

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD MULTIDISCIPLINARIA ORIENTAL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROCESOS DE GRADO**



**INFORME FINAL DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:
EN ATENCIÓN INTEGRAL EN SALUD FAMILIAR E INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO DEL INFORME FINAL:
ENFERMEDAD DE JARABE DE ARCE, UN CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA
FAMILIAR**

**PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE:
DOCTORADO EN MEDICINA**

**PRESENTADO POR:
CARLOS VIRGILIO CLAROS GUTIÉRREZ N° CARNET CG15041
ILEANA YASMIN GARCÍA GONZÁLEZ N° CARNET GG15032**

**DOCENTE ASESOR:
DRA. PATRICIA ROXANA SAADE STECH**

**NOVIEMBRE DE 2024
SAN MIGUEL, EL SALVADOR, CENTROAMÉRICA**

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

AUTORIDADES



M.SC. JUAN ROSA QUINTANILLA QUINTANILLA
RECTOR

DRA. EVELYN BEATRIZ FARFÁN MATA
VICERRECTORA ACADÉMICA

M.SC. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO
VICERRECTOR ADMINISTRATIVO

LIC. PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA
SECRETARIO GENERAL

LCDA. ANA RUTH AVELAR VALLADARES
DEFENSORA DE LOS DERECHOS UNIVERSITARIOS

LIC. CARLOS AMILCAR SERRANO RIVERA
FISCAL GENERAL

FACULTAD MULTIDISCIPLINARIA ORIENTAL

AUTORIDADES



MSC. CARLOS IVÁN HERNÁNDEZ FRANCO
DECANO

DRA. NORMA AZUCENA FLORES RETANA
VICEDECANA

LIC. CARLOS DE JESÚS SÁNCHEZ
SECRETARIO

MTRO EVER ANTONIO PADILLA LAZO
DIRECTOR GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DR. AMADEO ARTURO CABRERA GUILLÉN
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA

MTRA. ELBA MARGARITA BERRÍOS CASTILLO
COORDINADORA GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DRA. PATRICIA ROXANA SAADE STECH
COORDINADORA DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

AGRADECIMIENTO

A nuestro “jarabito” como cariñosamente le llaman sus padres, quienes en ningún momento dudaron en darnos el consentimiento para la elaboración de este trabajo, además en la entrevista manifiesta su madre el interés para que la enfermedad de orina en jarabe de arce sea conocida, “si Dr. la enfermedad de mi niño es tan poco común, que hay médicos que a mí me preguntan en que consiste”, me respondió ese día su madre, “porque de esta enfermedad no se habla”, palabras que nos han llegado hasta el corazón, para la familia, nuestros mejores deseos, son una familia admirable, nuestro agradecimiento y respeto para con ustedes.

A nuestra asesora Dra. Saade, gracias por su dedicación, gracias por su apoyo para guiarnos, compartir su conocimiento paso a paso, con dedicación, con cariño, y con sabiduría, estamos agradecidos por ser nuestra docente, nuestra mentora, y especial por el amor y dedicación al arte de la pediatría.

Carlos e Ileana

DEDICATORIA

A mi familia papá, mamá, hermano/as lo estamos logrando, quienes con amor, sacrificios y perseverancias han apoyado cada una de mis decisiones, la de estudiar esta hermosa carrera fue una de ellas, quienes se han desvelado conmigo cada noche, me han acompañado en los mejores momentos así con en los momentos de fracaso, brindándome palabras de aliento para no desistir, mi madre me dijo un día, “estas joven, cada fracaso es una experiencia” y este día me siento tan feliz de poder externar esta dedicatoria para toda mi familia, en especial mi mama que tanto amo.

A mis amigos, a lo largo de los años se han convertido en un pilar fundamental, sin duda son una bendición en mi vida, recuerdo todas sus muestras de cariño, su apoyo incondicional, y esos abrazos que me han brindado cuando mis energías son nulas, gracias por todo.

Carlos Virgilio Claros Gutiérrez.

En especial a mis padres por brindarme apoyo incondicional en todo momento. Este logro es un testimonio de su inmenso amor, gracias por ser los mejores padres de mi mundo. A mi hermana por el cariño que siempre me ha brindado, sus palabras de aliento y motivación. Mi gratitud hacia ustedes es imposible de expresar completamente.

A mis amigos quienes han sido pilar importante para seguir en este recorrido, en las buenas y en las malas he contado con ellos, mi eterna admiración para cada uno de ellos. Estaré eternamente agradecida por cada uno de su apoyo.

Ileana Yasmin García González

Resumen

Presentación del caso. Paciente masculino de 4 años y 8 meses de edad con historia de presentar llanto inconsolable al cuarto día de vida quien inicialmente fue tratado para cólicos intestinales, no presentando mejoría clínica. Fue ingresado en hospital de primer nivel, y tras presentar disminución de la succión y movimientos anormales en los miembros inferiores fue referido a hospital de segundo nivel con sospecha de sepsis tardía, el cual se descartó con resultado de tamizaje metabólico ampliado, llegando al diagnóstico de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. **Intervención terapéutica.** Se inició alimentación con fórmula libre de aminoácidos de cadena ramificada 60 gramos, 1 sobre de valina más 1 sobre de isoleucina 60 mililitros cada 3 horas en número de 8 tomas, teniendo buena aceptación por parte del paciente. **Evolución clínica.** Fue dado de alta 33 días después del ingreso, con fórmula libre de aminoácidos de cadena ramificada, carnitina más tiamina, quedando en control de niño sano en primer nivel de atención, controles con subespecialistas de neurología, pediatría general, endocrinología pediátrica.

Palabras clave: Enfermedad de la orina con olor a jarabe arce, error innato del metabolismo, cetoaciduria de cadena ramificada, niños

Abstract

Presentation of the case. Male patient, 4 years and 8 months old, with a history of inconsolable crying on the fourth day of life, who was initially treated for intestinal colic, but did not show clinical improvement. He was admitted to a first-level hospital, and after presenting decreased suction and abnormal movements in the lower limbs, he was referred to a second-level hospital with suspicion of late sepsis, which was ruled out with the result of expanded metabolic screening, leading to the diagnosis of maple syrup urine disease. **Therapeutic intervention.** Feeding was started with a formula free of branched chain amino acids 60 grams, 1 sachet of valine plus 1 sachet of isoleucine 60 milliliters every 3 hours in a number of 8 feedings, with good acceptance by the patient. **Clinical evolution.** He was discharged 33 days after admission, with a formula free of branched chain amino acids, carnitine plus thiamine, remaining under healthy child control at the first level of care, controls with subspecialists in neurology, general pediatrics, and pediatric endocrinology.

Keywords: Maple Syrup Urine Disease, inborn error of metabolism, branched chain ketoaciduria, children

Introducción

La enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD) es un error innato del metabolismo (EIM) de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR)^{1,2}. Provoca una acumulación de aminoácidos esenciales de cadena ramificada (leucina, valina e isoleucina)^{3,4,5}. La MSUD es un trastorno metabólico autosómico recesivo poco frecuente^{3,4,5,6,7}.

Fue reportada por primera vez en 1954 por Menkes^{2,3,6,8,9}, llamado así porque los afectados presentan un olor particular en la orina, semejante al jarabe de arce^{2,4,6,10}. La MSUD se divide en 5 tipos que son: clásica, intermedia, intermitente, sensible a la tiamina y deficiencia de dihidrolipoilamida deshidrogenasa (E3)^{4,6,8,9,10,11}, el tipo clásico es el tipo más común y grave en el período neonatal, y representa el 75% de los bebés afectados, por lo general, ocurre entre 4 y 9 días después del nacimiento¹⁰.

En los recién nacidos, la MSUD clásica se presenta con mala alimentación, letargo, apnea, opistótonos y movimientos anormales en miembros inferiores, seguidos de coma y muerte prematura por edema cerebral, que muy probablemente resulta de un aumento agudo en metabolitos de leucina¹¹. La prevalencia a nivel mundial es de 1 en 185 000 nacidos vivos y la tasa de incidencia puede ser mayor en algunos grupos étnicos y raciales^{1,2,3,6,7,8,12}. El objetivo de este artículo es describir caso clínico de paciente con enfermedad de jarabe de arce.

Presentación del caso

Preescolar de 4 años 8 meses, quien al 4to día de vida presentó llanto inconsolable por lo que consulta en unidad de salud, donde indican medicamento para cólicos intestinales, simeticona gotas 6 gotas cada 8 horas, al siguiente día presenta nuevamente llanto inconsolable de predominio nocturno más aumento de los ruidos peristálticos por lo que consulta con médico privado, quien evalúa y refiere

a centro hospitalario, donde es ingresado para estudio, durante su estancia hospitalaria presenta disminución de la succión y movimientos anormales en los miembros inferiores, por lo que al décimo día de vida es referido a hospital de 2do nivel por no presentar mejoría clínica con sospecha de sepsis tardía, mioclonía neonatal e hipoglicemia asintomática.

En dicho centro hospitalario se le inicia antibioticoterapia la cual se suspende a las 48 horas, por reporte de exámenes en rangos normales (**Tabla 1**), además de presentar hipoactividad, disminución del tono muscular más aumento de la presión arterial sistémica, se le indicó terapia antihipertensiva, ante hallazgos clínicos sugestivos de causa metabólica o neurológica, fue evaluado por neurólogo pediatra quien indicó resonancia magnética (RM) y tamizaje metabólico ampliado. Reporte de RM con hallazgos sugestivo de hipoxia isquémica, más grado de mielinización corresponde a la edad del paciente (**Tabla 2**). A los 18 días de vida se reporta tamizaje metabólico ampliado cuyos valores de leucina > 1907 μm y valina 570.20 μm , son compatibles con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Exámenes	8 días	10 días	20 días	Unidades
Examen general de orina	Negativo	_____	negativo	
Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	_____	18.4	14	UI/L
Transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	_____	28	33	UI/L
Bilirrubina total	_____	10.3	2.3	mg/dL
Bilirrubina directa	_____	0.5	0.5	mg/dL
Bilirrubina indirecta	_____	9.81	1.7	mg/dL
Sodio/cloro/potasio	_____	140.4/102.5/5.3	130/94/4.0	Meq/L
Creatinina	_____	0.3	_____	_____
Glucosa	_____	61.6	68	mg/dL
Proteína c reactiva (PCR)	_____	_____	2.5	mg/dL
Creatina-fosfocinasa (CPK)	_____	_____	25	UI/L
Hemoglobina	Normal	_____	11.9	g/Dl

Fuente: expediente clínico

Tabla 2. Estudios de gabinete

Estudios de gabinete	Edad	Resultado
Ultrasonografía (USG) transfontanelar	11 días	USG transfontanelar normal
Resonancia magnética	15 días	Datos de imagen sugestivos de hipoxia isquémica. Correlacionar con antecedentes perinatales. Grado de mielinización corresponde a la edad del paciente.
Tamizaje auditivo	19 días	Oído derecho normal, oído izquierdo normal.
Potenciales evocados visuales potenciales evocados auditivos	42 días	Potenciales evocados visuales con latencia prolongada y amplitudes disminuidas en forma leve para su edad. Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral demostró latencias intermedio izquierdas prolongadas con amplitudes disminuidas: latencias absolutas normales, morfológicas asimétricas. Presencia del componente V presente hasta 80 dB derecho y hasta 40dB izquierdo. Diagnostico anormal <ol style="list-style-type: none">1. inmadurez visual cortical bilateral2. hipoacusia bilateral: derecha moderada e izquierda profunda de tipo neurosensorial.
Potenciales evocados auditivos	1 año 8 meses	1- PEAT: normal conducción auditiva bilateral principalmente a través de lemnisco lateral bilateral en tallo cerebral de forma simétrica. 2- presencia de umbral auditivo a 40 dB HL bilateral.

Fuente: expediente clínico

Intervención terapéutica

En un inicio el paciente fue tratado en unidad de salud como un cólico abdominal con simeticona 100 mg/ml 6 gotas cada 4 horas por un día al 4to día se vida. Posteriormente al 5to día de vida manejado en hospital de 1er nivel con líquidos endovenosos (no datos de dosis), y antibióticos ampicilina más gentamicina, al no presentar mejoría clínica fue trasladado hacia hospital de 2do nivel se traslada paciente con líquidos endovenosos dextrosa al 10 % 15.5 ml cada hora. A los 10 días de vida se inicia con antibióticos empíricos en hospital de 2do nivel con ampicilina 170 mg EV cada 8 horas y cefotaxima 170 mg cada 8 horas por 48 horas, sin mejoría clínica se suspende.

A los 12 día de vida se reporta por hipertensión arterial sistémica, se inicia tratamiento con hidralazina 1 ml + 9 ml de agua bidestilada, de esto 0.2 ml cada 12 horas. Al obtener resultado del tamizaje metabólico ampliado por falta de suplementos alimenticios, es referido a hospital de tercer nivel donde se inicia con alimentación con formula especial, formula libre de aminoácidos de cadena ramificada 60 gr + 1 sobre de valina + 1 sobre de isoleucina 60 ml cada 3 horas en numero de 8 tomas, con adecuada evolución por lo que es dado de alta con formula libre de aminoácidos de cadena ramificada 65 ml cada 3 horas, carnitina (1 gr/10 ml) 1.5 ml cada 12 horas más tiamina 100 mg cada día y régimen alimenticio. Al 1 año 7 meses de vida, modifican soporte nutricional con un aporte calórico de 1300 calorías al día, se agregan frutas, verduras, cereales y harinas.

Evolución Clínica

Con dieta estricta libre de aminoácidos de cadena ramificada el paciente mejoró satisfactoriamente su estado de salud. Fue dado de alta tras 33 días de ingreso en hospital de 3er nivel con dieta libre de aminoácidos, alimentación con formula libre de aminoácidos de cadena ramificada 65 ml cada 3 horas, carnitina (1 gr/10 ml) 1.5 ml cada 12 horas y tiamina 100 mg cada día, además de seguimiento con las especialidades médicas.

Ha presentado en total de 4 ingresos hospitalarios, uno de ellos fue a los 2 años y 6 meses por presentar convulsiones tónicas en miembros superiores, fue dado de alta a los días de ingreso hospitalario con tratamiento levetiracetam (100 mg/ml) 3 ml VO cada 12 horas más control con neurología pediátrica.

Actualmente el menor permanece estable, presenta retraso psicomotriz secuelas de los niveles altos de aminoácidos de cadena ramificada, no gatea, no camina. El papel que desarrollan sus padres y hermanos es fundamental para evitar recaídas por descompensaciones metabólicas, el involucramiento de la familia en

proporcionar los cuidados del menor ha permitido la disminución de las recaídas, lleva controles de niño sano en primer nivel de atención, controles especializados en hospital de tercer nivel con neurología, pediatría general, endocrinología pediátrica, quien indica examen de amonio en sangre seriado (**Tabla 3**), además controles con fisioterapia.

Tabla 3. Valores de amonio

Amonio en sangre	20 días	23 días	33 días	1 año	2 años	3 años	Unidades
Valor normal 27- 90	146.2	333.2	122	231.2	132.6	142.8	µg/dL

Fuente: expediente clínico

Diagnóstico Clínico

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Discusión

La enfermedad de orina de jarabe de arce es un trastorno caracterizado por el aumento de aminoácido de cadena ramificada (leucina, valina e isoleucina)¹³. En el caso descrito los aminoácidos reportados fueron leucina y valina (**Tabla 4**).

Tabla 4. Valor sérico de aminoácidos de cadena ramificada *VR: valor de referencia

Leucina	> 1907 µm	VR: 66-170 µmol/L
Valina	570.20 µm	VR: 119-336 µmol/L
Isoleucina	_____	VR: 30-108 µmol/L

Fuente: expediente clínico y artículo¹⁴

Según estudio la aparición temprana de síntomas y la rápida progresión de la enfermedad indica que el paciente desarrolla la forma clásica de MSUD³. Las manifestaciones iniciales de MSUD aparecen generalmente a partir del cuarto día

de vida, siendo la letargia y la succión pobre los signos más precoces². La MSUD del recién nacido suele ser un tipo clásico con los síntomas clínicos más graves. Se caracteriza por convulsiones progresivas, tensión muscular elevada, dificultades para alimentarse y otros síntomas, que empeoran aproximadamente una semana después del nacimiento⁹.

La acumulación de aminoácidos de cadena ramificada y los derivados de cetoácidos correspondientes producirá efectos neurotóxicos en el tejido cerebral, lo que provocará graves trastornos del desarrollo cerebral y otros daños neurológicos con una alta tasa de letalidad y discapacidad⁶.

El tratamiento a largo plazo de la MSUD clásica requiere una dieta restringida en proteínas con suplementos de fórmula sin aminoácidos de cadena ramificada¹⁴. El objetivo es mantener la concentración plasmática de aminoácidos de cadena ramificada dentro del rango de no neurotoxicidad y proporcionar suficientes nutrientes. Este plan debe combinarse con vitamina B1 y L-carnitina para un tratamiento a largo plazo al mismo tiempo⁹. La terapia dietética es difícil de implementar y el manejo de cada crisis metabólica es precario y complejo¹⁵. Las fórmulas comerciales disponibles se basan en una dieta libre de aminoácidos de cadena ramificada que brinden un aporte de 2 a 3 g/K/día de equivalente proteico y de 20 a 24 Kcal/oz de aporte calórico².

Una pequeña minoría de pacientes con MSUD que tienen el fenotipo sensible a la tiamina, la suplementación con tiamina puede ayudar a estabilizar la enzima defectuosa, lo que permite una mayor tolerancia a los aminoácidos de cadena ramificada¹¹. La Tiamina, se inicia como prueba terapéutica de 1 a 4 semanas a dosis de 50 a 200 mg/día, y se debe mantener en pacientes respondedores¹.

El enfoque del tratamiento es evaluar la gravedad del episodio basado tanto en los niveles plasmáticos de leucina como en los síntomas clínicos, que comúnmente

incluyen disminución del apetito, náuseas y vómitos, irritabilidad y alteración de la conciencia¹⁶.

En los últimos años, se ha informado sobre el trasplante de hígado para la MSUD¹⁰. Sin embargo, un número significativo de pacientes trasplantados experimentan complicaciones quirúrgicas, infecciosas, o complicaciones malignas y sus morbilidades neuropsiquiátricas preexistentes no mejoran¹⁵. La terapia dietética y el trasplante de hígado mejoran significativamente las tasas de supervivencia y disminuyen la frecuencia de las crisis metabólicas, pero no pueden prevenir todas las manifestaciones de la enfermedad en el SNC¹³.

De los 16 artículos citados para este estudio solo un artículo describe el impacto emocional, financiero y social, así como los aspectos negativos y positivos que esos generan en las familias ante el diagnóstico de esta enfermedad.

Los padres experimentan miedo, confusión y dolor, entre otras emociones. Tener un hijo con MSUD tiene un impacto negativo en sus familias, especialmente en términos de carga financiera, restricción dietética y conflictos maritales que llevaron a la separación. Sin embargo, algunos padres informaron de efectos positivos, como una mayor confianza en las propias capacidades para cuidar al niño afectado y relaciones más estrechas entre los miembros de la familia⁵.

En conclusión, el manejo de la enfermedad conlleva cambios en el estilo de vida familiar, los roles de género, en apoyo familiar es un pilar fundamental, en el caso descrito el involucramiento de la familia es un pilar fundamental, la madre teniendo un trabajo estable es quien se encarga del aporte económico y el padre del cuidado de los menores realizando trabajos a tiempo parcial, sus hermanos mayores de 8 y 11 años cumplen también un rol importante en los cuidados diarios del menor. Sin duda alguna cada día es una constante lucha ante las dificultades económicas, que a pesar de ello manifiestan gozar de felicidad al ver como su hijo progresa ante la lucha constante de su enfermedad.

Aspectos éticos

En el caso presentado se ha respetado la confidencialidad del paciente y se tuvo el consentimiento informado de los padres del menor de edad (ver anexo 1). Los datos en la publicación han sido utilizados para fines académicos.

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

Referencias bibliográficas

1. Álvarez Montañez AE, Bermejo Padilla SM, Stapper Páez SY. Reporte de caso y revisión de literatura: Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. *Revista pediatría*. 2020; 53(1): p. 30-35 DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v53i1.158>.
2. Díaz Jiménez E, Estrada Bilbao E, Rivera FD. Enfermedad de orina de jarabe de arce: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana Salud Libre*. 2021; 16(1): p. 1-8 DOI: <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.6551>
3. Almeida Braga BD, Alves de Souza GC, Pinheiro da Camara FM, Menezes de Siqueira AC. Aumento de leucina como causa de mal pronóstico en el análisis de orina - reporte de caso. *Residencia Pediátrica*. 2023; 13(2): p. 1-4 DOI: [10.25060/residpediatr-2023.v13n2-556](https://doi.org/10.25060/residpediatr-2023.v13n2-556)
4. Ramírez F, Mato I, Barboza A, Cejas Bestard N. Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(2): p. 178-182 DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e178>.
5. Tumulak MJ, Padilla CD, E. Ongchangco JC, Regalado ES, Legaspi AV, Ventura ER, *et al*. Vivir con un niño con MSUD: Problemas psicosociales de los padres filipinos con un hijo con enfermedad de la orina de jarabe de arce. *Genética en Medicina Abierta*. ; 2(101847): p. 1-8 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2024.101847>.
6. Li L, Mao X, Yang N, Ji T, Wang S, Ma Y, *et al*. Identificación de mutaciones genéticas en seis pacientes chinos con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. *Frontiers in Genetics*. 2023; 14(1132364): p. 1-9 DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1132364>.
7. Sajeev M, Chin S, Ho G, Bennetts B, Parayil Sankaran B, Gutierrez B, *et al*. Los desafíos en el diagnóstico de la enfermedad urinaria intermedia del jarabe de arce mediante la detección neonatal y la validación funcional de los resultados genómicos son imprescindibles para la planificación

- familiar reproductiva. *International Journal of Neonatal Screening*. 2021; 7(2): p. 1-8 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijns7020025>.
8. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Informe de caso: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce con una nueva mutación del gen DBT. *BMC Pediatría*. 2019; 19(494): p. 1-5 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1880-1>.
 9. Liu Q, Li F, Zhou J, Liu X, Peng J, Gong L, *et al.* Informe de caso y revisión de la literatura sobre la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en neonatos. *Medicine*. 2022; 101(50): p. 1-4 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000032174>
 10. Fang x, Zhu x, Feng Y, Bai Y, Zhao X, Liu N, *et al.* Análisis genético mediante secuenciación dirigida de próxima generación e identificación de variaciones novedosas de la enfermedad de la orina con jarabe de arce en la población china Han. *Scientific Reports*. 2021; 11(18939): p. 1-9 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98357-2>.
 11. Vakharia JD, Lorenz ML, Phornphutkul C. Un caso de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce diagnosticado en la edad adulta. *Anales de Medicina Interna: Casos Clínicos*. 2022; 1(2): p. 1-3 DOI: <https://doi.org/10.7326/aimcc.2022.0101>
 12. Orrego-Manrique M, Galdos-Béjar M, Cam L. Patrón de convulsiones de recién nacido con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2023; 90(3): p. 111-114 DOI: <https://doi.org/10.35366/114205>
 13. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Aminoácidos de cadena ramificada para el cerebro presentes en el jarabe de arce Enfermedades de la orina: implicaciones para trastornos neurológicos. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*. 2020; 21(20): p. 1-18 <https://doi.org/10.3390/ijms21207490>.
 14. Higashimoto T, Whitehead MT, MacLeod E, Starin D, Regier DS. Jarabe de arce: enfermedad de la orina, descompensación, diagnosticada

erróneamente como un evento psicótico. Informes de Genética Molecular y Metabolismo. 2022; 32(2022): p. 1-5 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100886>.

15. Strauß KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, *et al.* Deficiencia de la α -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce): tratamiento, biomarcadores y resultados. Molecular Genetics and Metabolism. 2020; 129(3): p. 193-206 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.006>.
16. Lonlay P, Posset R, Mütze U, Mención K, Lamireau D, Schiff M, *et al.* Manejo real de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce escompensaciones metabólicas (MSUD) con fórmulas sin aminoácidos de cadena ramificada en Francia y Alemania: un estudio observacional retrospectivo. 2021; 59(1): p. 110-119 DOI: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12207>.

Anexo 2. Extracción de datos de los artículos incluidos para la elaboración del artículo

Tabla 1. Características de los artículos incluidos en el artículo de informe de caso

No.	Título del artículo	Autor/año/país/Revista	Tipo de artículo	Población/universo	Principales resultados y conclusiones
1	Informe de caso: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce con una nueva mutación del gen DBT	Wei Feng, Heyang Guan y Qing Tian ³ /2019/China/BMC Pediatría Feng, W., Jia, J., Guan, H. <i>et al.</i> Caso clínico: enfermedad de la orina con jarabe de arce con una nueva mutación del gen DBT. <i>BMC Pediatr</i> 19 , 494 (2019). https://doi.org/10.1186/s12887-019-1880-1	Revisión de caso	15	La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) es un trastorno metabólico poco frecuente de herencia autosómica recesiva causado por una disminución de la actividad del complejo de la acetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKD). Los primeros casos de MSUD fueron descritos por Menkes <i>et al.</i> en 1954. La incidencia de MSUD es de 1 en 185.000 nacimientos en todo el mundo, y la tasa de incidencia puede ser mayor en algunos grupos étnicos y raciales
2	Reporte de caso y revisión de literatura: Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce	Adolfo Enrique Álvarez Montañeza, Sindy Margareth Bermejo Padillab, Sandra Yadira Stapper Páezc/2020/Colombia/Revista pediatría	Revisión de caso	15	Los EIM pueden presentarse con síntomas, signos y laboratorios inespecíficos, requieren considerarse entre los diagnósticos diferenciales en neonatos con encefalopatía o clínica de sepsis, evitando retrasos diagnósticos que conllevan a secuelas neurológicas graves o muerte

3	Diálisis peritoneal en un neonato con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. A propósito de un caso	Dra. Flavia Ramírez, Dra. Ivana Matob, Dr. Andrés Barbozab y Dra. Natalia Cejas Bestard/2020/Argentina/Sociedad Argentina de Pediatría	Revisión de caso	13	Se conoce que el metabolito de la isoleucina genera el olor típico en la orina, similar a azúcar quemada. Se cree que la neurotoxicidad es secundaria a la acumulación de leucina y sus metabolitos en el sistema nervioso central, aunque su mecanismo exacto se desconoce Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Su incidencia es muy baja, estimada en 1 caso cada 86 000-185 000 recién nacidos vivos según las series
4	Deficiencia de la α -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce): tratamiento, biomarcadores y resultados	Kevin A. Straussa,b,c, Kyle Soltysd, Millie E. Younga, Lauren E. Bowsera, Katie B. Erik G. Puffenbergera, Karlla W. Brigattia, Williamsa Donna L. Robinsona/2020/Estados Unidos, Genética Molecular y Metabolismo	Revisión narrativa	52	Antes de 1989, uno de cada tres niños menonitas nacidos con MSUD moría por complicaciones de la encefalopatía metabólica y la mayoría de los sobrevivientes quedaban discapacitados de manera permanente.
5	Aminoácidos de cadena ramificada para el cerebro presentes en el jarabe de arce Enfermedades de la orina: implicaciones para	Jing Xu, Yousef Jakher y Rebecca C. Ahrens-Nicklas/2020, Estados Unidos/Revista Internacional de Ciencias Moleculares	Revisión narrativa	149	Mantener un metabolismo normal de los BCAA en el cerebro es crucial para la salud neurológica, como lo demuestra el hecho de que las terapias actuales para la MSUD, que mejoran significativamente la bioquímica periférica, no logran prevenir los síntomas neuropsiquiátricos

	Trastornos neurológicos				
6	Enfermedad de orina de jarabe de arce: reporte de caso y revisión de la literatura	Edward Díaz Jiménez, Erick Estrada Bilbao D, Freddy David Rivera/2021/Colombia/Revista Colombiana Salud Libre.	Revisión de caso	23	La forma más frecuente es la forma neonatal o clásica, que se manifiesta desde el 5% día de vida con rechazo de la alimentación, somnolencia y coma. Si no se diagnostica y trata a tiempo, los pacientes fallecen. El tratamiento durante la descompensación consiste en terapia intensiva nutricional para evitar catabolismo y disminuir la concentración plasmática de leucina bajo 200 uM/L.
7	Manejo real de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, Descompensaciones metabólicas (MSUD) con fórmulas sin aminoácidos de cadena ramificada en Francia y Alemania: un estudio observacional retrospectivo	Pascale de Lonlay, Roland Posset, Ulrike Mütze, Karine Mención, Delphine Lamireau, Manuel Schiff, Aude Servais, Jean-Baptiste Arnoux, Anaïs Brassier ¹ , Myriam Dao, Claire Douillard, Chris Ottolenghi, Clément Pontoizeau, Federica Miotto, Jeannie Le Mouhaër/2021/Francia/National Library of Medicine	Revisión narrativa	17	La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD, por sus siglas en inglés) es un trastorno metabólico innato poco frecuente que se trata con una dieta estricta con restricción de proteínas. En cualquier momento y a cualquier edad, los pacientes pueden experimentar descompensaciones metabólicas, lo que requiere la administración de una fórmula sin aminoácidos de cadena ramificada (AACR) para reducir los niveles de leucina.



8	Análisis genético mediante secuenciación de próxima generación dirigida e identificación de nuevas variaciones de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en la población Han de China	Xiaohua Fang, Xiaofan Zhu, Yin Feng, Ying Bai, Xuechao Zhao, Ning Liu y Xiangdong Kong/2021/China/Scientific reports	Informes científicos	38	En conclusión, presentamos las características clínicas y 16 variantes en 8 pacientes con MSUD y exploramos la relación genotipo fenotipo. Identificamos cuatro variantes patogénicas en el gen BCKDHA y BCKDHB mediante la aplicación de tecnología de secuenciación de alto rendimiento basada en la captura de genes diana para la secuenciación, que no se habían informado previamente en la población china. Este artículo contribuirá a una mejor comprensión del espectro de variación de MSUD identificado hasta ahora. La NGS combinada con la secuenciación de Sanger puede detectar variantes genéticas en los genes causales de una manera efectiva, proporcionando a los médicos la base para el diagnóstico diferencial, el tratamiento farmacológico, el asesoramiento genético posterior y el diagnóstico prenatal.
9	Desafíos en el diagnóstico de la orina con contenido intermedio de jarabe de arce, detección de enfermedades mediante cribado neonatal y validación funcional, Los resultados genómicos	Sajeev M, Chin S, Ho G, Bennetts B, Parayil Sankaran B, Gutierrez B/2021/Estados Unidos/International Journal of Neonatal	Revisión narrativa	15	La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) es un trastorno autosómico recesivo causado por la disminución de la actividad del complejo de la alfa-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada. Es un trastorno panétnico que afecta aproximadamente a 1:185.000 nacidos vivos, y puede llegar a afectar a 1 de cada 176 nacidos vivos en los menonitas de la antigua orden en Pensilvania.

	son imprescindibles para la planificación familiar reproductiva				
10	Informe de caso y revisión de la literatura sobre la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce en neonatos	Fang Li, MBb, Jingjing Zhou, MSa, Xiaoyu Liu, MSb, Jidong Peng, MSb, Lianggeng Gong, MDa/2022/China/Medicina	Revisión de caso	15	La MSUD del recién nacido suele ser un tipo clásico con los síntomas clínicos más graves. Se caracteriza por convulsiones progresivas, tensión muscular elevada, dificultades para alimentarse y otros síntomas, que empeoran aproximadamente una semana después del nacimiento. La mayoría de los pacientes sufren daños cerebrales graves y permanentes incluso cuando se controlan los síntomas
11	Descompensación de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce diagnosticada erróneamente como un evento psicótico	Tomoyasu Higashimoto y* Debra S., Danielle Starin, Regier, Matthew T. Whiteh/2022/Estados Unidos/Informes sobre genética molecular y metabolismo	Revisión de caso	26	La MSUD es uno de los más de 1400 errores innatos del metabolismo poco frecuentes Si bien la incidencia individual informada de IEM varía de 1 en 10,000 a 1 en 1 millón, colectivamente la incidencia puede ser tan alta como 1 en 800 a 1 en 2500 Además, este caso también resalta el importante desarrollo secundario de manifestaciones neurocognitivas y psiquiátricas de MSUD debido a la exposición prolongada a la leucina
12	Un caso de enfermedad de la orina con olor a jarabe	Janaki D. Vakharia, MD; Mateo L. Lorenz, MD; y Chanika Phornphutkul,	Revisión de caso	14	La acumulación de leucina es particularmente neurotóxica y conduce a Varios síntomas. En los neonatos, la MSUD clásica se presenta con Mala alimentación, letargo, apnea, opistótonos y ciclismo movimientos, seguidos de coma y

	de arce diagnosticado en la edad adulta	MD/2022/Estados Unidos/ Casos clínicos de AIM			muerte temprana por causa cerebral Edema, que probablemente resulta de un aumento agudo de metabolitos de leucina
13	Aumento de leucina como causa de mal pronóstico en el análisis de orina - reporte de caso	Bruna Duque de Almeida Braga, Gessianni Claire Alves de Souza, Filipe Marinho Pinheiro da Camara, Ana Cecília Menezes de Siquiera, Lucas Víctor Alves/2023/Brazil/Sociedad Brasileira de Pediatria	Revisión de caso	15	La implementación de protocolos de tratamiento puede ser decisiva para el pronóstico de los pacientes dependiendo de una terapia temprana para evitar lesiones cerebrales graves
14	Patrón de convulsiones de recién nacido con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	María Orrego-Manrique, Marcelo Galdos-Béjar, Luis Cam/2023/México/Revista mexicana de pediatría.	Caso clínico	13	Las convulsiones neonatales constituyen una urgencia neurológica y un reto para el personal médico, ya que son múltiples las posibles causas y por la posibilidad de ocasionar daño neurológico en caso de no controlarse. En la mayoría de las ocasiones, las convulsiones están asociadas a una etiología; la encefalopatía hipóxico-isquémica y el infarto arterial isquémico explican más de la mitad de las causas, mientras que son mucho menos frecuentes las causas infecciosas (4%) o por trastornos metabólicos y errores innatos del metabolismo (3%).
15	Identificación de mutaciones genéticas	Li L, Mao X, Yang N, Ji T, Wang S, Ma Y, Yang H, Sang	Revisión narrativa	26	En conclusión, este estudio realizó un análisis detallado de las condiciones clínicas y las mutaciones genéticas de seis

	en seis pacientes chinos con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Y, Zhao J, Gong L, Tang Y y Kong Y /2023/China/Frente Genet			casos de MSUD. Se encontraron dos nuevas mutaciones patogénicas del gen BCKDHB mediante secuenciación de alto rendimiento, lo que enriqueció el espectro de mutaciones del gen BCKDHB. El análisis de asociación de genotipo y fenotipo ayudó en gran medida al diagnóstico y tratamiento clínicos. Este estudio sugiere que los médicos deberían prestar más atención a las pruebas genéticas y utilizar tecnología de secuenciación de alto rendimiento para identificar la etiología rápidamente y mejorar la eficiencia del diagnóstico de la enfermedad. Permitiría un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno y eficaz de los pacientes con MSUD y proporcionaría asesoramiento genético y diagnóstico prenatal efectivos para sus familias
16	Vivir con un niño con MSUD: cuestiones psicosociales Padres filipinos con un niño con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Ma-Am Joy R. Tumulak, Carmencita D. Padilla2 Mercy Y. Laurino, John Benedict B. Lagarde, Elizabeth R. Ventura/2024/Genética en Medicina Abierta	Revisión narrativa	32	Los resultados han demostrado que las familias a las que se les diagnostica un hijo con MSUD tienen experiencias y problemas psicosociales similares. Tras el diagnóstico inicial de MSUD, las reacciones más fuertes de los padres fueron miedo, confusión y dolor Una enfermedad puede tener un impacto positivo y/o negativo en la familia. Los resultados de este estudio mostraron que el impacto de la MSUD es mayoritariamente negativo, especialmente en términos de restricción de la dieta del niño, carga financiera de la enfermedad y discordia marital.

Anexo 1. Consentimiento informado

 **FORMATO ÚNICO
CONSENTIMIENTO INFORMADO**  **MINISTERIO
DE SALUD**

Folio N°: _____ Expediente Clínico N°: _____

Nombre del Establecimiento de Salud: _____

I. Datos de identificación de la persona usuaria que recibe la atención.
Nombre: Jeremy Salom Diaz Avalar
Edad: 4; Sexo: M; Profesión u oficio: _____
DUI N°: _____

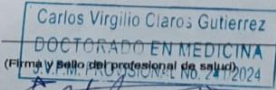
II. Datos de la persona que otorga el consentimiento informado, en caso de no ser la persona usuaria que recibe la atención.
Nombre: Maria Patricia Avalar De Diaz
Edad: 41; Sexo: F; Profesión u oficio: Promotor de Salud
Domicilio: Canton Los Angeles, Cabañas, La Unión.
Número de Documento Único de Identidad: 022923215
Vínculo familiar o legal: Madre
Tipo de documento que acredita la calidad de representación: DUI

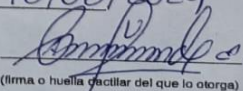
III. Desarrollo del consentimiento informado.
Se le explica a Padres del menor sobre el uso de datos de historia clínica para presentación del caso, con el fin meramente educativo, se les explica en ningún momento se exponerá información personal, fotografías del rostro del menor, que la información brindada y expuesta es puramente educativo.

IV. Datos de identificación del profesional de salud que desarrolla y obtiene el consentimiento informado.
Nombre: _____
Profesión: _____


Todo ello y tal como lo establecen las disposiciones legales pertinentes relacionadas con el Consentimiento Informado, luego de haberle explicado verbalmente, lo cual se verifica que lo entiende y acepta, por lo que firmamos juntos el presente consentimiento.

Lugar y fecha Canton Los Angeles 16/08/2024

 Carlos Virgilio Claros Gutierrez
DOCTORADO EN MEDICINA
(Firma y Huella del profesional de salud No. 182/2024)

 Comprimido
(Firma o huella dactilar del que lo otorga)

Observaciones: _____

 Ileana Yasmin Garcia Gonzalez
DOCTORADO EN MEDICINA
J.V.P.M. PROVISIONAL No. 182/2024