



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

---

---

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación

## ***HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"***

### **TESIS**

Que para obtener el título de especialización en:

**Pediatría**

**Presenta:**

**Dr. Eduardo Tomás Alvarado**

Director de Tesis:

**Dra. María Eugenia Vega Ramírez**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**MC. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

---

**MC. SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ  
PROFESOR TÍTULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

---

**DRA. MARIA EUGENIA VEGA RAMÍREZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

---

**DR. EDUARDO TOMÁS ALVARADO  
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

## Contenido

Resumen.....	1
Marco Teórico .....	3
Introducción.....	3
Fisiopatología.....	4
Clasificación Clínica.....	5
Diagnóstico.....	8
Tratamiento.....	10
Justificación.....	12
Planteamiento del Problema.....	13
Pregunta de Investigación.....	13
Hipotesis.....	13
Objetivos.....	14
Objetivo General.....	14
Objetivos Específicos.....	14
Material y Métodos.....	15
Tipo de estudio:.....	15
Universo de Trabajo .....	15
Criterios de selección .....	15
Criterios de Inclusión.....	15
Criterios de No inclusión .....	15
Criterios de Exclusión.....	15
Criterios de Eliminación.....	15
Variables.....	16
Método.....	21
Desarrollo del proyecto.....	21
Tamaño de muestra .....	21
Análisis estadístico.....	21
Consideraciones Éticas.....	21
Recursos y Factibilidad.....	22
Recursos Humanos:.....	22
Recursos Materiales:.....	22

Recursos Económicos:.....	22
Resultados:.....	23
Discusión .....	26
Conclusiones .....	27
ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	29
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	31
Referencias.....	33

## HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Vega Ramírez María Eugenia, Tomás Alvarado Eduardo.

### Resumen.

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, (MSUD por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease), también conocida como cetoaciduria de cadena ramificada o leucinosis, es un trastorno hereditario que se caracteriza por la eliminación a través de los fluidos corporales, de cantidades elevadas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, la orina tiene un olor que recuerda el de jarabe de arce, de donde proviene el nombre. Está ocasiona daño cerebral grave si no se diagnostica precozmente, dejando secuelas neurológicas de carácter permanente.

A nivel mundial la patología se presenta alrededor de un caso por cada 185 000 nacimientos.

El diagnóstico se basa en la determinación de concentraciones plasmáticas elevadas de leucina, isoleucina y valina.

**Objetivo:** Describir los hallazgos clínicos y bioquímicos que se presentan en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”, de enero de 2012 a enero de 2016. Seleccionando pacientes de género femenino y masculino, de edad entre el nacimiento (0 años) hasta los 16 años, con diagnóstico de Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce durante su estancia en el servicio de Medicina Interna Pediátrica. Se realizó una revisión del expediente clínico de los pacientes seleccionados, se recolectaron los datos de hallazgos clínicos y datos bioquímicos correspondientes a los sujetos miembros del estudio y posteriormente se analizaron mediante estadística descriptiva, para posteriormente presentar los resultados obtenidos como tesis de posgrado para obtener el título de especialización en Pediatría Médica.

**Resultados:** Se identificaron 2 pacientes con diagnóstico de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, no se contó con el expediente de uno de los sujetos de estudio, debido a que su fecha de fallecimiento fue hace más de 5 años. Se realizó recolección de datos y análisis encontrando como resultados:

Paciente del género femenino de 32 días de vida extrauterina, sin antecedente de consanguinidad, quien presento como hallazgos clínicos rechazo a la alimentación irritabilidad, letargia, apneas, crisis convulsivas, olor a jarabe de arce en orina, encefalopatía y muerte a los 4 meses de edad. Los hallazgos bioquímicos

detectados fueron niveles séricos elevados de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, así como un pH sanguíneo de 7.35.

El manejo implementado para la paciente fue a base de dieta calculada por el servicio de nutriología con un aporte calórico de 312 calorías (110 calorías/kilogramo/día), aporte de proteínas de 11.7 gr (2.5 gramos/k/día). Ameritando además una sesión de diálisis peritoneal, así como sesión de hemodiálisis.

De acuerdo a los hallazgos clínicos y curso de la enfermedad del paciente miembro de nuestra investigación, se clasificó como forma clásica o neonatal grave

**Conclusión:** La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce es un error innato del metabolismo, que de no ser diagnosticada y tratada de forma oportuna, llevará a la aparición de secuelas neurológicas permanentes y en algunos casos a la muerte. En nuestro país el diagnóstico se realiza de manera postsintomática. Los síntomas identificados en nuestro estudio coinciden con los reportados en la literatura.

Ante la sospecha de esta enfermedad debe solicitarse determinación de aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina).

La presencia de complicaciones en la enfermedad de orina con olor a jarbe de arce es precoz, antecediendo incluso a signos o síntomas que pueden orientarnos al diagnóstico. El retraso en el diagnóstico, y como consecuencia la demora en el tratamiento trae como consecuencia un aumento en las alteraciones neurológicas e incluso puede llevar a la muerte a nuestro paciente en poco tiempo.

**Palabras clave:** enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, MSUD, aminoácidos ramificados, leucina, isoleucina, valina, cetoácidos, errores innatos del metabolismo, aminoacidopatía.

## Marco Teórico

### Introducción.

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades genéticas, cuya consecuencia primordial es la afección neurológica permanente con retraso mental y muerte temprana.<sup>1</sup>

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, (MSUD por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease), también conocida como cetoaciduria de cadena ramificada o leucinosi<sup>1</sup>, es un trastorno hereditario que se caracteriza por la eliminación a través de los fluidos corporales, de cantidades elevadas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, la orina tiene un olor que recuerda el de jarabe de arce, de donde proviene el nombre.<sup>1</sup>

Fue reportada por primera vez en 1954 por Menkes quien detectó tres casos en una familia y la describió como una “enfermedad neurodegenerativa” de inicio neonatal y con desenlace letal hacia el tercer mes de vida; los afectados presentaban un olor particular en la orina, semejante al jarabe de arce usado como alimento.

La MSUD es reconocida como una enfermedad hereditaria autosómica recesiva de distribución multiétnica. A nivel mundial la patología se presenta alrededor de un caso por cada 185 000 nacimientos.<sup>2 3</sup> En Argentina la incidencia es de 1 caso por cada 250 000 recién nacidos; en la población anglosajona de 1 caso por cada 290 000 nacimientos. Hay comunidades con mayor incidencia de MSUD, dentro de ellas la menonita norteamericana con cifras de hasta 1 por cada 200 recién nacidos<sup>4</sup>, así como la población Amish de Pensilvania donde la prevalencia es de 1 por cada 176 recién nacidos, siendo mayor en poblaciones con alta tasa de consanguineidad.

En México los estudios realizados se han enfocado en determinar la mortalidad y la presencia de retraso psicomotor, sin contar con un consenso sobre la incidencia real de la enfermedad en nuestro país.

No se cuenta con estudios dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social que determinen la incidencia de este padecimiento en la población derechohabiente del instituto o bien en la consulta externa del servicio de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional “La Raza”.



## Fisiopatología.

La leucina, isoleucina y valina son aminoácidos de cadena ramificada; sus funciones biológicas comprenden la síntesis proteica, la de ácidos grasos y colesterol, la restauración del balance nitrogenado y un freno del catabolismo que se observa en condiciones como sepsis y politraumatismo que se degradan por vías metabólicas comunes. En el paso inicial, a través de la transaminación reversible, se da lugar a los correspondientes  $\alpha$ -cetoácidos de cada aminoácido:  $\alpha$ -ceto-isocaproico,  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -metilvalérico y  $\alpha$ -ceto-isovalérico. El segundo paso es la descarboxilación oxidativa irreversible, reacción catalizada por un complejo multienzimático conocido como BCKD (branched chain keto acid dehydrogenase o BCKA-Deshidrogenasas), resultando de esta reacción el isovaleril-CoA,  $\alpha$ -metilbutiril-CoA y el isobutiril-CoA. Tras una tercera etapa común de deshidrogenación, las vías metabólicas de cada aminoácido divergen.<sup>5</sup>

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.

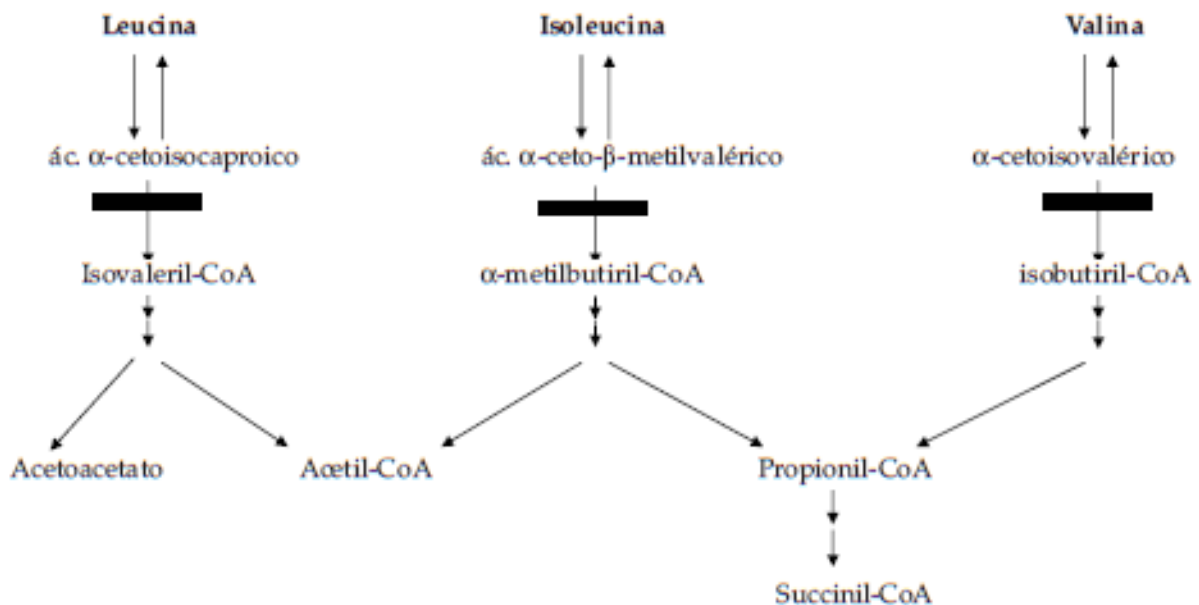


Figura 1. Vía metabólica de los aminoácidos ramificados. Adaptado de: "Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de arce. España: 109-129."

En la enfermedad de jarabe de arce existe una actividad deficiente de BCKD, este complejo enzimático de deshidrogenasas tiene 3 componentes catalíticos diferentes: E1 o descarboxilasa, dependiente de tiamina, que consta de dos subunidades, E1 $\alpha$  y E1 $\beta$ ; E2 o dihidrolipoil transacilasa; E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa, y dos enzimas asociadas reguladoras, BCKD fosfatasa y BCKD quinasa. Dicho defecto es provocado por mutaciones que afectan a los genes que codifican este complejo enzimático, situadas en los cromosomas 19, 6, 1 y 7, en las regiones 19qB1, 6p21-22, 1p31 y 7 q31-q32. Estas alteraciones provocan la acumulación en el organismo de moléculas tóxicas, principalmente leucina y su cetoácido, el  $\alpha$ -ceto-isocaproico, que parecen ser los más tóxicos. Las altas concentraciones de estas sustancias interfieren con el funcionamiento de las células cerebrales, sobre todo neuronas y astrocitos, ocasionando daño cerebral. El metabolito más neurotóxico es el ácido  $\alpha$ -cetoisocaproico, derivado de la leucina, el cual está asociado a apoptosis de células gliales y neuronales.<sup>3</sup> Además, las altas concentraciones de leucina disminuyen los mecanismos fisiológicos de regulación del volumen celular mediante dos mecanismos: captación de aminoácidos osmóticamente activos e interrupción de la síntesis de proteínas por un transporte alterado de L-aminoácidos neutros, produciéndose edema cerebral. A esto se añade la hiponatremia inducida por alteraciones en la homeostasis hidroelectrolítica controlada por hormonas como la natriurética o la vasopresina. Durante el curso de la enfermedad los síntomas principales suelen ser rechazo a la alimentación, crisis convulsivas, irritabilidad, así como el característico olor a jarabe de arce en la orina.<sup>6</sup>

Debido a la heterogeneidad de las mutaciones, la expresión de la enfermedad es variable y existen varias formas de presentación.

#### Clasificación Clínica.

La clasificación clínica actual de la MSUD divide la enfermedad en:

1. Forma clásica o Neonatal grave: se presenta dentro de las primeras 2 semanas de vida, se ha reportado una prevalencia de 1 – 9/ 100 000, cursando asintomáticos al nacimiento y presenta los síntomas dependiendo de la deficiencia de BCKD y no de la cantidad de proteínas ingeridas. El estrés del parto y el ayuno durante las primeras horas de vida puede provocar un progresivo aumento de la leucina.<sup>5</sup> La lactancia materna puede retrasar el comienzo de los síntomas, siendo el primer signo el característico olor dulce de la orina, reportándose hasta en 85% de los pacientes durante la primera semana de vida, posteriormente aparecen signos y síntomas como succión débil, rechazo a la alimentación, letargia, hipotonía, bradicardia y bradipnea que se intensifican progresivamente. Puede haber hipotonía del tronco con hipertonia de extremidades, movimientos de boxeo o pedaleo, e incluso postura en opistótonos. Estos síntomas junto con la cetosis, la ausencia de acidosis, así como valores

normales de lactato y amonio constituyen la forma más frecuente de presentación. El cuadro clínico progresa a coma y muerte si no se inicia el tratamiento. En el curso evolutivo de la enfermedad pueden surgir complicaciones como el edema cerebral ya citado, hipertensión intracraneal, pancreatitis, trastornos oculares (desepitelización corneal) o dermatológicos (dermatitis eruptivas no sensibles a corticoides tópicos).<sup>5</sup> Las concentraciones de leucina suelen ser superiores a 2 000  $\mu\text{mol/L}$ , la actividad de la BCKD es de 0-2% con respecto a la normal.

2. Forma intermedia: Los síntomas iniciales ocurren desde los 5-6 meses de edad hasta los 6-7 años, y consisten en síntomas neurológicos progresivos: retraso psicomotor, convulsiones y ataxia, su prevalencia reportada es de 1 – 9/ 100 000. Otros síntomas incluyen oftalmoplejia, anorexia y vómitos crónicos. Las concentraciones sanguíneas de aminoácidos de cadena ramificada y cetoácidos están elevadas pero con menor intensidad que en la forma clásica. La concentración de leucina suele oscilar entre 400 – 2 000  $\mu\text{mol/L}$ . La actividad de la BCKD oscila entre 3 y 20-30% con respecto a la actividad normal.
3. Forma intermitente: los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normal, los síntomas pueden ser desencadenados a cualquier edad y por lo regular ocurren en situaciones de catabolismo, como cirugías o infecciones, desencadenando un cuadro clínico grave, como en la forma clásica, su incidencia es desconocida. Durante los períodos asintomáticos las concentraciones de aminoácidos ramificados son normales, aumentando considerablemente en las crisis. La actividad de la BCKD varía entre el 5 y 20% con respecto a la normal.
4. Forma sensible a tiamina: se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades tratados con restricción de proteínas y dosis variables de tiamina, dicha vitamina es el cofactor del complejo enzimático de la deshidrogenasa de  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada, no se cuenta con estudios para determinar su incidencia real. En general la sintomatología es semejante a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda y predominando el retraso psicomotor. Las concentraciones de aminoácidos y cetoácidos están cinco veces por encima de su valor normal, y descienden rápidamente tras dosis de tiamina de entre 10 y 1.000 mg/día. La actividad de la BCKD es del 2-40% con respecto a la actividad normal.
5. Deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E3): Forma muy rara de la enfermedad que puede empezar en el período neonatal aunque más frecuentemente se inicia a partir del segundo mes con un deterioro neurológico progresivo, semejante al de la forma intermedia. El componente E3 del complejo BCKD es común para otros complejos enzimáticos como piruvato deshidrogenasa y  $\alpha$ -cetogluturato deshidrogenasa por lo que los pacientes con esta deficiencia tienen, presentan una acidosis láctica y  $\alpha$ -cetoglutárica, mostrando concentraciones elevadas de ácido láctico,

pirúvico,  $\alpha$ -cetoglutárico,  $\alpha$ -hidroxivalérico y  $\alpha$ -hidroxiglutárico. La actividad de la BCKD es del 0-25% con respecto a la normal.

6. Formas no clasificables: existen variedades en donde la presentación clínica, las concentraciones sanguíneas de aminoácidos o los niveles de los complejos enzimáticos difieren a las formas descritas. Probablemente corresponden a nuevas mutaciones por lo que su comportamiento clínico y su pronóstico no están bien establecidos.

La presentación clínica más frecuente es la presentación clásica de aparición neonatal. Dentro de los signos y síntomas principales, el olor característico a jarabe de arce en secreciones como orina o sudor se ha detectado a partir de las 12 horas de vida, pobre alimentación, irritabilidad y cetonuria entre los días 2 y 3 de vida, letargia, apnea y posición de Opistótonos entre los días 4 y 5, y finalmente , coma y falla respiratoria usualmente entre los días 7 y 8 de vida. Los pacientes con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce pueden presentar complicaciones, ya sean neurológicas o no neurológicas, durante el desarrollo de la enfermedad o durante su estancia intrahospitalaria, entre las más frecuentes se encuentran las infecciones, requiriendo la administración de antibióticos vía intravenosa.<sup>7</sup>

## Diagnóstico.

El diagnóstico de la Enfermedad de Orina con Olor a Jarabe de Arce se realiza con la sospecha clínica de la entidad y la elevación de aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina) en cromatografía de aminoácidos en plasma y orina. Una vez obtenido el resultado anormal de cromatografía de aminoácidos, se debe confirmar la enfermedad a través de cuantificación de aminoácidos por Cromatografía de líquidos de alta resolución en fase reversa (HPLC/CLAR) o bien por espectrometría de masas en tándem (MS/MS), recursos no disponibles actualmente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

En la población mexicana el diagnóstico de la enfermedad metabólica se realiza en forma tardía, el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación del diagnóstico, se ha determinado en una media de 240 días, esto debido a que el tamiz neonatal obligatorio no incluye a la Enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Arce, lo que hace solamente accesible al tamiz neonatal ampliado a grupos específicos de pacientes o bien a instituciones privadas con acceso a MS/MS.<sup>8 9</sup>

El pronóstico de esta entidad clínica ha mejorado en los últimos años con la implementación de programas de tamizaje universal ampliado a través de metodologías como el tándem, ya que permite su detección y manejo oportuno.<sup>9</sup>

La combinación de niveles normales de amonio, en ausencia de acidosis metabólica (observada en estados iniciales de la enfermedad) en un neonato en coma, o con signos de encefalopatía, deben aumentar la sospecha de la enfermedad. La letargia y la succión pobre son los signos más precoces; a partir del séptimo día de vida se empieza a advertir pérdida de peso y cambios en el tono muscular, siendo el momento en el que también aparece un olor característico en la orina. Si la enfermedad progresa sin tratamiento aparecerán los signos de hipertensión endocraneana, con progresión del deterioro de conciencia hasta llegar al coma y finalmente a la muerte.

Existe la posibilidad de realizar screening neonatal en una muestra de sangre seca en papel, la muestra debe ser tomada después de las 12 horas de vida porque antes los niveles de leucina no son confiables. En nuestro país no se realiza este estudio de forma sistemática en recién nacidos.

Las concentraciones plasmáticas normales de los aminoácidos ramificados, 2-3 horas postingesta 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 enfermedad de jarabe de arce, los niveles de estos aminoácidos se encuentran elevados en todos los fluidos corporales, además de la presencia de aloisoleucina. Los pacientes con esta enfermedad secretan también concentraciones elevadas de los  $\alpha$  -cetoácidos correspondientes a cada aminoácido. La detección de cetoácidos en orina (prueba de dinitrofenilhidrazina) no es exclusiva de MSUD.

La determinación de la concentración de aminoácidos de cadena ramificada por cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o electroforesis de alto voltaje, es clave para establecer el diagnóstico. El cribado neonatal, a través de técnicas analíticas como la cromatografía en capa fina y la espectrometría de masas en tándem (MS-MS), detecta niveles plasmáticos incrementados de leucina, isoleucina y valina. Los estudios enzimáticos y moleculares confirman el diagnóstico.

Los recién nacidos y lactantes con sintomatología neurológica tienen un edema cerebral generalizado. Este hallazgo se visualiza como áreas de hipoatenuación en los estudios de tomografía computarizada (TC) y de hipo/hiperintensidad en imágenes potenciadas en T1/T2 (RM). Estos hallazgos son más evidentes en la sustancia blanca profunda del cerebelo (pedúnculos cerebelosos), vertiente dorsal del tronco del encéfalo, brazo posterior de ambas cápsulas internas, y más raramente en los ganglios basales. Estas localizaciones suelen estar ya mielinizadas al nacimiento, por lo que estas imágenes radiológicas se describen como de desmielinización. Están en relación con las concentraciones plasmáticas de leucina, por lo que desaparecen al normalizar dichas concentraciones y pueden volver a presentarse si se abandona o relaja el tratamiento.

La combinación de edema citotóxico y de edema intersticial producido por la liberación de mediadores inflamatorios, genera edema cerebral, responsable a su vez de abombamiento de fontanelas y de diastasis de suturas.<sup>2</sup>

En España el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado recientemente estudios basando su investigación en detección prenatal en familias con alto riesgo de presentar la enfermedad.

Crisis de descompensación metabólica.

Por diferentes causas (infecciones respiratorias, episodios diarreicos, traumatismos, vacunaciones, etc.) puede haber descompensaciones metabólicas potencialmente graves, las cuales no son detectables con los estudios bioquímicos rutinarios (pH sanguíneo, glucemia, lactato, amonio) y puede no haber cetosis; sólo se alteran precozmente los niveles de aminoácidos ramificados, de cuyas concentraciones sanguíneas no suele disponerse con urgencia y por tanto no pueden ayudar en el manejo inicial de la crisis de descompensación. Debido a esto en los pacientes que padecen algún proceso capaz de desencadenar la descompensación metabólica hay que observar la posible presencia de síntomas inespecíficos como hipotonía/hipertonía, decaimiento alternando con agitación, somnolencia o alteraciones en el lenguaje.

## Tratamiento.

El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de aminoácidos de cadena ramificada, en especial de la leucina, por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico. Es importante el inicio del tratamiento durante la fase aguda para posteriormente establecer un tratamiento de mantenimiento para conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado. El objetivo principal del tratamiento a largo plazo es evitar secuelas y mortalidad.<sup>10</sup>

Los aminoácidos ramificados tienen un aclaramiento renal bajo, por lo que debe utilizarse técnicas extracorpóreas para su eliminación. Se ha utilizado diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración y exanguinotransfusión.<sup>11</sup>

Otra manera de eliminar el exceso de aminoácidos ramificados plasmáticos es incorporarlos a la síntesis proteica con medidas que induzcan al anabolismo, como es la nutrición parenteral y/o enteral con sonda nasogástrica continua. La nutrición parenteral debe hacerse con aportes de glucosa, lípidos y una mezcla de aminoácidos exenta de leucina, isoleucina y valina, la cual no siempre está disponible en los hospitales cuando es urgente su administración. Una estrategia eficaz para iniciar el anabolismo es instaurar una fórmula exenta de aminoácidos ramificados por gastroclisis continua en cuanto se diagnostica al enfermo, aportando 120-130 calorías/kg/día y 1.5 – 2.5 g/kg/día de proteínas. Si en 24 horas no hay mejoría clínica y analítica se debe valorar alguna de las técnicas extracorpóreas de eliminación de metabolitos tóxicos. En cualquier caso, debe continuarse con un aporte energético alto para evitar el catabolismo. El edema cerebral se puede prevenir con aportes de 4-6 mEq/Kg/día de cloruro sódico en la fórmula láctea, además de furosemida (0,5-1 mg/Kg/6 horas), administrando manitol (0,5 g/Kg/dosis intravenoso) si las manifestaciones neurológicas fueran graves.<sup>5</sup> Se deben monitorizar concentraciones de isoleucina y valina para mantenerlas entre 400 y 600  $\mu\text{mol/L}$  y en límites aceptables los cocientes leucina/alanina (valores normales: 0,1-0,5) y leucina/tirosina (valores normales: 0,5-3,5).<sup>5</sup>

La leucina es el aminoácido ramificado más neurotóxico, por lo que será “guía” del tratamiento de la enfermedad, debiéndose mantener su concentración entre 200 y 700  $\mu\text{mol/L}$  (2,6-9,2 mg/dl) (18), y a ser posible entre 300-500  $\mu\text{mol/L}$  (3,9-6,5 mg/dl). Siendo incluso recomendado mantener niveles de leucina menores a 300  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>12</sup>

Se recomienda suplemento de por lo menos 50 mg/día de tiamina para todas las formas de la enfermedad.

El tratamiento de la crisis de descompensación metabólica consiste en la supresión de alimentos proteicos y la administración de polímeros de glucosa para evitar el catabolismo e incorporar los aminoácidos ramificados a la síntesis de proteínas. Si existen vómitos es prioritario la administración intravenosa de glucosa. Es frecuente que tras la mejoría, los descensos de los tres aminoácidos

ramificados no sean sincrónicos, y existan valores muy bajos de isoleucina y/o valina que pueden limitar la síntesis proteica, por lo que hay que monitorizar sus concentraciones y suplementarlas si es necesario. También puede haber hipokaliemia en la fase de recuperación.

Los aminoácidos ramificados se encuentran ampliamente distribuidos en todos los alimentos, siendo la leucina el que se encuentra en mayor proporción (contenido por gramo de proteína: 9-10% en carnes, 10% en leche, 4-5% en verduras, 7% en papas, 8% en pastas y pan, 8% en mantequilla, 4-5% en frutas). En general, la dieta de los pacientes con MSUD consiste en una fórmula hidrolizada completa exenta de aminoácidos ramificados.

Existen dos tipos de fórmulas alimentarias exentas de aminoácidos ramificados. Unas son fórmulas completas con las proteínas hidrolizadas sin dichos aminoácidos, y semejantes a las fórmulas adaptadas con respecto a la composición en hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y minerales. Están destinadas para pacientes desde el nacimiento hasta los 2-3 años. Para niños mayores de esta edad las fórmulas recomendadas están constituidas por una mezcla de aminoácidos sin BCAA, sin lípidos y con bajo aporte de hidratos de carbono; para adolescentes y adultos el tipo de fórmula alimentaria es semejante, pero con mayor concentración de proteínas.

El trasplante hepático de donador fallecido, puede constituir una opción terapéutica, debido a que se restaura la habilidad de metabolizar los aminoácidos relacionados, aunque en el momento actual la experiencia es aún limitada. El trasplante de hígado de donador vivo relacionado continúa siendo una controversia, debido a que en estudios realizados, los donadores pueden presentar, al igual que el paciente, deficiencia enzimática, en especial los padres, al tratarse de una entidad que se transmite de manera autosómica dominante.<sup>13</sup> Los resultados del trasplante son prometedores, en un estudio realizado por Diaz y colaboradores, el seguimiento a 8 pacientes trasplantados, se mostró una disminución en las descompensaciones metabólicas. Y al igual que en otras enfermedades del metabolismo, la terapia génica es una opción futura.<sup>13 14</sup>

En México, a diferencia de los países desarrollados, la Enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Arce, se asocia con una elevada mortalidad y debido a que no existe un registro nacional eficiente de dicha patología, no se visualiza su importancia epidemiológica y por lo tanto no se implementan medidas de Salud Pública, ni se previenen nuevos casos mediante un asesoramiento genético oportuno.



## Justificación.

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease), es un error innato del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, cuya acumulación produce una encefalopatía neonatal grave, que de no ser diagnosticada y tratada de forma oportuna, llevará a la aparición de secuelas neurológicas permanentes y en algunos casos a un desenlace letal.

A nivel mundial no existe consenso sobre la prevalencia de este trastorno al nacimiento pero se estima cercana a 1:100,000 recién nacidos. En México en estudios retrospectivos realizados de 1991 a 2006, se han reportaron 36 casos (16 niñas y 20 niños), de los cuales solamente 3 fueron detectados en los primeros días de vida y solo 2 recibieron un tratamiento oportuno.

La detección precoz, durante las primeras 24 horas de vida o bien durante la primera semana posterior al nacimiento, se convierte en un factor determinante para evitar secuelas neurológicas irreversibles y para reducir la mortalidad. Actualmente se puede alcanzar en muchos casos, una sobrevida a largo plazo sin mayores secuelas neurológicas, todo ello gracias a un manejo interdisciplinario que logre un control metabólico adecuado.

El pronóstico de la enfermedad depende de la edad en que se realiza el diagnóstico ya que el desarrollo neurológico es pobre cuando el diagnóstico se realiza después de los 7 días de vida y malo cuando se realiza después de los 14 días.

Es necesario establecer en México un modelo de atención que facilite la detección presintomática de la enfermedad, el tratamiento temprano y el asesoramiento genético, debido a que en nuestro país no se realiza de manera rutinaria la detección prenatal o postnatal de esta enfermedad.

Los resultados obtenidos ayudarán a conocer las características de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Orina con olor a Jarabe de Arce, en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", así como datos de alarma inicial, la forma de presentación más frecuente, la evolución, el manejo implementado, comparando los resultados con los hallazgos reportados en la literatura, en centros nacionales e internacionales.

## Planteamiento del Problema.

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce es un error innato del metabolismo que provoca secuelas neurológicas permanentes y en algunos casos la muerte. En la mayoría de los casos la sintomatología característica puede presentarse en los primeros días de vida.

Los inconvenientes que implican la poca disponibilidad de pruebas diagnósticas en la mayoría de centros asistenciales hace necesaria la implementación de guías y algoritmos que lleven a una mayor sospecha diagnóstica e inicio de tratamiento de manera oportuna.

## Pregunta de Investigación.

¿Cuáles son los hallazgos clínicos y bioquímicos que se presentan en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en pacientes pediátricos que son atendidos en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”?

## Hipotesis

Al tratarse de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrolectivo no se establece una hipótesis para la realización del mismo.

## Objetivos.

### Objetivo General.

Describir los hallazgos clínicos y bioquímicos que presentan los pacientes pediátricos con Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce.

### Objetivos Específicos.

En pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce:

1. Describir el género en que se presenta con mayor frecuencia la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce
2. Determinar la edad de presentación e inicio de las manifestaciones clínicas
3. Establecer la edad de presentación y hallazgos bioquímicos presentes en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce
4. Describir los estudios de laboratorio (amonio, concentraciones plasmáticas de aminoácidos ramificados), realizados en pacientes con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce
5. Identificar el manejo establecido en pacientes con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce
6. Conocer la mortalidad en el grupo de estudio

## Material y Métodos.

### Tipo de estudio:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo, en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”, en el servicio de Medicina Interna Pediátrica, en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Orina con olor a jarabe de arce.

### Universo de Trabajo

Pacientes pediátricos valorados en el servicio de Medicina Interna Pediátrica, con diagnóstico de Enfermedad de Orina con olor a jarabe de arce.

### Criterios de selección

#### Criterios de Inclusión.

- Pacientes de género femenino y masculino
- Edad desde el nacimiento (0 años) hasta los 16 años
- Diagnóstico de Enfermedad de Orina con olor a jarabe de arce.

#### Criterios de No inclusión

- No aplica

#### Criterios de Exclusión.

- No contar con expediente en el área de archivo del Hospital General del CMN La Raza

#### Criterios de Eliminación.

- No aplica por el tipo de estudio

## Variables

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>UNIDAD DE ANALISIS.</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<b>Edad.</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. <sup>15</sup>	Años, meses y días cumplidos.	Cuantitativo	Meses, años	Continua
<b>Genero.</b>	Condición orgánica definida por las características físicas que diferencian a una especie en hembra y macho dependiendo de sus órganos sexuales y aparato genital. <sup>15</sup>	Género al que pertenece el paciente	Cualitativa	Femenino/Masculino	Nominal
<b>Lugar de nacimiento</b>	El pueblo, ciudad o país, donde nace una persona. <sup>16</sup>	Ciudad de nacimiento del paciente	Cualitativo	Ciudad y Estado	Nominal
<b>Lugar de residencia</b>	Pueblo, ciudad o país, donde vive una persona. <sup>16</sup>	Ciudad en que vive actualmente el paciente	Cualitativo	Ciudad y Estado	Nominal
<b>Peso</b>	Medida de fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. <sup>17</sup>	Kilogramos	Cuantitativo	1,2,3,4... kilogramos	Continua
<b>Talla</b>	Distancia entre el punto más alto de una persona y el suelo. <sup>17</sup>	Centímetros	Cuantitativo	1,2,3,4... centímetros	Discreta
<b>MSUD (Enfermedad de</b>	Trastorno hereditario, que se caracteriza	Presencia o ausencia de MSUD	Cualitativo	SI / NO	Nominal

<b>orina con olor a jarabe de arce)</b>	por la eliminación de cantidades elevadas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina a través de fluidos corporales. <sup>1</sup>				
<b>Olor a jarabe de arce en fluidos corporales</b>	Olor característico, que recuerda el de jarabe de arce, que se produce por eliminación a través de los fluidos corporales, de cantidades elevadas de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina. <sup>1</sup>	Presencia/Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Consanguinidad</b>	Relación de sangre entre dos personas: los parientes consanguíneos son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común. <sup>18</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Rechazo a la alimentación</b>	Reacción de oposición al alimento, de rechazo a las circunstancias en que le es ofrecida la comida. <sup>19</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal

<b>Vómito</b>	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca. <sup>19</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Irritabilidad</b>	Propiedad que posee una célula o un organismo e reaccionar ante los estímulos. Alteración de conducta caracterizada por sensibilidad acentuada hacia estímulos externos. <sup>20</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Cetonuria</b>	Tasa de cuerpos cetónicos en la orina. <sup>21</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Hepatomegalia</b>	Aumento patológico del tamaño del hígado. Tamaño del hígado delimitado debajo de la arcada costal en la línea medio clavicular, sobrepasando 3.5 cm en neonatos y 2cm en niños. <sup>21</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Esplenomegalia</b>	Aumento patológico del tamaño del bazo. Tamaño del bazo delimitado 2cm o más debajo del reborde	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal

	costal izquierdo y de consistencia dura. <sup>21</sup>				
<b>Adenomegalias</b>	Aumento del tamaño ganglionar más de 1.5cm. <sup>21</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Crisis convulsivas</b>	Actividad eléctrica anormal del cerebro, que provoca contracciones musculares involuntarias. <sup>22</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Coma</b>	Estado de inconsciencia profunda, en el cual no existe respuesta a estímulos. <sup>23</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Muerte</b>	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida. <sup>24</sup>	Presencia /Ausencia	Cualitativa	SI / NO	Nominal
<b>Amonio</b>	Catión poliatómico cargado positivamente, de fórmula química NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> . <sup>21</sup>	Valor sérico de amonio a través de determinación cuantitativa in vitro	Cuantitativa	Microgramos por decilitro Micromoles por litro	Continua
<b>Leucina</b>	Aminoácido ramificado	Valor sérico de leucina por cromatografía líquida (HPLC)	Cuantitativa	Microgramos por decilitro Micromoles por litro	Continua



<b>Isoleucina</b>	Aminoácido ramificado	Valor sérico de isoleucina por cromatografía líquida (HPLC)	Cuantitativa	Microgramos por decilitro Micromoles por litro	Continua
<b>Valina</b>	Aminoácido ramificado	Valor sérico de valina por cromatografía líquida (HPLC)	Cuantitativa	Microgramos por decilitro Micromoles por litro	Continua
<b>Lactato</b>	Forma ionizada del ácido láctico, es un anion cuyo aumento durante la hipoxia tisular es un marcador de gravedad. <sup>25</sup>	Valor sérico de lactato determina a través de gasómetro arterial	Cuantitativa	Micromoles por litro	Continua
<b>ph sanguíneo</b>	Coeficiente que indica el grado de acidez o alcalinidad de una solución acuosa. Indica la concentración de iones hidrógeno presentes en determinadas disoluciones. <sup>26</sup>	Potencial de hidrogeniones	Cuantitativa	Logaritmo negativo de la actividad de los iones hidrógeno	Continua

### Método.

El estudio se realizó en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico Nacional “La Raza”, ubicado en Azcapotzalco, Ciudad de México, durante el periodo comprendido entre enero de 2012 a enero de 2016.

### Desarrollo del proyecto.

Los pacientes se captaron del censo de pacientes egresados y registro de diagnósticos emitidos por SIMO (ALTA-1/92) del servicio de Medicina Interna Pediátrica.

Se solicitaron los expedientes clínicos disponibles en el archivo del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, de los pacientes recién nacidos hasta los 15 años 11 meses 29 días de edad, que cumplieran con todos los criterios de inclusión.

Se llenó la hoja de recolección de datos elaborada exprofeso (anexo 1) para realizar la medición de las variables independientes contempladas en este estudio.

### Tamaño de muestra

Muestreo consecutivo por convenir así al estudio

### Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva y la información se presentó en tablas para su posterior análisis.

### Consideraciones Éticas.

Al tratarse de un estudio en seres humanos, se siguieron los principios expuestos en la séptima revisión de la declaración de Helsinki, 2014, de la Asociación Médica Mundial y lo correspondiente a investigación en seres humanos contenido en el título quinto de la Ley General de Salud, 2017; y norma 2000-001-009 que establece las disposiciones para la investigación en Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013.

Se consideró un estudio sin riesgo ya que se recabó la información de expedientes clínicos, no fue necesario consentimiento informado por parte del tutor o representante legal del paciente pediátrico para obtención de datos, se garantizó la confidencialidad de la información, con el uso de iniciales para identificación del paciente, asegurando no revelar identidad del mismo.

#### Recursos y Factibilidad.

El presente estudio fue factible porque contó con los recursos humanos, materiales, económicos y de infraestructura necesarios.

#### Recursos Humanos:

Médico residente de tercer año de pediatría.

#### Recursos Materiales:

Equipo de cómputo (computadora, impresora), acceso a internet, hojas blancas, plumas, lápiz, expediente clínico.

#### Recursos Económicos:

La presente investigación se realizó con los propios recursos económicos del Hospital, no requirió de financiamiento, ni apoyo de otras instituciones.

## Resultados:

Durante el desarrollo del estudio se identificaron 2 pacientes con el diagnóstico de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, se solicitaron los expediente clínicos de ambos pacientes.

Se informó por parte de archivo clínico que el expediente de uno de los sujetos de estudio ya no se encontraba disponible, debido a que su fecha de fallecimiento fue hace más de 5 años.

Se realizó recolección de datos y análisis del expediente clínico restante encontrando como resultados:

Paciente del género femenino de 32 días de vida extrauterina, proveniente y residente de Tepeji del Rio, Hidalgo. Sin antecedente de consanguinidad.

Encontrando como hallazgos clínicos rechazo a la alimentación a los tres días de vida extrauterina, irritabilidad a los 5 días de vida, letargia y presencia de apneas a los 6 días de vida extrauterina, crisis convulsivas a los 6 días de vida extrauterina, presencia de olor a jarabe de arce en orina a los 27 días de vida, encefalopatía a los 35 días de vida, y muerte a los 4 meses de edad. Otros signos y síntomas identificados y señalados en el expediente clínico fueron fiebre al cuarto día de vida, hipotonía al séptimo día de vida. El desarrollo progresivo de la enfermedad puede observarse en la **Tabla 1**.

**TABLA 1. Orden cronológico de aparición de signos y síntomas en la enfermedad de orina de jarabe de arce.**

DÍA DE VIDA EXTRAUTERINA	SIGNO O SÍNTOMA IDENTIFICADO
1	-
2	-
3	Rechazo a alimentación
4	Fiebre
5	Irritabilidad
6	Letargia, Apnea, Crisis convulsivas
7	Hipotonía
14	Dificultad respiratoria
21	Distensión abdominal
27	Olor a jarabe de arce en orina
35	Enecefalopatía
120	Muerte

**Fuente:** *HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". Vega Ramírez María Eugenia, Tomás Alvarado Eduardo.*

Los hallazgos bioquímicos detectados fueron niveles séricos elevados de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, así como un pH sanguíneo de 7.35. En la **tabla 2** se observan las determinaciones basales y postratamiento obtenidas durante el estudio. El resto de estudios de laboratorio realizados durante su hospitalización reportaron leucocitos de 13 040, neutrófilos 62%, linfocitos 28%, Hemoglobina 13 gr/dl, plaquetas 171 mil, glucosa 90 mg/dl, AST 98 U/L, ALT 98 U/L, deshidrogenasa láctica 407.

**TABLA 2. Hallazgos bioquímicos presentes en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce.**

ESTUDIO	FECHA	Valor basal	Valor Postratamiento
Amonio	NO SE REALIZO		
Leucina	07-07-2009	3995umol/L	1410 umol/L
Isoleucina	07-07-2009	637 umol/L	8.7 umol/L
Valina	07-07-2009	786 umol/L	268 umol/L
Lactato	NO SE REALIZO	NO SE REALIZO	
ph sanguíneo	30-09-2009	7.35	NO SE MENCIONA

**Fuente:** *HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”. Vega Ramírez María Eugenia, Tomás Alvarado Eduardo.*

La radiografía de tórax realizada durante su estancia intrahospitalaria, posterior a la presencia de dificultad respiratoria, muestra un patrón de ocupación alveolar, imagen compatible con Neumonía. Además de encontrarse datos de obstrucción intestinal en su radiografía de abdomen. Ambas entidades presentes como complicaciones de la patología de base. **Tabla 3.**

**TABLA 3. Principales complicaciones detectadas en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce.**

COMPLICACIÓN	DÍAS DE VIDA EXTRAUTERINA
NEUMONÍA	14
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	
MUERTE	4 meses (120 días)

**Fuente:** *HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”. Vega Ramírez María Eugenia, Tomás Alvarado Eduardo.*

El manejo implementado para la paciente fue a base de dieta calculada por el servicio de nutriología con un aporte calórico de 312 calorías (110 calorías/kilogramo/día), aporte de proteínas de 11.7 gr (2.5 gramos/k/día). Ameritando además una sesión de diálisis peritoneal, así como sesión de hemodiálisis. **Tabla 4.**

**TABLA 4. Tratamiento implementado en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce.**

Dieta	
Aporte de calorías	<b>110 gramos/kg/día</b>
Aporte de proteínas	<b>2.5 gramos/kg/día</b>
Sesión de diálisis	<b>SI</b>
Sesión de hemodiálisis	<b>SI</b>

**Fuente:** *HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA". Vega Ramírez María Eugenia, Tomás Alvarado Eduardo.*

De acuerdo a los hallazgos clínicos y curso de la enfermedad del paciente miembro de nuestra investigación, este puede clasificarse dentro de la clasificación en la forma clásica o neonata grave.

## Discusión

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce es una enfermedad rara, pero presente en nuestro país. Se requiere de conocimientos y una sospecha clínica para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad.

En nuestro país como lo menciona un estudio realizado en 2007 por la UNAM y el Instituto Nacional de Pediatría, de un total de 3 pacientes diagnosticados, 1 se diagnosticó en México y otros 2 en el extranjero.<sup>1</sup>

Al igual que lo reportado en la literatura nuestro paciente fue detectado de manera postsintomática, entre los 2 y 73 meses de edad, en el caso de nuestro estudio, el diagnóstico se realizó a los 27 días de vida. La edad promedio del diagnóstico e inicio de tratamiento es de 247 días (14 días a 73 meses), encontrándose a nuestro paciente dentro del rango establecido por la literatura (27 días).<sup>2</sup>

Los síntomas asociados principalmente fueron rechazo a la alimentación, irritabilidad, letargia, crisis convulsivas, olor a jarabe de arce en orina y encefalopatía. Encontrando como forma de presentación a la clásica o neonatal grave, coincidiendo con el reporte de estudios realizados en nuestro país y a nivel internacional.<sup>4</sup>

Dentro de las complicaciones más frecuentes reportadas en la literatura se encuentran las infecciones, sepsis y desnutrición. En nuestro estudio se encontraron como complicaciones neumonía y obstrucción intestinal.<sup>1</sup>

En nuestro estudio se detectó que la presencia de complicaciones fue días antes que la presencia de olor a jarabe de arce en secreciones, por lo que la sospecha diagnóstica puede llevarse incluso cuando las complicaciones ya se han instaurado en el paciente.

La mortalidad en nuestro estudio fue de un 100%. En estudios de cohorte, la mortalidad es del 50 % (18/36), donde el 81.2 % de los sobrevivientes (13/18) muestran retraso psicomotor moderado a grave.<sup>2</sup>

La edad del diagnóstico, así como el control metabólico son determinantes en el pronóstico de los pacientes.

## Conclusiones

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce es un error innato del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, cuya acumulación produce una encefalopatía neonatal grave, que de no ser diagnosticada y tratada de forma oportuna, llevará a la aparición de secuelas neurológicas permanentes y en algunos casos a la muerte

La incidencia mundial estimada es de un caso por cada 185 000 nacimientos.

En México se desconoce la incidencia exacta de la enfermedad, pero existe actualmente reporte de 36 casos de los cuales solamente 3 fueron detectados en los primeros días de vida y solo 2 recibieron un tratamiento oportuno.

En nuestro país el diagnóstico de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce se realiza de manera postsintomática.

En nuestro estudio se identificaron 2 pacientes con diagnóstico de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce, uno del sexo masculino y otro del sexo masculino.

Los síntomas identificados en nuestro estudio fueron rechazo a la alimentación, irritabilidad, letargia, crisis convulsivas, olor a jarabe de arce en orina y encefalopatía. Otros signos y síntomas identificados y señalados en el expediente clínico fueron fiebre, hipotonía, distensión abdominal y datos de dificultad respiratoria.

Ante la sospecha de esta enfermedad debe solicitarse determinación de aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina) en cromatografía de aminoácidos en orina o suero, para confirmar el diagnóstico.

En nuestro estudio la determinación de niveles séricos de leucina, valina e isoleucina, fue el marcador utilizado para diagnóstico.

La presencia de complicaciones en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce es precoz, antecediendo incluso a signos o síntomas que pueden orientarnos al diagnóstico.

Es importante que los médicos en los diferentes niveles de atención, tengan en mente la sospecha clínica de esta patología ante los datos clínicos antes mencionados.

Dentro del tratamiento utilizado, nuestro paciente recibió alimentación enteral excenta de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina.

El tipo de enfermedad detectado en nuestro paciente fue la forma clásica o neonatal grave.



El retraso en el diagnóstico, y como consecuencia la demora en el tratamiento trae como consecuencia un aumento en las alteraciones neurológicas e incluso puede llevar a la muerte a nuestro paciente en poco tiempo.

## ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INICIALES DEL PACIENTE:

EDAD:

GÉNERO:

LUGAR DE NACIMIENTO:

LUGAR DE RESIDENCIA:

ANTECEDENTE DE CONSANGUINIDAD: SI / NO

SIGNO O SÍNTOMA	NO SE MENCIONA	NO	SI	EDAD DE PRESENTACIÓN
Olor a jarabe de arce en secreciones				
Rechazo a la alimentación				
Vómito				
Irritabilidad				
Cetonuria				
Letargia				
Apnea				
Opistótonos				
Hepatomegalia				
Esplenomegalia				
Adenomegalias				
Crisis convulsivas				
Encefalopatía				
Coma				
Muerte				

ESTUDIOS DE LABORATORIO			
ESTUDIO	FECHA	VALOR	Basal/Postratamiento
Amonio			
Leucina			
Isoleucina			
Valina			
Lactato			
ph sanguíneo			

**TRATAMIENTO EMPLEADO:**

Dieta:

Aporte de calorías:

Aporte de proteínas:

Diálisis o hemodiálisis: SI / NO

**OTROS SIGNOS O SÍNTOMAS PRESENTES:**

---

---

---

**OTRAS ALTERACIONES EN RESULTADOS DE LABORATORIO:**

---

---

---

**GABINETE:**

**RADIOGRAFIA**

FECHA	DESCRIPCIÓN

**TOMOGRAFIA**

FECHA	DESCRIPCION

**OTROS ESTUDIOS DE GABINETE REALIZADOS:**

---

---

---

## ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	HALLAZGOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA ENFERMEDAD DE ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE, EXPERIENCIA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO, JULIO DE 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Describir los hallazgos clínicos y bioquímicos que se presentan en la enfermedad de orina con olor a jarabe de arce.
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	Estoy informado de que puedo cancelar la participación de mi hijo en cualquier momento.
Privacidad y confidencialidad:	El investigador principal me ha dado seguridad de que los datos proporcionados en el cuestionario serán manejados en forma confidencial.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Maria Eugenia Vega Ramirez
Colaboradores:	Dr. Eduardo Tomás Alvarado
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**

Debido a que este estudio se realizará con revisión de expedientes clínicos y se garantizará la confidencialidad de la información obtenida, no es necesario consentimiento informado por parte del paciente, padre tutor o representante legal del paciente pediátrico para obtención de los datos necesarios.

## Referencias

---

- <sup>1</sup> Ibarra González I, Fernández Lainez C, Belmont Martínez L, Vela Amieva M. Elevada mortalidad y discapacidad en niños mexicanos con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA). *Gac Méd Méx.* 2007; 143(3): 197-201.
- <sup>2</sup> Gómez Castro JF, Espinosa García E, Alejandro Barrera L, Y Echeverry O. Enfermedad de orina en jarabe de arce: mejoría clínica asociada a detección precoz y manejo oportuno. reporte de caso y revisión de literatura. *Rev Fac Med.* 2008; 16(1): 99-105.
- <sup>3</sup> Marchant S, Lippi A, Villanueva C, Selamé R, et al. Maple urine disease: two case reports. *Rev ANACEM.* 2016; 10(1): 2-13.
- <sup>4</sup> G. Albornoz, J. Meritano, C. Solana, H. Amartinob. Enfermedad de orina a jarabe de arce. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá.* 2008; 27(2): 89-94.
- <sup>5</sup> Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de arce. España: 109-129.
- <sup>6</sup> D Chiong MA, A Tan M, P Cordero C, D Fodra EG, et. al. Plasma amino acid and urine organic acid profiles of Filipino patients with maple syrup urine disease (MSUD) and correlation with their neurologic features. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2016; 9: 46–53.
- <sup>7</sup> De Castro Hamoy LG, D Chiong MA, C Estrada S. Cynthia P. Cordero2Challenges in the management of patients with maple syrup urine disease diagnosed by newborn screening in a developing country. *J Community Genet.* 2017; 8: 9–15.
- <sup>8</sup> Ibarra González I, Fernández Lainez C, Belmont Martínez L, Guillén López L, Monroy Santoyo S, Vela Amieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(5): 310-316.
- <sup>9</sup> Acidemias orgánicas: Acidemia metilmalónica y Acidemia propiónica. México: Secretaría de Salud, 2013.
- <sup>10</sup> Páez Rojas PL, Suárez 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): 420-425.
- <sup>11</sup> Atwal, Macmurdo C, Grimm. Haemodialysis is an effective treatment in acute metabolic decompensation of maple syrup urine disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports.* 2015; 4: 46–48.
- <sup>12</sup> Couce Pico, Castiñeiras Ramos, Bóveda Fontán, Iglesias Rodríguez, Cocho de Juan, et. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67(4): 337-43.
- <sup>13</sup> Roilides I, Xinias I, Mavroudi A, Ioannou H, Savopoulou P, Imvrios G. Heterozygous liver transplantation for maple syrup urine disease: First European reported case. *Pediatr Transplantation.* 2016; 20: 846–850.
- <sup>14</sup> Toshihiro Yasui, Tatsuya Suzuki, Fujio Hara, Shunsuke Watanabe, Naoko Uga, et. al. Successful living donor liver transplantation for classical maple syrup urine disease. *Pediatr Transplantation.* 2016; 20: 707–710.
- <sup>15</sup> Oxford University Press. (2017). Oxford Living Dictionaries. Consultado en: [es.oxforddictionaries.com/definicion/](http://es.oxforddictionaries.com/definicion/)

- 
- <sup>16</sup> Diccionario Internacional. (2017). Diccionario-Internacional. Consultado en: [diccionario-internacional.com/definitions/?spanish\\_word=](http://diccionario-internacional.com/definitions/?spanish_word=)
- <sup>17</sup> Diccionario Médico. (2017). Consultado en: [diccionario-medico.com](http://diccionario-medico.com)
- <sup>18</sup> Infogen. (2013). Infogen A.C. Consultado en: [infogen.org.mx/consanguinidad](http://infogen.org.mx/consanguinidad)
- <sup>19</sup> Crespo Rupérez E, Martínez Campos M. El lactante con rechazo al alimento. Protocolos diagnósticos terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. 10: 91-93.
- <sup>20</sup> Era Salud. (2017). Directorio Médico. Consultado en: [directoriomedico.com.ve/enfermedades/general/](http://directoriomedico.com.ve/enfermedades/general/)
- <sup>21</sup> MedlinePlus. (2017). Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Consultado en: [medlineplus.gov/spanish/ency/article](http://medlineplus.gov/spanish/ency/article)
- <sup>22</sup> Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la primera crisis convulsiva en niños, niñas y adolescentes. Ciudad de México. Secretaria de Salud; 16/03/2017. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- <sup>23</sup> National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2016). Institutos Nacionales de Salud. Consultado en: [espanol.ninds.nih.gov](http://espanol.ninds.nih.gov)
- <sup>24</sup> Real Academia Española de la Muerte. (2014). Asociación de academias de la lengua española. Consultado en: [del.rae.es/](http://del.rae.es/)
- <sup>25</sup> Jasso Contreras G, González Velázquez F, Bello Aguilar L. et. al. Niveles de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(3): 316-321.
- <sup>26</sup> Enciclopedia Salud. (2016). Consultado en: [enciclopediasalud.com/definiciones/pH](http://enciclopediasalud.com/definiciones/pH)