

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de arce

Dalmau Serra J¹ ; Fernández Sánchez A²;
Sánchez-Valverde Visus F³

¹Unidad de Nutrición y Metabolopatías.
Hospital Infantil la Fe, Valencia.

²Centro de Bioquímica y Genética Clínica.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

³Unidad de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

Palabras clave: enfermedad de orina de jarabe de arce. Protocolo. Diagnóstico. Tratamiento. Aminoácidos ramificados. Formas clínicas.

Correspondencia:

Dr. Jaime Dalmau.

Unidad de Nutrición y Metabolopatías.

Hospital Infantil La Fe.

Avda. Campanar, 21.

46009 Valencia.

Tel.: 96 197 33 82.

e-mail: dalmau_jai@gva.es

Introducción

La enfermedad de jarabe de arce (maple syrup urine disease, MSUD) es una aminoacidopatía caracterizada por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina en todos los fluidos corporales. La leucina, isoleucina y valina son aminoácidos de cadena ramificada (branched chain aminoacids, BCAA) que se metabolizan de manera análoga en sus primeros pasos, siendo el inicial la transaminación reversible de los tres BCAA, dando lugar a sus correspondientes α -cetoácidos de cadena ramificada (branched chain keto acids, BCKA): α -ceto-isocapróico, α -ceto- β -metilvalérico y α -ceto-isovalérico. El segundo paso, la descarboxilación oxidativa irreversible de los BCKA, es catalizado por el complejo multienzimático deshidrogenasa (branched chain keto acid dehydrogenase, BCKD), resultando de esta reacción el isovaleril-CoA, α -metilbutiril-CoA y el isobutilil-CoA. Tras una tercera etapa común de deshidrogenación, las vías metabólicas de cada BCAA divergen. Los metabolitos finales de la leucina son el acetoacetato y el acetil-CoA, el cual se puede incorporar al ciclo de Krebs, por lo que la leucina es un aminoácido cetogénico. La valina se metaboliza a propionil-CoA y posteriormente a succinil-CoA, que puede entrar en el ciclo de Krebs o ser convertida en glucosa por gluconeogénesis. La isoleucina se metaboliza a acetil-CoA y a succinil-CoA por lo que es tanto cetogénico como glucogénico (Fig. 1) (1).

Fisiopatología

En la MSUD hay una deficiencia en la actividad del complejo BCKD. Este complejo tiene 3 componentes catalíticos diferentes: E1 o descarboxilasa, dependiente de tiamina, que consta de dos subunidades, E1 α y E1 β ; E2 o dihidrolipoil transacilasa, E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa, y dos enzimas asociadas reguladoras, BCKD fostatasa y BCKD quinasa.

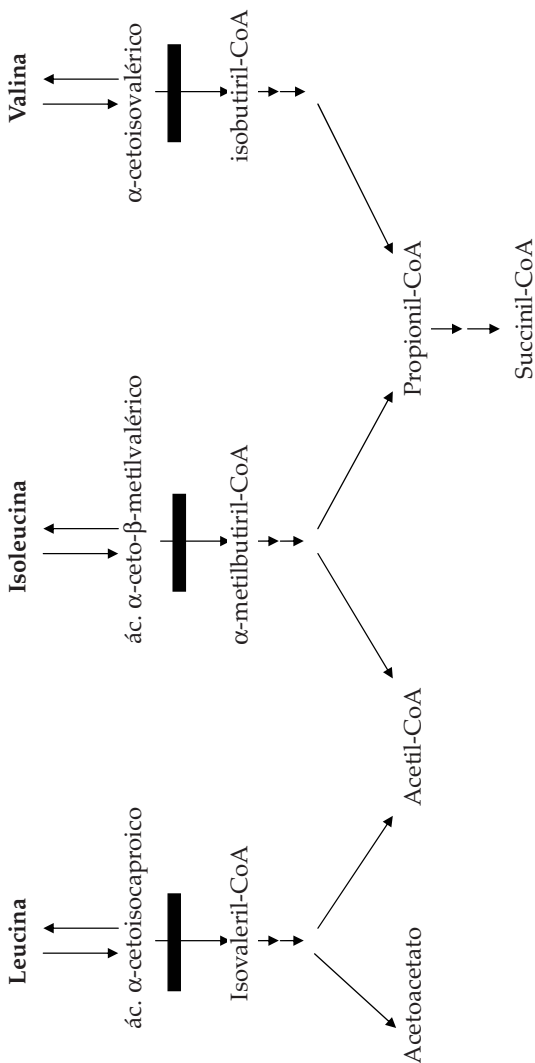


Fig. 1. VÍAS METABÓLICAS DE LOS AMINOÁCIDOS RAMIFICADOS: bloqueo por deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (■).

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva con una incidencia de 1/185.000 recién nacidos, aunque existen grupos étnicos con mayor incidencia (1). Mediante estudios moleculares se ha comprobado que la MSUD se origina por mutaciones en los genes que codifican los componentes catalíticos de BCKD y que se localizan en los cromosomas 19q13.1, 6p21-p22, 1p31, y 7q31-q32.

La complejidad del metabolismo de los BCAA así como su heterogeneidad genética explica la diversidad en la expresión clínica y bioquímica de esta enfermedad, caracterizada de una manera general por la acumulación de los BCAA y sus correspondientes BCKA, debido a la ya citada reversibilidad de la transaminación inicial. Así mismo, el bloqueo en el metabolismo del BCKA de la isoleucina permite la formación por racemización no enzimática de la aloisoleucina, encontrada sistemáticamente en los pacientes afectados de MSUD.

La leucina y su cetoácido correspondiente, el ácido α -cetoisocaproico, parecen ser los metabolitos más tóxicos, especialmente si su cociente es superior a 1 (2). Las altas concentraciones de leucina y ácido α -cetoisocaproico interfieren el metabolismo de las neuronas y astrocitos, siendo la causa de la disfunción cerebral (1). Además, las altas concentraciones de leucina parecen disminuir 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 desbalanceado de L-aminoácidos neutros, produciéndose edema cerebral. A esto se añade la hiponatremia inducida por alteraciones en la homeostasis hidroelectrolítica controlada por hormonas (natriurética, vasopresina). Con todo ello se establece una asociación entre hiponatremia, disminución de la osmolaridad plasmática y edema cerebral progresivo que son la causa de la sintomatología durante los períodos de descompensación metabólica (3).

Formas clínicas

En la tabla I, adaptada con modificaciones de Chuang y Shih (1), se expone la clasificación clínica actual.

Tabla I. Clasificación clínica		CLÍNICA		BIOQUÍMICA	
FENOTIPO	Inicio	Síntomas	BCAA, BCKA	Leucina (μmol/L)	
CLÁSICA	1 ^a -2 ^a semana de vida	Rechazo alimentación Letargia, hipotonía Convulsiones Cetoacidosis	↑↑↑ aloisoleucina	> 500	
INTERMEDIA	6 meses - 7 años	Desmedro Retraso psicomotor Ataxia Convulsiones	↑↑ aloisoleucina	400-2.000	
INTERMITENTE	Lactante-adulto	Crecimiento normal Desarrollo psicomotor normal Infección: ataxia, convulsiones, cetoacidosis	Normal (fase asintomática)	50-4.000	
SENSIBLE A TIAMINA	Lactante	Similar a forma "intermedia"	↑↑	> 50	
DEFICIENCIA E3	Lactante	Desarrollo psicomotor normal (±) Inicio similar a forma "intermedia" Progresivo y rápido deterioro neurológico Acidosis láctica	↓ con vitaminoterapia ↑↑	> 400	

E3: dihidrolipoil deshidrogenasa. BCAA: aminoácidos de cadena ramificada. BCKA: cetoaminoácidos de cadena ramificada.

a) Forma clásica o neonatal grave

Los recién nacidos afectados de MSUD no tienen ningún síntoma ni signo al nacer. El período asintomático puede durar una o dos semanas dependiendo del grado de deficiencia de la BCKD y no necesariamente de la cantidad de proteínas ingeridas; el catabolismo endógeno proteico causado por el estrés del parto y el ayuno durante las primeras horas de vida pueden ser suficientes para provocar un progresivo aumento de la leucina (3). La lactancia materna puede retrasar el comienzo de los síntomas hasta la 2ª semana de vida, siendo el primer signo el característico olor dulzón de la orina. Sucesivamente va apareciendo los demás síntomas y signos consistentes en succión débil, rechazo de la alimentación, letargia e hipotonía que se van intensificando progresivamente, bradicardia y bradipnea. Puede haber hipotonía troncular con hipertonía de extremidades, movimientos de boxeo o pedaleo, tremulaciones y postura en opistótonos. El cuadro clínico progresa a coma y muerte si no se inicia el tratamiento. La deshidratación es infrecuente. Estos síntomas neurológicos “tipo intoxicación”, junto con la cetosis y la ausencia de acidosis, de hiperlactacidemia y de hiperamonemia constituyen la forma más frecuente de presentación (4), aunque también están descritas presentaciones con acidosis ($\text{pH} < 7,3$ y bicarbonato $< 10 \text{ mmol/L}$), hipoglucemia ($< 40 \text{ mg/dl}$) y/o discreta hiperamonemia (amonio $< 130 \mu\text{mol/L}$). 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), todas ellas relacionadas al mal control de las concentraciones sanguíneas de BCAA. Las concentraciones de BCAA están muy elevadas, en especial la de leucina que suele ser supe-

rior a 2.000 $\mu\text{mol/L}$, aunque estas cifras dependen de la precocidad en que se realice el diagnóstico. Igualmente las concentraciones de BCKA están muy elevadas. La aloisoleucina se halla siempre en sangre de los pacientes con MSUD, aunque también puede encontrarse en individuos sanos tras sobrecarga con isoleucina.

La actividad de la BCKD es de 0-2% con respecto a la normal.

b) 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, aunque no suele haber los síntomas de distrés neurológico agudo "tipo intoxicación". Se ha descrito casos de oftalmoplejía en período neonatal. Otros síntomas incluyen desmedro, anorexia y vómitos crónicos.

Las concentraciones sanguíneas de los BCAA, aloisoleucina y BCKA 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 eliminación urinaria de los BCKA también difiere de la forma clásica de la enfermedad ya que en más del 75% derivan de la leucina.

La actividad de las BCKD oscila entre 3 y 20-30% con respecto a la actividad normal.

c) Forma intermitente

Los pacientes con esta forma de la enfermedad tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales. Los síntomas pueden ocurrir a cualquier edad, desencadenados por una situación en la que exista catabolismo (infecciones, cirugía, quemaduras), y consisten en síntomas neurológicos graves, semejantes a los de la forma clásica, con el característico olor dulzón de orina. Estas crisis pueden ser letales.

Durante los períodos asintomáticos las concentraciones de BCAA y BCKA son normales y en

las crisis aumentan considerablemente, aunque con grandes variaciones individuales.

La actividad de las BCKD varía entre el 5 y 20% con respecto a la normal.

d) Forma sensible a tiamina

Los pacientes englobados en esta forma de la enfermedad constituyen un grupo heterogéneo puesto que no hay un criterio uniforme para valorar el grado de dependencia a la tiamina, ya que todos son tratados con restricción de proteínas y dosis variables de este cofactor enzimático. En general la sintomatología es semejante a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda y predominando el retraso psicomotor, aunque su intensidad es variable y hay casos con buena evolución neurológica, sin embargo, pueden surgir complicaciones a medio y largo plazo (5).

Las concentraciones de BCAA y BCKA 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.

e) Deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E3)

Es una forma muy rara de la enfermedad que puede empezar en 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 α -cetoglutarato deshidrogenasa, por lo que los pacientes con esta deficiencia tienen junto al aumento de las concentraciones de BCAA y BCKA una acidosis láctica y α -cetoglutarática. Por ello, el patrón bioquímico sanguíneo muestra concentraciones elevadas de ácido láctico, pirúvico, α -cetoglutarico, α -hidroxivalérico y α -hidroxiglutarico.

La actividad de la BCKD es del 0-25% con respecto a la normal.

f) Formas no clasificables

Existen casos en los que la clínica, concentraciones sanguíneas de BCAA y BCKA, y/o su excreción urinaria difieren notablemente de las formas descritas. Probablemente corresponden a nuevas mutaciones por lo que su comportamiento clínico y su pronóstico no están bien establecidos (1,6,7).

Diagnóstico

a) Diagnóstico de Laboratorio

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) (4). En la MSUD estos BCAA, así como la aloisoleucina, se hallan elevados en todos los fluidos corporales (sangre, LCR, orina). La presencia de aloisoleucina es característica de la enfermedad. Los pacientes MSUD también excretan en orina, en concentraciones elevadas, los BCKA correspondientes a estos aminoácidos.

La determinación de la concentración de los BCAA por cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o electroforesis de alto voltaje, es clave para establecer el diagnóstico. La MSUD se puede detectar por cribado neonatal, a través de técnicas analíticas como la cromatografía en capa fina y la espectrometría de masas en tándem (MS-MS), que detectan niveles plasmáticos incrementados de leucina, isoleucina y valina. Tales métodos son útiles para screening neonatal utilizando sangre impregnada de talón, pero podrían no detectar las formas de MSUD intermitente.

Los estudios enzimáticos y moleculares confirman el diagnóstico (8). La demostración del defecto enzimático se lleva a cabo de forma indirecta midiendo

la descarboxilación de [1-14C]- leucina en fibroblastos cultivados o en linfoblastos.

En los estudios moleculares se han hallado diferentes mutaciones en los genes E1 α , E1 β , E2 y E3 implicados en la enfermedad, las cuales explican la heterogeneidad de la enfermedad (9). En nuestro país, el estudio de mutaciones de MSUD se lleva a cabo en el Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid. Recientemente este grupo ha presentado un estudio de mutaciones para los fenotipos IA, IB y II (10).

Esta enfermedad se puede diagnosticar prenatalmente en las familias de alto riesgo mediante estudio de la descarboxilación de [1-14C]- leucina en vellosidades coriónicas intactas o cultivadas, o en amniocitos. El análisis molecular de las mutaciones encontradas en el caso índice también es una buena opción. El estudio molecular permite además la identificación de portadores en estas familias.

b) Diagnóstico neurorradiológico

Los recién nacidos y lactantes que presentan 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 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 espectroscopia por resonancia magnética (RM) se ha mostrado útil para detectar descompensaciones metabólicas agudas (11, 12).

Tratamiento

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

a) Fase aguda

Es urgente el inicio del tratamiento puesto que puede producirse daño neurológico o muerte. Está basado en la reducción de las altas concentraciones de BCAA, disminución del catabolismo e incremento del anabolismo, junto a un apoyo nutricional adecuado.

Los BCAA tienen un aclaramiento renal bajo, por lo que debe utilizarse técnicas extracorpóreas para su eliminación. Se ha utilizado diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración y exanguinotransfusión. Con esta última técnica se consigue rápidos descensos de los BCAA, pero vuelven a incrementarse rápidamente tras su finalización. La diálisis peritoneal es una técnica relativamente sencilla que consigue descensos significativos de los BCAA. Las técnicas de hemodiálisis consiguen descensos más rápidos y mantenidos de BCAA (13-15), del orden del 50-70% en menos de 10 horas, pero requieren una infraestructura más compleja que las otras técnicas, y el acceso vascular es difícil en neonatos y lactantes pequeños. Así pues, la elección de una u otra técnica depende de las disponibilidades y experiencia de cada hospital (13).

La segunda manera de eliminar el exceso de BCAA 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. Por ello, una estrategia eficaz para iniciar el anabolismo es instaurar una fórmula exenta de BCAA por gastroclisis continua en cuanto se diagnostica al enfermo, aportando 120-130 calorías/kg y 2,5 g/kg de proteínas en neonatos o lactantes pequeños, y si es necesario (deshidratación, precoma) glucosa iv (16). Si en 24 horas no hay mejoría clínica y analítica se debe valorar alguna de las técnicas extracorpóreas de eliminación de metabolitos tóxicos cuyas indicaciones se muestran en la tabla II (13,16). En cualquier caso, debe continuarse con un aporte energético alto para evitar el catabolismo, habiéndose ensayado altos aportes de glucosa iv junto con insulina (0,3-0,4 ui/Kg sc.).

Tabla II. Indicaciones técnicas extracorpóreas

1. Al diagnóstico:

- Leucina > 2.500 μ mol/l (> 33 mg/dl).
- Síntomas neurológicos graves.
- No tolerancia oral.
- Cetoacidosis.
- Más de 10-15 días de vida.

2. Si tras 24 horas con dieta exenta de aminoácidos ramificados:

- Leucina > 1.000 mmol/l (> 13 mg/dl).
- Descenso de leucina < 500 mmol/l (< 6,5 mg/dl).
- No mejoría clínica.

En los casos que el diagnóstico se realiza muy precozmente (antes de los 7 días de vida), ya sea mediante el test de cribado neonatal o por tener un hermano afecto de la enfermedad, y no existe sintomatología neurológica, el tratamiento puede iniciarse únicamente con las medidas ya citadas para conseguir el anabolismo proteico y evitar la instauración del edema cerebral, sin necesidad de técnicas de depuración extracorpórea (3,16, 17). En estos casos, dependiendo de la concentración plasmática de leucina en el momento del diagnóstico se debe comenzar con una fórmula exenta de BCAA o con muy bajo aporte de los mismos (leucina: menos de 60 mg/Kg/día), proteínas 2-3 g/Kg/día, 120 calorías/Kg/día; hay que controlar las concentraciones de isoleucina y valina porque puede ser necesaria su suplementación a partir del 2º-3º día. El edema cerebral se puede prevenir con aportes de 4-6 mEq/Kg/día de cloruro sódico en la fórmula láctea (3).

Este tratamiento, sin técnicas de depuración extracorpórea, también se ha utilizado en pacientes de menos de 10-15 días de vida con sintomatología neurológica incipiente. La pauta de tratamiento es similar a la descrita anteriormente, pero más agresiva: no aporte de leucina aunque sí pueden precisar aportes de isoleucina, valina, alanina, y tirosina para mantener las concentraciones de los dos primeros 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); proteínas 3 g/Kg/día, 140 calorías/Kg/día. Esta alimentación puede ser necesario administrarla por sonda nasogástrica (16, 17). Para tratar el edema cerebral, además de aportes de cloruro sódico de 6 mEq/Kg/día, puede ser necesario la administración de furosemina (0,5-1 mg/Kg/6 horas), suero salino 5% (5-10 mEq/Kg/día) para reponer las pérdidas urinarias de sodio y mantener su concentración

sérica entre 140-145 mEq/L; si la clínica neurológica es grave administrar manitol (0,5 g/Kg intravenoso) (3).

b) Fase de mantenimiento

Debe mantenerse las concentraciones plasmáticas de los BCAA en valores lo más cercanas posible a los valores normales. La leucina es el BCAA más neurotóxico, por lo que es el aminoácido “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) (2, 3), aunque autores como Hoffmann y cols. recomiendan en los niños lactantes y preescolares que los niveles de leucina no excedan de 200 $\mu\text{mol/L}$ (19). Con cierta frecuencia, al mantener estas concentraciones de leucina, las de isoleucina y valina son inferiores a 100 $\mu\text{mol/L}$ (1,3 y 1,1 mg/dl, respectivamente), en cuyo caso se requiere un suplemento del aminoácido deficitario a dosis de hasta 200 mg/Kg/día hasta conseguir su normalización (16).

Los BCAA son aminoácidos esenciales cuyos requerimientos no se conocen con exactitud en lactantes y niños pequeños. Las DRI (Ingesta Dietética de Referencia) (20) establecen para lactantes sanos durante el primer año de vida una ingesta adecuada de proteínas de 1,5 g/Kg, lo cual, supone que durante los doce primeros meses de vida las recomendaciones para leucina, isoleucina y valina son de 83, 38 y 48 mg/Kg/día, respectivamente; estos aportes de aminoácidos ramificados son suficientes para el metabolismo basal y mantener el crecimiento. En niños afectados de MSUD existen grandes diferencias individuales en el umbral de tolerancia de BCAA, mostrando la mayoría de estudios niveles de tolerancia próximos a los requerimientos citados (1-3, 21). Por ello, los aportes de BCAA en cada paciente deben basarse en sus concentraciones plasmáticas.

Habitualmente, las necesidades de leucina se estabilizan a partir de los 2-3 años y oscilan entre 400 y 700 mg/día (2).

Sigue habiendo controversia sobre si los pacientes afectos de MSUD precisan un mayor aporte de proteínas con respecto a los niños sanos; la mayoría de estudios muestran aportes durante los primeros meses de 2,5 a 3 g/Kg (22), de los cuales entre un tercio y la mitad son en forma de proteínas naturales y el resto mediante fórmulas alimentarias exentas de BCAA.

Existen dos tipos de fórmulas alimentarias exentas de BCAA. Unas son fórmulas completas con las proteínas hidrolizadas sin BCAA, 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. Existen importantes diferencias entre las diferentes fórmulas comerciales, tanto en la proporción y cantidad de los principios inmediatos como en el aporte de otros nutrientes (ácidos grasos de cadena larga, carnitina, selenio, etc.), por lo que deberá escogerse la que mejor se adapte a la alimentación del paciente teniendo en cuenta el resto de alimentos permitidos (23, 24). Los BCAA 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 patatas, 8% en pastas y pan, 8% en mantequilla, 4-5% en frutas) (25). En general, la dieta de los pacientes con MSUD consiste en una fórmula hidrolizada completa exenta de

BCAA o una mezcla de aminoácidos sin BCAA (dependiendo de la edad) como fuente de proteínas, complementada con leche materna o fórmula de inicio en lactantes y con alimentos de bajo contenido proteico como verduras, hortalizas y frutas en niños mayores; para alcanzar las necesidades calóricas se añaden otros alimentos exentos de BCAA como aceites o dextrinomaltosa. Hay que efectuar controles analíticos nutricionales periódicos para prevenir y/o tratar las posibles deficiencias.

Se recomienda suplemento de por lo menos 50 mg/día de tiamina para todas las formas de la enfermedad. Las formas de MSUD sensibles a tiamina deben tratarse con dosis farmacológicas de tiamina, individualizadas en cada paciente y que oscilan entre 10-1.000 mg/día, que junto con la dieta son efectivas para prevenir las crisis de descompensación y garantizar un desarrollo adecuado (1).

c) 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 BCAA, de cuyas concentraciones sanguíneas no suele disponerse con urgencia y por tanto no pueden ayudar en el manejo inicial de la crisis de descompensación. Por ello, 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, alteraciones en el lenguaje, etc. (26). Los padres deben conocer la importancia de estos síntomas y estar adiestrados para iniciar el tratamiento

dietético mientras es trasladado el paciente a un centro hospitalario. Este tratamiento consiste en la supresión de alimentos proteicos y la administración de polímeros de glucosa para evitar el catabolismo e incorporar los BCAA a la síntesis de proteínas. En la tabla III, tomada de Dixon y Leonard (18) se muestra la concentración y volumen a administrar dependiendo de la edad, debiéndose administrar inicialmente a bajo volumen y alta frecuencia, y si la succión es mala a través de sonda nasogástrica. Si existen vómitos es prioritario la administración intravenosa de glucosa. Es frecuente que tras la mejoría, los descensos de los tres BCAA 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 (18).

Tabla III. Polímeros de glucosa

Edad (años)	Concentración	Calorías/ 100 ml	Volumen/ día
0-1	10%	40	150-200 ml/kg
1-2	15%	60	95 ml/kg
2-6	20%	80	1.200-1.500 ml/día
6-10	20%	80	1.500-2.000 ml/día
> 10	25%	100	2.000 ml/día

d) Tratamiento en situaciones especiales

Cuando un paciente con MSUD precise una intervención quirúrgica programada es conveniente en los 2-3 días previos a la misma dar una alimentación hipoproteica, con reducción del aporte de BCAA con respecto al que venía recibiendo (disminuir un 50%), y con alto aporte calórico mediante hidratos de carbono. Suele

haber aumento en las concentraciones sanguíneas de los BCAA tras la intervención, por lo que debe proseguirse con la administración intravenosa de glucosa, y si es necesario con insulina. Con este régimen de alimentación hipercalórica puede evitarse una crisis de descompensación metabólica (27).

Hay poca experiencia sobre embarazos de mujeres afectas de MSUD. Se recomienda mantener la concentración sanguínea de leucina entre 100 y 300 $\mu\text{mol/L}$ (1,3-3,9 mg/dl), si bien la tolerancia a este aminoácido y a las proteínas se incrementa notablemente durante la segunda mitad del embarazo. Suele ser necesaria la suplementación con carnitina. Con una monitorización estricta puede llevarse a término embarazos sin complicaciones y nacimiento de hijos sanos (28).

e) Otras opciones de tratamiento

El trasplante hepático puede constituir una opción terapéutica, aunque en el momento actual la experiencia es aún limitada (29), por lo que si el paciente sigue la dieta adecuadamente el trasplante posiblemente no es la opción óptima en el manejo actual de MSUD (30). En cualquier caso, esta posible opción debe ser valorada individualmente en cada paciente.

Al igual que en otras enfermedades del metabolismo, la terapia génica es una opción futura (1).

Referencias

1. Chuang DT, Shih VE: Maple syrup urine disease (Branched Chain Ketoaciduria). En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds). *The Metabolic and Molecular bases of Inherited disease*. 8th edition. McGraw-Hill. New York 2001: 1971-2005.
2. Wendel U, Ogier de Baulny H: Branched-Chain Organic Acidurias/Acidemias. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases*. 4th Edition. Springer-Verlag. Berlin 2006: 245-262.

- Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI: "Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 999-1008.
- Saudubray JM, Nassogne ML, de Lonlay P, Tonati G: Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: An overview. *Semin Neonatol* 2002; 7: 3-15.
- Delis D, Michelakakis H, Katsarou E, Bartsocas CS: Thiamin – responsive maple syrup urine disease: Seizures after 7 years of satisfactory metabolic control. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 683-684.
- González-Ríos MC, Chuang DT, Cox RP, Schmidt K, Knopf K, Packman S: A distinct variant of intermediate maple syrup urine disease. *Clin Genet* 1985; 27: 153-159.
- Cabello ML, García AM, Dalmau J, Domínguez C, Conde C: An asymptomatic variant of maple syrup disease without organic aciduria. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 115-116.
- Gibson KM, Lee CF, Hoffman GF: Screening for defects of branched-chain amino acid metabolism. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (suppl 1): S 62-S 67.
- Chuang DT: Maple syrup urine disease: It has come a long way: *J Pediatr* 1998; 132: S 17-S 23.
- Rodríguez-Pombo P, Navarrete R, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Ugarte M: Molecular análisis of MSUD in Spain. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (suppl 1): 60.
- Simon E, Schoenberger S, Schwahn B, Wendel U: Complete reversal of dysmyelination in a patient with maple syrup urine disease following improvement of biochemical control. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (suppl 1): 58.
- Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A, Allegri AEM, Vecchi V, Tortori-Donati P: MRI acute intermittent maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis* 2004; 27(suppl): 59.
- Jouvet P, Poggi F, Rabier D, et al: Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 463-472.
- Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E: Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 910-918.
- Puliyanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJG: Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 239-242.
- Parini R, Serini LP, Bagozzi D, et al: Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. *Pediatrics* 1993; 92: 280-283.
- Schwahn B, Marquardt I, Bagner K, Crotzke M, Wendel U: Initial treatment of classical maple syrup urine disease

- without extracorporeal detoxification. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (suppl 1): 58.
18. Dixon MA, Leonard JV: Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1387-1391.
 19. Hoffmann B, Helbing Ch, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2005;59: 17-20.
 20. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for energy carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. National Academy Press. Washington 2002.
 21. Parsons HG, Carter RJ, Unrath M, Snyder F: Evaluation of branched-chain amino acid intake in children with maple syrup urine disease and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 125-136.
 22. Wappner RS, Gibson KM: Disorders of leucine metabolism. En Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR (eds). *Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer-Verlag. Berlin. 2006: 59-79.
 23. Dalmau J, Fernández A, Sánchez-Valverde F: Enfermedad de orina de jarabe de arce. En Sanjurjo P, Baldellou A (eds). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ergón. Madrid 2006: 367-375.
 24. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J: Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. Ergón. Madrid 2004: 95-100.
 25. Souci SW, Fachmann W, Kraut H: Food Composition and Nutrition Tables 1989/90. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mGH. 1989.
 26. Morris AAM, Leonard JV: Early recognition of metabolic decompensation. *Arch Dis Child* 1997; 76: 555-556.
 27. Koga Y, Iwanaga T, Yoshida I, Yoshino M, Kaneko S, Kato H: Maple syrup urine disease: Nutritional management by intravenous hyperalimentation and uneventual course after surgical repair of dislocation on the hip. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 177-178.
 28. Grünewald S, Hinrichs F, Wendel U: Pregnancy in a woman with maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 89-94.
 29. Belenguer A, García MJ, Díaz C, et al: Liver transplantation in maple syrup urine disease (MSUD): Successful outcome in 6 patients. *J Inher Metab Dis* 2004; 27 (suppl 1): 57.

30. Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Schadewaldt P: Liver transplantation in maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1999; 158 suppl 2: S 60 – S 64.

RECURSOS web

Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo:
www.eimaep.org

Asociación Española para el Estudio de los Errores
Congénitos del Metabolismo:
www.ae3com.org