]. 2015. [accesado feb 2018]: Pg. [1-8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232051> (4)

Frazier D, Allgeier C, Homer C, Marriage B, Rohr F, Splett P, Stenbridge A, Singh A. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence-

and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*. [En línea] 2014. [accesado ene 2018]: Pg. [1-8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881969> (17)

Gambello M, Hong L. Current therapeutic approaches in the management of inborn errors of metabolism. *Journal of Genetics and Genomics*. [En línea] 2018. [accesado mar 2018]; Vol. 45 (2): Pg. [61-70]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1673852718300225?via%3Dihub> (5)

Han B, Han B, Bing G, Liu Y, Cao Z. Two novel mutations in the BCKDHB gene that cause intermediate maple syrup urine disease. *Pediatrics & Neonatology*. [En línea]. 2018. [accesado abr 2018]: Pg. [1-24]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957216301541> (6)

Idrees Z, Khushdil A, Zakir U, Ahmed Z. Classic maple syrup urine disease In a 46-day-old baby: A case report. *KMUJ* [En línea]. 2018. [accesado ene 2018]; Vol. 10 (1): Pg. [1-3]. Disponible en: <http://www.kmu.jkmu.edu.pk/article/view/18005/pdf> (10)

Marchant S, Lippi A, Villanueva C, Selamé R, Puchi A. Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce: reporte de dos casos. *Revista ANACEM*. [En línea] 2017. [accesado ene 2018]; Vol. 10 (1): Pg. [30-34]. Disponible en: <http://www.revistaanacem.cl/wp-content/uploads/2016/12/8.-EPUB2016101.16-CC-017.pdf> (3)

Páez P, Suárez F. Urgencias metabólicas y genéticas en la Unidad de Recién Nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. *Nutrición Hospitalaria*.

[En línea] 2015.[accesado ene 2018]; Vol. 32 (1): Pg. [420-425]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112015000700061](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112015000700061) (18)

Sanz O, Alfonso L. Del gen a la patofisiología: Nuevas enfermedades asociadas al catabolismo de los aminoácidos ramificados. Universidad Autónoma de Madrid. [En línea]. 2016. [accesado ene 2018]: Pg. [1-14]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/675433> (7)

Serra D, Fernández A, Sánchez V. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de arce. Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo. [En línea]. 2015. [accesado ene 2018]: Pg. [109-129]. Disponible en: <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo5.pdf> (8)

### 6.3. CITAS BIBLIOGRÁFICAS- BASE DE DATOS DE LA UTA

**SCOPUS:** Blanco S, Fernández A, Ferreiro A, Giráldez J, González C, González M, Lamas M. Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce. Farm Hosp. . [En línea] 2017 [accesado ene 2018]; Vol. 41(3): Pg. [435-256]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85019706258&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=enfermedad+de+jarabe+de+arce&st2=&sid=70b88033fa2f62282bb6a2b2d4e859d6&sot=b&sdt=b&sl=43&s=TITLE-ABS-KEY%28enfermedad+de+jarabe+de+arce%29&relpos=0&citeCnt=0&searchTerm> (1)

**SCOPUS:** Chapman K, Gramer G, Vianna S, Summara M. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn

screening data. Molecular Genetics and Metabolism Reports. [En línea]. 2018. [accesado ene 2018];Pg. [106-109]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85044746034&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=incidence+of+maple+syrup+urine+disease+propionic+acidemia%2c+and+methylmalonic+aciduria+from+newborn+screening+data&st2=&sid=03e4f47eb5ac4fe0dc25010f4b835b11&sot=b&sdt=b&sl=128&s=TITLE-ABS-KEY%28incidence+of+maple+syrup+urine+disease+propionic+acidemia%2c+and+methylmalonic+aciduria+from+newborn+screening+data%29&relpos=0&citeCnt=0&searchTerm> (12)

**SPRINGER:** De Castro H, Chiong L, Estrada S, et al. Challenges in the management of patients with maple syrup urine disease diagnosed by newborn screening in a developing country. Journal Community Genet . [En línea] 2017 [accesado ene 2018]; Vol. 8 (1): Pg. [1-8]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12687-016-0281-5> (2)

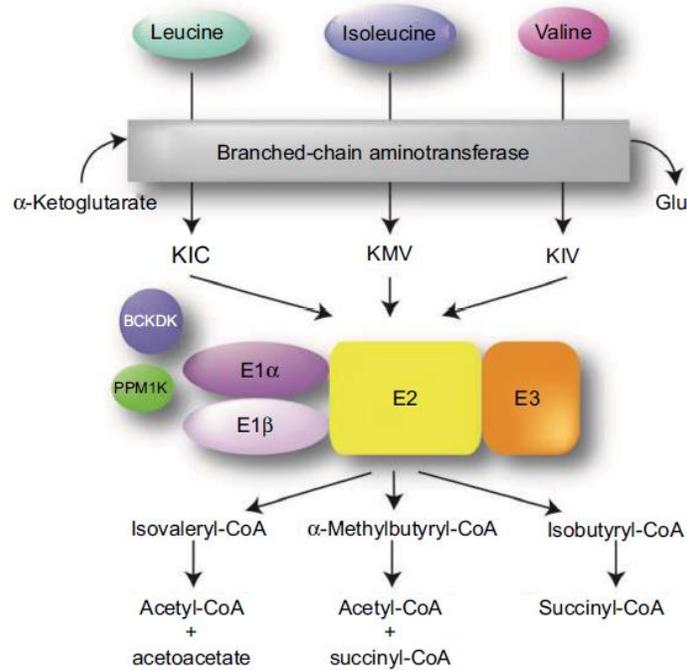
**SCOPUS:** Guerreiro G, Mescka C, Sitta A, Donida B, Marchetti D, Hammerschmidt T, Faverzani J, Coelho D, Wajner M, Dutra-Filho C, Vargas C. Urinary biomarkers of oxidative damage in Maple syrup urine disease: the L-carnitine role. International Journal of Developmental Neuroscience. [En línea] 2015. [accesado ene 2018]; Vol. 42 (1): Pg. [10-14]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84923349171&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=urinary+biomarkers+of+oxidative+damage+in+Maple+syrup+urine+disease&st2=&sid=b1530cccde23ac1479bcba25b3e3b842&sot=b&sdt=b&sl=82&s=TITLE-ABS-KEY%28urinary+biomarkers+of+oxidative+damage+in+Maple+syrup+urine+disease%29&relpos=0&citeCnt=9&searchTerm> (15)

**SCOPUS:** Mescka C, Guerreiro G, Donida B, Marchetti D, Wayhs C, Ribas G, Coitinho A, Wajner M, Dutra-Filho C, Vargas C. Investigation of inflammatory profile in MSUD patients: benefit of L-carnitine supplementation. *Metabolic Brain Disease*. [En línea] 2015. [accesado ene 2018]; Vol. 30 (5): Pg. [1167-1174]. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84941189584&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&st1=investigation+of+inflammatory+profile+in+MSUD+patients&st2=&sid=06ba056166aef6df433597e939dc105b&sot=b&sdt=b&sl=69&s=TITLE-ABS-KEY%28investigation+of+inflammatory+profile+in+MSUD+patients%29&rels=s=0&citeCnt=6&searchTerm> (16)

**SPRINGER:** Scaini1 G, Tonon T, Moura C, Schuck P, Ferreira G, Quevedo J, Neto J, Amorim T, Camelo J, Barban A, Hencke R, Medeiros P, Schwartz I, Streck E. Evaluation of plasma biomarkers of inflammation in patients with maple syrup urine disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. [En línea]. 2018. [accesado abr 2018]: Pg. [1-10]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10545-018-0188-x> (14)

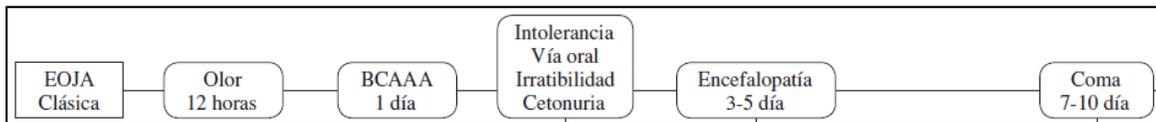
## 7. ANEXOS

### Anexo 1. Metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA)



**Fuente:** Blackburn P, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. The Application of Clinical Genetics. 2017.

### Anexo 2. Progresión de los signos y síntomas en la Enfermedad de la orina en jarabe de arce



**Fuente:** Páez P, et al. Urgencias metabólicas y genéticas en la Unidad de Recién Nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Nutrición Hospitalaria. 2015.

### Anexo 3. Resultado de exámenes de laboratorio al ingreso

EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
<b>HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN</b>			
<b>BIOMETRIA HEMATICA</b>			
Leucocitos	* 13.910	K/ul	[ 9.000 - 12.000 ]
Hematies	5.25	M/ul	[ 5.20 - 7.00 ]
HGB	18.10	g/dl	[ 17.90 - 24.10 ]
HTO	58.7	%	[ 51.0 - 66.0 ]
VCM	111.8	fl	[ 98.0 - 113.0 ]
HCM	34.5	pg	[ 33.0 - 38.0 ]
MCHC	30.8	g/dl	[ 28.0 - 36.0 ]
Plaquetas	270	K/ul	[ 100 - 400 ]
RDW - SD	* 77.7	fl	[ 37.0 - 54.0 ]
RDW - CV	16.8	%	[ 13.0 - 18.0 ]
NEU %	* 60.4	%	[ 20.0 - 40.0 ]
LYM %	* 28.3	%	[ 41.0 - 70.0 ]
MONO %	* 10.9	%	[ 1.0 - 8.0 ]
EOS %	* 0.1	%	[ 1.0 - 4.0 ]
BASO %	0.3	%	[ 0.0 - 1.0 ]
Responsable: Lcda. Verónica Pérez 14/05/2017 16.07:31			
<b>BIOQUÍMICA</b>			
Glucosa Basal	70.7	mg/dl	
Urea	51.6	mg/dl	
Creatinina	0.75	mg/dl	
Bilirrubina Total	7.71	mg/dl	
Bilirrubina Directa	0.30	mg/dl	
<b>ELECTROLITOS</b>			
Sodio	150	meq/l	
Potasio	5.62	meq/l	
Cloro	111	meq/l	

Fuente: Espinoza J. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Neonatología. 2017.

HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO			
Paciente:	[REDACTED]	N° Archivo: 14798	
N° Historial:	[REDACTED]	Origen: Emergencia	
Edad: 7D	Sexo: Hombre	Servicio: Emergencia	
Fecha / Hora de Ingreso:	14/05/2017 16:04:31	Doctor:	
EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
Responsable: Lcdo. Byron Nacato 14/05/2017 17:06:03			
<b>SEROLOGÍA</b>			
PCR	0.7	mg/l	
Responsable: Lcda. Verónica Pérez 14/05/2017 17:06:39			

Fuente: Espinoza J. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Neonatología. 2017.

#### Anexo 4. Resultado de citoquímico y bacteriológico de LCR

HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO			
Paciente:	[REDACTED]	N° Archivo: 439704	
N° Historia:	[REDACTED]	Origen: Emergencia	
Edad: 8D	Sexo: Hombre	Servicio: Neonatología	
Fecha / Hora de Ingreso:	15/05/2017 17:07:54	Doctor:	
EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
<b>HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN</b>			
<b>LIQUIDO CEFALORAQUIDEO</b>			
<b>EXAMEN FÍSICO</b>			
VOLUMEN	2		
COLOR	(!)		
COLOR	XANTOCROMICO		
ASPECTO	TRANSPARENTE		
<b>EXAMEN MICROSCÓPICO</b>			
CONTAJE DE CÉLULAS	1 mm		
DIFERENCIAL	(!)		
FORMULA	NO JUSTIFICA		
Responsable: Lcdo. Flavio López 15/05/2017 17:22:07			
<b>BIOQUÍMICA</b>			
GLUCOSA EN LIQUIDO	42.7	mg / dl	
Proteínas Totales en LCR	* 754.0	mg/L	[ 150.0 - 450.0 ]
LDH EN LIQUIDO	34.0	U / l	
Responsable: Lcda. Isabel Real 15/05/2017 18:27:25			

Fuente: Espinoza J. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Neonatología. 2017.

**Anexo 5. Gasometrías arteriales**

Measurement report HOSPITAL DOCENTE AMBATO	
OMNI C	
Date/Time	15.05.2017 15:04
Sample no.	13814
Pat ID	6320E2BA15210
First name	[REDACTED]
Last name	[REDACTED]
Sample type	Blood
Baro	564.9 mmHg
Temp.	37.0 °C
A/F	adult
FIO2	0.210
Na	143.0 mmol/L
Cl	116.9 mmol/L
Ca	Not activated 1070
K	3.86 mmol/L
pH	7.310
PO2	46.0 mmHg
PCO2	21.8 mmHg
SO2	81.2 %
Hct	49.0 %
PCO2t	21.8 mmHg
cHCO3	10.7 mmol/L
BE	-12.8 mmol/L
SO2(c)	75.0 %

Measurement report HOSPITAL DOCENTE AMBATO	
OMNI C	
Date/Time	03.06.2017 23:19
Sample no.	14422
Pat ID	[REDACTED]
First name	[REDACTED]
Last name	[REDACTED]
Sample type	Blood
Baro	566.2 mmHg
Temp.	37.0 °C
A/F	adult
FIO2	0.210
Na	149.6 mmol/L
Cl	1P Error 1076
Ca	Not activated 1070
K	2.39 mmol/L
pH	7.267
PO2	21.0 mmHg
PCO2	33.6 mmHg
SO2	55.3 %
Hct	19.1 %
PCO2t	33.6 mmHg
cHCO3	15.0 mmol/L
BE	-11.0 mmol/L
SO2(c)	24.8 %

**Fuente:** Espinoza J. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Neonatología. 2017.

## Anexo 6. Reporte de resultado de eco transfontanelar

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "AMBATO"  
DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES  
SERVICIO DE RADIOLOGÍA

ESTUDIO ECOGRAFICO

PACIENTE: TENELEMA RN  
FECHA: 19 DE MAYO DEL 2017  
EDAD: 11 DIAS  
ESTUDIO: ECOGRAFIA TRANSFOTANELAR

INFORME

ECO TRANSFONTANELAR:

No se demuestran alteraciones en las estructuras encefálicas visibles con este examen.  
No hay dilatación del sistema ventricular o contenido hemorrágico.  
Matriz germinal izquierda y derecha hipocogenico en su aspecto anterior presentándose discreta irregularidad en relación con zona de sangrado  
Cuerpo caloso y tálamos de características normales.  
No se observan sangrado córtico sub corticales  
No se observan colecciones yuxtadurales.  
Índice de Evans de 0.28

IMPRESIÓN RADIOLÓGICA:

Hemorragia de la matriz germinal derecha e izquierda grado I.

Atentamente



Dra. Yadira Villamagua Valdivieso.  
MÉDICO RADIOLOGA

**Fuente:** Dra. Villamagua Y. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Imagenología. 2017.

## Anexo 7. Reporte final Screening metabólico ampliado

### SCREENING METABÓLICO ALTO RIESGO EXPANDIDO

Paciente: [REDACTED] H.C.: 439704

Remite: [REDACTED] Cod.

Institución: HOSPITAL CENTRAL AMBATO

Recepción muestra: 20/MAYO/2017 Reporte final: 06/JUNIO/2017

1. EIM	PARÁMETRO	RESULTADO	VALOR NORMAL
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA	17- $\alpha$ -OH-Progesterona <sup>1</sup>	2.19	Inferior a 15 ng/mL sangre
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO	TSH <sup>1</sup>	1.81	Inferior a 10.0 uUI/mL sangre
ANEMIA HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (CLASE 1,2,3,4)	G-6-PDH <sup>1</sup>	3.9	Superior a 2.4 unidades/gHb
GALACTOSEMIA CLÁSICA	Galactosa <sup>1</sup>	1.00	Hasta 9 mg/dL

FIBROSIS QUÍSTICA	Tripsinógeno inmunoreactivo (IRT) <sup>1</sup>	21.14	Inferior a 70.0 ng/mL sangre
FENILCETONURIA	Fenilalanina <sup>1</sup>	0.4	Inferior a 4.1 mg/dL
ENF. DE JARABE DE ARCE	Leucina <sup>1</sup>	6.55	Inferior a 4.5 mg/dL

- ANÁLISIS QUÍMICO DE ORINA

PARÁMETROS	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3
PH	6.0	7.0	6.0
Densidad	1.010	1.015	1.015
C. Cetónicos	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Nitritos	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Glucosa	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
1. Proteínas	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Bilirrubina	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Sangre	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Leucocitos	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Urobilinógeno	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

- PRUEBAS CUALITATIVAS PARA AMINOÁCIDOS EN ORINA

	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3
Alfacetoácidos	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Tirosina y derivados	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Alfacetoácidos aromáticos	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Cistina	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Homocistina	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

- CROMATOGRAFÍA AMINOÁCIDOS EN ORINA (muestras 1,2,3)

AMINOACIDO	RESULTADO	AMINOACIDO	RESULTADO
LEUCINA	TRAZAS	HIDROXIPROLINA	NORMAL
ISOLEUCINA	TRAZAS	GLICINA	NORMAL
FENILALANINA	NORMAL	SERINA	NORMAL
VALINA	TRAZAS	GLUTAMINA	NORMAL
METIONINA	NORMAL	CITRULINA	NORMAL
TRIPTOFANO	NORMAL	HISTIDINA	NORMAL
TIROSINA	NORMAL	ARGININA	NORMAL
PROLINA	NORMAL	LISINA	NORMAL
ALANINA	NORMAL	ORNITINA	NORMAL
TREONINA	NORMAL	CISTINA	NORMAL
AC. GLUTÁMICO	NORMAL	HOMOCISTINA	NORMAL
	NORMAL	CISTATIONINA	NORMAL

(+)LEVE

(++)MODERADO

(+++)SEVERO

<sup>1</sup> Técnica utilizada para el análisis: INMUNOFLUORESCENCIA-DELFA-VICTOR 2D

<sup>2</sup> Técnica utilizada para el análisis: CROMATOGRAFIA ASCENDENTE DE CAPA FINA

- PRUEBAS CUALITATIVAS PARA CARBOHIDRATOS EN ORINA:

	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 3	VALOR REFERENCIA
LACTOSA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	< 100 mg/dL
GLUCOSA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	< 40 mg/dL
GALACTOSA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	< 100 mg/dL
FRUCTOSA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO - TRAZAS

(+)LEVE    (++)MODERADO    (+++)SEVERO

- CROMATOGRAFIA AMINOÁCIDOS EN PLASMA<sup>2</sup>:

AMINOACIDOS	RESULTADO	RESULTADO (mg/dL)	CONC. ESTANDAR (mg/dL)	VALORES NORMALES (mg/dL)
LEUCINA	(++)	_mayor a 2	6.55	0.97-1.75
ISOLEUCINA	(++)	mayor a 1	3.14	0.59-0.95
FENILALANINA	NORMAL	<1	3.30	0.60-1.10
VALINA	(++)	Mayor a 3	9.36	1.70-2.84
METIONINA	NORMAL	<1	1.49	0.18-0.44
TRIPTOFANO	NORMAL	<2		0.90-1.37
TIROSINA	NORMAL	<2	0.91	1.00-1.95
PROLINA	NORMAL	<4	9.2	1.60-3.02

ALANINA	NORMAL	<4	14.25	1.80-3.10
HIDROXIPROLINA	NORMAL			
GLICINA	NORMAL	<2	7.50	1.00-1.50
SERINA	NORMAL	<2	5.46	1.00-1.40
GLUTAMINA	NORMAL	<8		0.80-6.83
CITRULINA	NORMAL	No detectable		<0.0006
HISTIDINA	NORMAL	<2	6.28	0.82-1.14
ARGININA	NORMAL	<2	8.42	0.61-1.10
LISINA	NORMAL	<2	10.95	1.00-1.98
ACIDO GLUTAMICO	NORMAL	<5	1.47	0.30-3.70

NORMAL (+)LEVE (++)MODERADO (++++)SEVERO

<sup>1</sup> Técnica utilizada para el análisis: INMUNOFUORESCENCIA-DELFA-VICTOR 2D

<sup>2</sup> Técnica utilizada para el análisis: CROMATOGRAFIA ASCENDENTE DE CAPA FINA

### **PERFIL TANDEM – VALORACIÓN CUALITATIVA\***

#### **1. PESQUISA DE DESÓRDENES DE ÁCIDOS ORGÁNICOS**

**MÉTODO:** Valoración de acilcarnitinas por Espectrometría de Masas en Tandem

**MUESTRA:** Sangre en papel filtro

#### **ACIDEMIAS INVESTIGADAS:**

Metilmalónica (MMA), Propiónica (PA), Isovalérica (IVA), Glutárica Tipo I (GA\_I), Deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD), Deficiencia de: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa (HMG-Coa-liasa), 3-metilcrotonil-CoA-

carboxilasa (3-MCC,3-metilcrotonilglicinuria), Beta-cetotiolasa (BKT), 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa (2-MBCD), Isobutil-CoA deshidrogenasa (IBCD).

**RESULTADO: NORMAL**

## **2. PESQUISA DE DESÓRDENES DE BETAOXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS**

**MÉTODO:** Valoración de acilcarnitinas por Espectrometría de Masas en Tandem

**MUESTRA:** Sangre en papel filtro

**PARÁMETROS INVESTIGADOS:**

DEFICIENCIA DE: Transportador de carnitina, Carnitina-palmitoiltransferasa Tipos I y II (CPTI / CPTII), Carnitina-acilcarnitina translocasa (CAT), Acil-CoA deshidrogenada de cadena corta (SCAD), Acil-CoA deshidrogenada de cadena media (MCAD), Acil-CoA deshidrogenada de cadena muy larga (VLCAD), 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenada de cadena larga (LCHAD), Proteína trifuncional (TFP) y Deficiencia múltiple de Acil-CoA deshidrogenada (MAD) (Acidemia glutárica Tipo II)

**RESULTADO: NORMAL**

## **3. PESQUISA DE DESÓRDENES DEL CICLO DE LA UREA**

**MÉTODO:** Valoración de aminoácidos por Espectrometría de Masas en Tandem

**MUESTRA:** Sangre en papel filtro

## **DESÓRDENES DEL CICLO DE LA UREA INVESTIGADOS:**

Argininemia, Citrulinemia, Aciduria arginosuccínica, Hiperornitinemias (incluido Síndrome de Hiperamonemia, Hiperornitinemia, Homocitrulinuria y Atrofia girata de retina y corioide.

**RESULTADO: NORMAL**

## **4. PESQUISA DE AMINOACIDOPATÍAS**

**METODO:** Valoración de aminoácidos por Espectrometría de Masas en Tandem

**MUESTRA:** Sangre en papel filtro

## **AMINOACIDOPATÍAS INVESTIGADAS:**

Homocistinuria y otras Hipermetioninemias, Enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD), Fenilcetonuria (PKU) y otras Hiperfenilalaninemias, Tirosinemias, incluida Tirosinemia Transitoria de Recién Nacido y Tirosinemias hereditarias tipo I, II y III.

**RESULTADO: SIGNIFICATIVO AUMENTO DE LEUCINA E ISOLEUCINA. MODERADO AUMENTO DE VALINA**

<b>AMINOACIDO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>VALOR REFERENCIA</b>
FENILALANINA	0.4	Hasta 2.2 mg/dL
TIROSINA	0.5	Hasta 5.1 mg/dL
RELACION MOLAR FENILALANINA/TIROSINA	1.94	0.25 a 2.00

**OBSERVACIONES:**

Se observó un aumento significativo de las concentraciones de los aminoácidos LEUCINA e ISOLEUCINA y moderado de VALINA. El perfil de aminoácidos es compatible con la enfermedad jarabe de arce (MSUD). Se sugiere realizar la dosificación separada de los aminoácidos leucina, isoleucina, aloisoleucina y valina.