

# Orina Con Olor a Jarabe De Arce: Mecanismo, Tratamiento y Desafíos de Diagnósticos En Honduras

## Maple Syrup Odor Urine Disease: Mechanism, Treatment And Diagnostic Challenges In Honduras

Estephanie Alejandra Galindo Munguía<sup>1</sup> Anamaría Molina Moncada<sup>2</sup>  
Clarita Issamar Medina Vásquez<sup>3</sup> Paola Sophia Bonilla Medina<sup>4</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) o leucinosis es un error innato del metabolismo causado por elevaciones de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en el plasma,  $\alpha$ -cetoácidos en la orina y producción del marcador de enfermedad patognomónica, aloisoleucina. El trastorno varía en gravedad y el espectro clínico es bastante amplio con cinco variantes reconocidas; los resultados clínicos son generalmente buenos en neonatos cuando el tratamiento se inicia de manera oportuna, ya que el objetivo del tratamiento en los pacientes diagnosticados con MSUD es la rápida normalización de los niveles de AACR.

**Material y Métodos:** Consiste en una revisión bibliográfica de fuentes y bases de datos como: Pubmed, ScienceDirect, HINARI y Google académico, se seleccionaron 45 artículos publicados desde 2012 al 2020 sobre este tema y se definieron criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** Se realizó una revisión de la literatura acerca de la enfermedad, resaltando los mecanismos fisiopatológicos, la detección por diferentes pruebas de laboratorio, así como las estrategias de manejo, alcanzando en muchos casos, una sobrevida a largo plazo sin mayores secuelas neurológicas.

**Conclusión:** En Honduras no contamos con métodos de diagnóstico temprano de MSUD, pero en el mercado hay fórmulas especiales para la dieta específica necesaria para estos neonatos; siendo ambos elementos fundamentales para su manejo, que permitieran un tratamiento agresivo y temprano para revertir las descompensaciones metabólicas agudas y una alimentación especializada para conservar un crecimiento y desarrollo normal.

### Palabras clave:

Aminoácidos de Cadena Ramificada; Acidemia propiónica; Enfermedad de la Orina de Jarabe de Arce.

### Keywords:

Branched-chain amino acids; Propionic acidemia; Maple Syrup Urine Disease.

### INTRODUCCIÓN

El presente artículo busca hacer una revisión exhaustiva de la literatura acerca de la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD por sus siglas en inglés) o leucinosis, incluyendo los mecanismos fisiopatológicos, la realización del diagnóstico por diferentes pruebas

### ABSTRACT

Maple syrup urine disease (MSUD) or leucinosis is an inborn error of metabolism caused by elevations of branched-chain amino acids (BCAAs) in plasma,  $\alpha$ -keto acids in urine, and disease marker production. pathognomonic, aloisoleucine. The disorder varies in severity and the clinical spectrum is quite broad with five recognized variants; clinical outcomes are generally good in neonates when treatment is initiated promptly, as the goal of treatment in patients diagnosed with MSUD is rapid normalization of AACR levels.

**Material and Methods:** It consists of a bibliographic review of sources and databases such as: Pubmed, ScienceDirect, HINARI and Google academic, 45 articles published from 2012 to 2020 on this topic were selected and inclusion and exclusion criteria were defined.

**Results:** A review of the literature about the disease was carried out, highlighting the pathophysiological mechanisms, detection by different laboratory tests, as well as management strategies, achieving, in many cases, long-term survival without major neurological sequelae.

**Conclusion:** In Honduras we don't have early diagnosis methods for MSUD, but there are special formulas on the market for the specific diet necessary for these neonates; both being fundamental elements for its management, which would allow an aggressive and early treatment to reverse acute metabolic decompensations and a specialized diet to maintain normal growth and development.

de laboratorio y las rutas terapéuticas utilizadas para aumentar la sobrevida de los pacientes, disminuyendo las complicaciones neurológicas graves, todo ello con un manejo interdisciplinario que logre un control metabólico adecuado al pasar los años. La gravedad de la enfermedad varía con manifestaciones clínicas de amplio espectro y existen cinco variantes clínicas reconocidas. Los pacientes

1. Médico General, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH, Tegucigalpa, Honduras. Miembro de la Iniciativa Multidisciplinaria de Investigación y Servicio, IMIS.

2. Estudiante de Medicina 5to año, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH, Tegucigalpa, Honduras. Miembro de la Iniciativa Multidisciplinaria de Investigación y Servicio, IMIS.

3. Médico Interno, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH, Tegucigalpa, Honduras Miembro de la Iniciativa Multidisciplinaria de Investigación y Servicio, IMIS.

4. Endocrinóloga Pediatra Hospital del Valle y Hospital Mario Catarino Rivas -Hondura

### Correspondencia a:

Alejandra Galindo Munguía

### E-Mail:

alegalindo.munguia@gmail.com

### Telefono/Celular:

+504 32147797

### Recibido:

4 de Noviembre de 2022

### Aceptado:

18 de Octubre 2023

scientifica.umsa.bo

### Fuentes de Financiamiento

Autofinanciado

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

que inician el tratamiento inmediatamente; antes o después de la aparición de los síntomas pueden tener un buen pronóstico, sin embargo, la MSUD clásica puede convertirse en una cetoacidosis más frecuente causada por una infección, la vacunación, el estrés o el ayuno prolongado. Por ello es tan importante el diagnóstico de manera oportuna y un manejo terapéutico adecuado al paciente.

## METODOLOGÍA

La información obtenida para la elaboración de este artículo provino de las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, HINARI, Google Académico, Scielo y Redalyc, usando los términos: Orina Olor a Jarabe de Arce, MSUD, leucinosis, acidemia propiónica y epidemiología; con los cuales se procesaron 45 artículos, delimitándolos según los objetivos específicos preestablecidos de bibliografía requerida, se usaron también términos de búsqueda tales como: clinical manifestations, manifestaciones clínicas, medicina y review. Se empleó como criterios de inclusión a artículos científicos, revisiones bibliográficas y trabajos originales publicados dentro del período de tiempo 2020 que estuvieran en idioma español o inglés y como criterios de exclusión a artículos científicos y libros publicados en el año 2011 o mayor antigüedad.

## DESARROLLO

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease, MSUD, OMIM)<sup>1</sup>, también conocida como cetoaciduria de cadena ramificada o leucinosis es un Error Innato del Metabolismo (EIM)<sup>2,3</sup> de herencia autosómica recesiva causado por la actividad defectuosa del complejo deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada. El complejo AACR cataliza la descarboxilación oxidativa de los cetoácidos de cadena ramificada en el segundo paso de la vía de los aminoácidos de cadena ramificada que incluyen leucina, isoleucina y valina<sup>4,5</sup> que se manifiesta con retraso psicomotor, problemas de alimentación y orina con olor a jarabe de arce<sup>1,6-8</sup>. Si no se trata, la acumulación de sustrato puede conducir a una encefalopatía neonatal aguda grave, rápidamente progresiva y mortal. Esta patología requiere un tratamiento médico multidisciplinario desde la fase aguda y a largo plazo para evitar secuelas severas y la muerte<sup>9</sup>.

### Epidemiología

Esta es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara y se hereda con carácter autosómico recesivo, afecta por igual a ambos sexos. Presenta una prevalencia de 1/185.000 recién nacidos<sup>1</sup>. Afecta a 1 de cada 150.000 recién nacidos en poblaciones exógamas, pero se enriquece dentro de ciertos grupos endogámicos<sup>10</sup>. Se han observado casos más altos en poblaciones con una tasa más alta de consanguinidad y se presenta en todos los grupos étnicos. Es más común en los menonitas en los Estados Unidos<sup>7</sup>, aproximadamente 1 de cada 176 nacimientos<sup>11</sup> y 1/380 personas de origen menonita en los Estados Unidos tiene MSUD, además se presenta con mayor frecuencia en gente con ascendencia franco-canadiense<sup>12,13</sup>.

### Fisiopatología

La fisiopatología en pacientes con MSUD aún no es bien conocida ya que intervienen varios factores como: Los  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada no pueden ser oxidados por el complejo deshidrogenasa (BCKDH) y la tolerancia a la leucina refleja pérdidas de proteínas insensibles y el equilibrio entre la síntesis de proteínas endógenas y la degradación<sup>10</sup>. Al iniciarse una descompensación aumenta el acumulo de estos metabolitos y origina un síndrome de intoxicación, la leucina se comporta como un neurotóxico que produce edema cerebral que es una complicación frecuente y potencialmente letal, simultáneamente se secreta vasopresina que por retención de líquidos contribuye a la hiponatremia secundaria con la consiguiente alteración del agua en el espacio intracelular y mayor vulnerabilidad cerebral. Finalmente, los Alfa-cetoácidos inhiben la entrada del N- acetil glutamato, quien es precursor del ciclo de la urea<sup>7,13</sup>. Los AACR son cetogénicos y glucogénicos, los cuales son liberados ante episodios de catabolismo proteico como por ejemplo el ayuno, el estrés por infecciones, las vacunas y la fiebre, estos

deben considerarse como factores importantes en el debut de la enfermedad y en el posterior control metabólico<sup>1,3</sup>.

## Presentación Clínica

En función de la presentación clínica la tolerancia a proteínas de la dieta, la respuesta a la administración de tiamina y actividad residual enzimática, la enfermedad MSUD se clasifican en cinco fenotipos clínicos distintos de MSUD que incluye clásica, intermedia, intermitente, tiamina-sensible y dihidroilpoil deshidrogenasa (E3) deficiente<sup>1,7,11,14,15,16</sup>.

### Forma clásica o neonatal grave

En la MSUD clásica, la actividad de BCKD es reducida (<2%) o indetectable<sup>5</sup> y exhibe el fenotipo más severo. Se manifiesta entre el 5 y 10 día de vida en un RN, la lactancia materna puede retrasar el comienzo de los síntomas hasta la 2 semana de vida, siendo el primer signo el olor dulzón de la orina<sup>1,2</sup>. Posteriormente aparecen síntomas como succión débil, rechazo de la alimentación, letargia e hipotonía que progresivamente intensifican bradicardia y bradipnea e incluyen convulsiones, distonía y encefalopatía<sup>7,15</sup>. Los pacientes afectados sufren crisis cetoacidóticas recurrentes potencialmente mortales y encefalopatía aguda<sup>17</sup>. Estos síntomas neurológicos tipo intoxicación, junto con la cetosis y la ausencia de acidosis, hiperlactatoacidemia y de hiperamonemia constituyen la forma más frecuente de presentación, aunque también están descritas presentaciones con acidosis, hipoglucemia y/o discreta hiperamonemia<sup>1,2</sup>.

### Forma intermedia

Los síntomas iniciales se manifiestan desde los 5-6 meses de edad hasta los 6-7 años y no suele haber los síntomas de distrés neurológico agudo “tipo intoxicación”. Los pacientes con el tipo intermedio de MSUD suelen mostrar niveles de AACR persistentemente elevados, acompañados de deterioro neurológico<sup>5</sup>. El tipo intermedio (3-8% de la actividad enzimática normal) se manifiesta con retraso mental progresivo y retraso del desarrollo<sup>1,15</sup>. Además, presentan anorexia persistente y vómitos crónicos pueden presentar el olor dulzón característico y son raros los casos que cursan con encefalopatía aguda<sup>2,7</sup>.

### Forma intermitente

Se ha demostrado que la actividad deshidrogenasa de alfa-cetoácido de cadena ramificada (BCKDH) en pacientes con MSUD intermitente es mayor. Generalmente presentan un desarrollo normal y están cognitivamente intactos ya que aparece durante la edad preescolar o la adolescencia en pacientes previamente sanos. Cuando están asintomáticos estos pacientes muestran niveles normales de AACR en suero y orina, debido a esto la MSUD intermitente puede pasar desapercibida en las pruebas de detección de recién nacidos (NBS) y su diagnóstico puede ser aún más difícil debido a niveles aparentemente normales<sup>5</sup>. Los síntomas más importantes son vómitos con el característico olor a jarabe de arce, letargia y deshidratación. Los pacientes con esta forma de la enfermedad tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normal, aunque se han descrito casos con retraso mental leve o fallecimiento durante una crisis de descompensación aguda. Los síntomas pueden ocurrir a cualquier edad, desencadenados por una situación en la que exista catabolismo. La elevación de los aminoácidos VIL en suero se detecta sólo en los períodos de descompensación y consisten en síntomas neurológicos graves, semejantes a los de la forma clásica, estas crisis pueden ser letales<sup>1,2,7,15</sup>.

### Forma sensible a tiamina

Todos los pacientes son tratados con restricción de proteínas y dosis variables de este cofactor enzimático por lo que no hay un criterio uniforme para valorar el grado de dependencia a la tiamina. Se observan las siguientes manifestaciones: problemas de rechazo alimentario, escaso crecimiento, olor a jarabe de arce en la orina y retraso en el desarrollo. Al igual que sucede en la MSUD clásica, las situaciones de estrés fisiológico pueden desembocar en una descompensación aguda con anorexia, náuseas, vómitos, ataxia,

discapacidad cognitiva, trastornos del sueño, alucinaciones, hiperactividad, cambios de humor, distonía aguda/focal y coreoatetosis, si el paciente no se trata este puede progresar a estupor, coma y edema cerebral<sup>1,2,7,15</sup>.

### Forma Dihidrolipoil deshidrogenasa (E3) deficiente

Inicia a partir del segundo mes con un deterioro neurológico progresivo, semejante al de forma inmediata; sin embargo, puede empezar en periodo neonatal. Los pacientes con deficiencia de E3 muestran una disfunción combinada de los tres complejos de deshidrogenasa cetoácida por lo que la actividad de la BCKDC es del 0-25% con respecto a la normal. Entre los 2 y 6 meses se produce una importante acidosis láctica con deterioro neurológico, hipotonía y movimientos anormales<sup>1,2,7,15</sup>.

El déficit de valina, menor de 150 µM/L en suero, ocasiona anorexia, mareos, irritabilidad, llanto persistente, pérdida de peso y disminución de albúmina plasmática. Los síntomas neurológicos como ataxia y dificultad para mantener la concentración en tareas específicas, pueden ser los primeros síntomas de exceso de leucina<sup>2</sup>. (Tabla 1)

nos ayuda a descartar diagnósticos diferenciales<sup>1</sup>. Las concentraciones plasmáticas normales de los aminoácidos ramificados 2-3 horas post ingesta son: leucina 80-200 µmol/L (1,0-2,6 mg/dL), isoleucina 40-90 µmol/L (0,5-1,2 mg/dL) y valina 200-425 µmol/L (2,3-5,0 mg/dL). La determinación de la concentración de los AACR por cromatografía de intercambio iónico o electroforesis de alto voltaje es clave para establecer el diagnóstico<sup>18</sup>.

### Detección y evaluación bioquímica prenatal

El método de diagnóstico preferido es el análisis molecular ya que requiere la medición de la actividad de la enzima BCKAD en células de vellosidades de corion o amniocitos cultivadas mediante análisis mutacional, las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada también se pueden medir en el líquido amniótico. El diagnóstico previo a la implantación requiere la identificación de variantes patógenas familiares<sup>14</sup>.

**Tabla 1. Comparativa de tipos de MSUD**

Tipo de MSUD	Edad de inicio	Genes	Subunidad BCKAD	Características clínicas	Características bioquímicas
Clásico	Neonatal	BCKDHA; BCKDHB; DBT	E1α; E1β; E2	Periodo neonatal: olor a jarabe de arce en el cerumen y la orina, irritabilidad, mala alimentación, letargo, apnea intermitente, opistótonos, movimientos en bicicleta. Lactantes y niños pequeños: náuseas, anorexia, distonía, ataxia. Mayores: deterioro cognitivo, hiperactividad, alteraciones del sueño, alucinaciones, distonía focal, coreoatetosis, ataxia	AACR elevados y aloisoleucina en plasma; cetoácidos de cadena ramificada elevados en la orina
Intermedio	Variable	BCKDHA; BCKDHB; DBT	E1α; E1β; E2	Periodo neonatal: olor a jarabe de arce en el cerumen y la orina. Mayores: problemas de alimentación, crecimiento deficiente, retraso en el desarrollo	Similar pero menos grave que la forma clásica
Intermitente	Variable	BCKDHA; BCKDHB; DBT	E1α; E1β; E2	Crecimiento normal y desarrollo neurológico. En situaciones de estrés, puede presentarse con encefalopatía	AACR normales cuando está bien; similar a la forma clásica durante la enfermedad
Respuesta a tiamina	Variable	DBT	E2	Similar a la forma intermedia	Mejora de la tolerancia a la leucina y los niveles de AACR cuando se toma un suplemento de tiamina
E3-deficiente	Variable	DLD	E3	Fenotipo neurológico de inicio temprano: hipotonía, retraso en el desarrollo, emesis, hepatomegalia, letargo, convulsiones, espasticidad, síndrome de Leigh, retraso del crecimiento. Fenotipo hepático: náuseas, emesis, hepatomegalia, encefalopatía hepática	AACR elevados, aloisoleucina, lactato, piruvato y alanina en plasma; niveles elevados de cetoácidos de cadena ramificada y α-cetoglutarato en la orina+A3A2:F6A1:F6E2B3:F6A2:F6

**Fuente:** Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management [Tabla]. *Internet:Appl Clin Genet.* 2017;10:57–66. Tabla Comparativa.

### Diagnóstico

El método más conveniente es análisis de AACR en sangre y el análisis de ácido orgánico en orina es útil para el diagnóstico diferencial de otras acidurias orgánicas.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico precoz de MSUD es fundamental para conducir un adecuado tratamiento y evitar las severas secuelas neurológicas permanentes asociadas a la acumulación de estos aminoácidos en el sistema nervioso central y la muerte temprana<sup>12,13</sup>. El examen diagnóstico más importante para MSUD es la medición sérica de las concentraciones de aminoácidos de cadena ramificada y aloisoleucina ya que estos se hallan elevados en todos los fluidos corporales (sangre, LCR, orina). Es importante mencionar que la elevación de aloisoleucina nos ayuda a establecer el diagnóstico y además

### Detección y evaluación bioquímica del recién nacido

Se recomienda realizar exámenes de rutina para el recién nacido para MSUD dentro de las 24 a 48 horas posteriores al nacimiento, esto se realiza con espectrometría de masas en tándem de perfiles de aminoácidos (MS / MS). El proceso examina la proporción de Fisher y las concentraciones de leucina-isoleucina como medida estándar. La espectrometría de masas en tándem detecta fácilmente la MSUD clásica, sin embargo, es posible que no detecte formas más leves de MSUD debido a niveles normales de leucina. MS / MS no posee la capacidad de distinguir aminoácidos con la misma masa, como hidroxiprolina, leucina, isoleucina y aloisoleucina<sup>2</sup>.

## Prueba molecular:

Las pruebas moleculares están disponibles para tres variantes de genes patógenos bialélicos:

-Gen BCKDHA: codifica la subunidad E1-alfa del complejo enzimático BCKAD (MSUD Tipo 1A).

-Gen BCKDHB: codifica la subunidad E1-beta del complejo enzimático BCKAD (MSUD Tipo 1B).

-Gen DBT: codifica la subunidad E2 del complejo enzimático BCKAD (MSUD Tipo 2).

Las pruebas genéticas permiten comprender mejor el pronóstico y el asesoramiento genético de la familia. Además, permite una evaluación precisa de la subunidad de BCKAD deficiente, esto ayuda a determinar las terapias individualizadas. Hay más de 190 variaciones patógenas en las subunidades enzimáticas de BCKAD, todas las variantes detectadas son homocigotas o heterocigotas compuestas<sup>14</sup>.

## Exámenes neurorradiológicos:

El ultrasonido es una modalidad de imagen de primera línea fiable que se puede realizar a la cabecera del paciente para la detección temprana de quistes, calcificaciones, anomalías cerebrales estructurales y edema generalizado o alteración de la ecogenicidad de la sustancia blanca que pueden ser sugestivas de trastornos metabólicos, pero la Resonancia Magnética (RM) sigue siendo el de elección para IEM neonatal<sup>12</sup>. También la espectroscopia por RM se ha mostrado útil para detectar descompensaciones metabólicas agudas<sup>1,7</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Es esencial excluir otras entidades clínicamente distintas que también pueden manifestarse como encefalopatía neonatal, éstos incluyen: hipoglucemia, estado epiléptico, meningitis, encefalitis, kernicterus, asfixia de nacimiento, defectos del ciclo de la urea, acidopatías orgánicas como acidemia propiónica y acidemia metilmalónica, deficiencia de HMG-Coa liasa, deficiencia de beta-cetotiolasa e hiperglicinemia no cetósica. La sotolona, que se encuentra en el fenogreco y el apio, es responsable del característico olor a jarabe de arce en el cerumen y las secreciones corporales, la ingestión excesiva de fenogreco durante el embarazo puede resultar en un diagnóstico falso de MSUD. En el entorno de las UCIN el uso de benjuí tóxico también puede desprender un olor dulce<sup>14</sup>.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento en los pacientes diagnosticados con MSUD es la rápida normalización de los niveles de AACR, especialmente de la leucina por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico<sup>1</sup>. Dado que la mayoría de casos son diagnosticados por un cuadro neurológico grave con descompensación metabólica (neonatal clásica, la forma más común de presentación), es urgente el tratamiento de la enfermedad en esta fase aguda<sup>18</sup>.

Se realiza un estrecho seguimiento de las cantidades de AACR presentes en la dieta mediante valores de laboratorio bioquímicos y el crecimiento durante la infancia, la niñez y la edad adulta. La **Tabla 2** nos proporciona información para el tratamiento a largo plazo que requiere una cuidadosa manipulación de las calorías, la restricción de los AACR en la dieta y la suplementación con una mezcla de aminoácidos sin AACR, la **Tabla 3** proporciona otros nutrientes para la síntesis de proteínas<sup>16</sup>.

**Tabla 3. Alimentos médicos seleccionados**

Complejo Junior MSUD a, c	MSD esencial complejo a, c	Niño mayor / adulto b
Complejo Junior MSUD c	MSD esencial complejo c	Mezcla compleja de aminoácidos MSD c
Ketonex-1 d	Ketonex-2 d	Camino Pro MSUD Drink f
Ketonex-2 d	MSUD Lophlex LQ c	MSUD Maximaid c
BCAD-1 e	BCAD-2 e	MSUD máximo c
BCAD-2 e		Milupa MSUD 2 c
MSUD Early Years c		

*Fuente: Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management [Tabla]. Internet:Appl Clin Genet. 2017;10:57-66. Tabla Comparativa.*

En el tratamiento es muy importante diferenciar la fase en la que se encuentra el paciente (fase aguda o fase de mantenimiento).

a.-Fase aguda: El inicio del tratamiento debe ser urgente porque puede producir daño neurológico o muerte, sus principales objetivos son reducir las altas concentraciones de AACR, disminuir el catabolismo e incrementar el anabolismo, junto a un apoyo nutricional adecuado. Debido a que los AACR tienen un aclaramiento renal bajo se deben utilizar técnicas extracorpóreas

**Tabla 2. Ingesta diaria recomendada de nutrientes de AACR, PRO, energía y líquidos para personas no sintomáticas con MSUD**

Años	Nutritivo					
	LEU (mg / kg)	ILE (mg / kg)	VAL (mg / kg)	Proteína (g / kg)	Energía (kcal / kg)	Líquido (mL / kg)
0 a 6 meses	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7-12 meses	40-75	30-70	30-80	2,5-3,0	80-135	125-145
1-3 años	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 años	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115
9 a 13 años	30-60	20-30	25-40	1.2-1.8	40-90	70-90
14-18 años	15-50	oct-30	15-30	1.2-1.8	35-70	40-60
19 años + Hombres y mujeres no embarazadas y no lactantes.	15-50	oct-30	15-30	1.1-1.7	35-45	40-50

*Fuente: Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management [Tabla]. Internet:Appl Clin Genet. 2017;10:57-66. Tabla Comparativa.*

para su eliminación como la exanguinotransfusión, la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y la hemodiafiltración<sup>7</sup>. La segunda alternativa para eliminar el exceso de AACR plasmático es incorporarlos a la síntesis proteica con medidas que induzcan al anabolismo, como es la nutrición parenteral y/o enteral con sonda nasogástrica continua<sup>1</sup>.

#### Entonces el tratamiento consiste en:

**Ingestión de proteínas:** Eliminar de la dieta todo aporte de proteínas durante un máximo 48-72 horas en una crisis metabólica y cuando el amonio se encuentra por arriba de 100  $\mu\text{mol/L}$ . Cuando el paciente se encuentra estable y el amonio es menor de 100  $\mu\text{mol/L}$  la proteína debe introducirse de forma gradual bajo la supervisión de un nutriólogo con experiencia en el manejo metabólico.

**Revertir el catabolismo y promover el anabolismo:** Cualquier paciente con MSUD en crisis metabólica debe recibir un aporte alto de fluidos IV con fines de rehidratación, así como un aporte alto de energía para alcanzar un estado anabólico (120-150 Kcal/kg/día).

Corregir alteraciones del medio interno:

- » Acidosis metabólica/cetosis: Los objetivos son niveles de bicarbonato en suero  $>24$  mEq/L y ausencia de cetonas en orina.
- » Hipoglucemia: Si la glucosa en sangre está por debajo de 50 mg/dL entonces administre un bolo de glucosa IV, esto debe ser seguido por una infusión continua de glucosa IV.
- » Hiperamonemia: El medicamento recomendado es benzoato de sodio con una dosis de 250-500 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis al día. Un paciente con un amonio mayor a 600  $\mu\text{mol/L}$  debe recibir hemodiálisis lo antes posible.
- » Mantener sodio sérico 140-145 mEq/L.
- » Medir los niveles aminoácidos plasmáticos cada 24 horas: Los objetivos para los niveles de aminoácidos ramificados durante una crisis aguda deben ser:
- » Leucina  $<300$   $\mu\text{mol/L}$
- » Isoleucina 100-300  $\mu\text{mol/L}$
- » Valina 200-400  $\mu\text{mol/L}$

**Tratar el factor precipitante:** Es importante identificar y abordar el factor desencadenante de la descompensación metabólica del paciente, ya que el tratamiento del factor estresante facilitará el tratamiento de la descompensación metabólica.

**Suplementación del cofactor:** Algunos pacientes con MSUD responden a la suplementación con tiamina (a largo plazo, no durante un episodio metabólico agudo). Es probable que estos pacientes tengan MSUD intermedia en lugar de clásica con elevaciones persistentes de los metabolitos, pero sin crisis metabólicas importantes<sup>19</sup>.

Para neonatos en fase aguda, el tratamiento se debe iniciar aún sin un diagnóstico confirmatorio:

Primero se suspende la lactancia materna o la fórmula maternizada y se inicia un aporte de calorías (120-150 kcal/kg) vía parenteral y/o enteral según tolerancia y estado general del paciente. Las indicaciones para iniciar una terapia de reemplazo renal, como la diálisis peritoneal o hemodiálisis, dependerá de la experiencia del centro para el inicio de las mismas, siendo que la hemodiafiltración es la ideal ya que nos permite una mejor depuración y mejoría clínica de los pacientes que presentan las siguientes características: la intolerancia a la alimentación por sonda nasogástrica, concentración de

leucina plasmática superior a 2.500-3.000 nmol/L (32-39 mg/dL), síntomas neurológicos graves, edad mayor de 11-15 días de vida; así mismo, debe iniciarse una de estas técnicas si tras 24 horas de nutrición oral/parenteral hay deterioro clínico y/o la concentración de leucina ha descendido menos de 500 nmol/L (6,5 mg/dL), permaneciendo por encima de 1000 nmol/L (13 mg/dL)<sup>20</sup>.

**b.-Fase de mantenimiento:** Donde el objetivo es conseguir un estado nutricional normal con la prevención de deficiencias de macro y micronutrientes, y así, evitar las crisis de descompensación o detectarlas precozmente. El tratamiento consiste en normalizar los niveles de AACR limitando la ingesta de los mismos mientras se provee una nutrición que mantenga el desarrollo y crecimiento. Las fórmulas comerciales disponibles se basan en una dieta libre de AACR que brinden un aporte de 2 a 3 g/Kg/día de equivalente proteico y de 20 a 24 Kcal/oz de aporte calórico<sup>21</sup>.

#### Trasplante de Hígado

En los seres humanos, la actividad de la BCKD es detectable en varios tejidos, incluido el músculo esquelético (60%), el cerebro (10% -20%), el hígado (10% -15%) y el riñón (10%). Se pudo demostrar que el trasplante de hígado en pacientes con MSUD les permite un aporte enzimático suficiente, evitando la acumulación masiva de AACR. El hígado trasplantado está dotado con todas las demás enzimas y la presencia de actividad enzimática suficiente de los receptores de BCKD en los tejidos extrahepáticos<sup>17</sup>, entonces elimina la necesidad de una dieta recetada estrictamente restringida en proteínas y los protege de crisis metabólicas potencialmente mortales. Sin embargo, este tratamiento se asocia con morbilidades predecibles y no revierte las secuelas neurológicas preexistentes<sup>10</sup>.

#### Pronóstico

En el MSUD clásico el inicio clínico sucede, generalmente, en la primera semana después del nacimiento; si no se trata, el coma e incluso la insuficiencia respiratoria pueden ocurrir a la edad de 7 a 10 días. Los pacientes con MSUD intermedia han aumentado notablemente los niveles de AACR y el deterioro neurológico puede presentarse mucho más tarde en la vida<sup>7,15</sup>.

El pronóstico dependerá de varios factores que deben ser evaluados conjuntamente: edad de diagnóstico, concentración de leucina a dicha edad, concentración media de leucina durante los primeros años<sup>7</sup>. A pesar de estos avances en la atención clínica, la dieta de prescripción mantiene las concentraciones promedio de AACR dentro de límites aceptables, pero permite solo 10% del soporte nutricional total de fuentes naturales y no previene las crisis encefalopatías que amenazan la vida<sup>10</sup>.

#### Complicaciones

Cuando no es diagnosticada ni tratada de forma urgente la MSUD puede tener consecuencias graves. Los pacientes que se someten a un plan de tratamiento pueden desarrollar crisis metabólicas agudas que resultan en un aumento repentino de los niveles de aminoácidos de cadena ramificada, esta suele estar indicada por la presencia de síntomas clínicos como fatiga extrema, vómitos, irritabilidad y pérdida del estado de alerta. Pero cuando el paciente permanece sin diagnosticar o sin tratar pueden surgir las siguientes complicaciones: convulsiones, acidosis metabólica, edema cerebral, isquemia cerebrovascular, discapacidades intelectuales, ceguera, espasticidad muscular, daño neurológico irreversible, osteoporosis, pancreatitis aguda, candidiasis esofágica recurrente debido a supresión de células T por leucina plasmática elevada, deficiencia de aminoácidos esenciales que se presenta como anemia, caída del cabello, retraso del crecimiento y acrodermatitis<sup>14</sup>.

#### CONCLUSIONES

Debido a que la MSUD es una acidemia orgánica con una presentación clínica y exámenes de laboratorios inespecíficos debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales de neonatos con encefalopatía o signos clínicos de sepsis, ya que el retraso en el diagnóstico provoca consecuencias

neurológicas irreversibles asociadas a la acumulación de estos aminoácidos (leucina, valina e isoleucina) y aloisoleucina (metabolito de isoleucina) en el sistema nervioso central. El tratamiento en los neonatos debe iniciarse aún sin el diagnóstico confirmatorio para tratar de reducir las secuelas neurológicas graves y el riesgo de muerte.

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce en Honduras revela una condición metabólica poco común pero significativa en la región, la comprensión de esta enfermedad metabólica y su manejo adecuado son esenciales para proporcionar un mejor pronóstico y calidad de vida a los pacientes afectados. Además, la conciencia y la educación sobre esta enfermedad entre los profesionales de la salud y el público en general son fundamentales para garantizar un diagnóstico y tratamiento temprano, y así, mejorar la atención médica de quienes viven con esta condición.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gil Ortega D, Cocho JÁ, Merinero B. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª ed. Majadahonda, Madrid: Ergon. 2018: 85-94.
2. Licon Rivera TS, Banegas Pineda, Linda Yajeira. Enfermedad de Orina Olor a Jarabe de Arce: presentación de caso clínico. *Acta Pediátrica Hondureña*. 2015;6(1):423-9. Disponible en: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol6/pdf/APHVol6-1-2015-9.pdf>
3. Álvarez Montañez AE, Bermejo Padilla SM, Stapper SY. Reporte de caso y revisión de literatura: Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. *Revista Pediátrica*. 2020;53(1):30-5. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/158>
4. Ramírez F, Mato I, Barboza A, Cejas Bestard N. Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(2):178-82. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n2a22.pdf>
5. Pode-Shakked N, Korman SH, Pode-Shakked B, Landau Y, Kneller K, Abraham S, et al. Clues and challenges in the diagnosis of intermittent maple syrup urine disease. *European Journal of Medical Genetics*. 2020;63(6):103901. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721219304677>
6. Harris-Haman P, Brown L, Massey S, Ramamoorthy S. Implicaciones de la enfermedad de la orina con jarabe de arce en recién nacidos. *Enfermería para la salud de la mujer*. 2017;21(3):196-206. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751485117301046>
7. López Serrano MA, Vaca Pazmiño CF. Olor a jarabe de arce: revisión de tres casos clínicos. *Ciencia Digital*. 2018;2(3):280-300. Disponible en: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/view/154>
8. Yıldız Y, Akcan Yıldız L, Dursun A, Tokatlı A, Coşkun T, Tekşam Ö, et al. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1107-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048023/>
9. Páez Rojas PL, Suarez Obando F. URGENCIAS METABÓLICAS Y GENÉTICAS EN LA UNIDAD DE RECIÉN NACIDOS: ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE. *Nutr Hosp*. 2015;32(1):420-5. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112015000700061](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000700061).
10. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020;129(3):193-206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980395/>
11. Ali EZ, Ngu L-H. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;17:22-30. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426918300673>
12. Lanza A, E. Montalván E. Enfermedad de la orina de jarabe de arce: trastornos metabólicos y limitaciones en Honduras. *Revista Médica Hondureña*. 2017;85:35-9. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-1-2-2017-9.pdf>
13. Páez Rojas PL, Suarez Obando F. Urgencias metabólicas y genéticas en la unidad de recién nacidos: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. *Nutr Hosp*. 2015;32(1):420-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262748/> spa
14. Hassan SA, Gupta V. Enfermedad de la orina con jarabe de arce.: Maple Syrup Urine Disease. StatPearls Publishing. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491705/>
15. Han B, Han B, Guo B, Liu Y, Cao Z. Two novel mutations in the BCKDHB gene that cause maple syrup urine disease. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(5):515-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366676/>
16. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Famham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017;10:57-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593394/>
17. Herden U, Grabhorn E, Santer R, Li J, Nadalin S, Rogiers X, et al. Surgical Aspects of Liver Transplantation and Domino Liver Transplantation in Maple Syrup Urine Disease: Analysis of 15 Donor-Recipient Pairs. *Liver Transplantation*. 2019;25(6):889-900. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.25423>
18. Busto Aguiar R, Castellanos Farreras ME, Font Pavón L, Rodríguez E, Rodríguez B. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Caso único en Cuba. *Revista Médica Electrónica*. 2014;36(5):656-64. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v36n5/rme130514.pdf>
19. Van Calcar S. Nutrition Management of Maple Syrup Urine Disease. En: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, editores. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Cham: Springer International Publishing. 2015: 173-83.
20. Gizewska M. Metabolic Intoxication Syndrome in a Newborn: Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University. Switzerland. 2015. 11 p.
21. Valladares-Sánchez P, Castellanos-Coutiño MA, Borbolla-Sala ME, Sierra Sala M. Enfermedad de orina en jarabe de arce clásica: La importancia del examen clínico en trastornos neurometabólicos: La detección precoz y manejo oportuno. Reporte de caso. *Salud en Tabasco*. 2012;18(1):36-41. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48724427006>