

## Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce

Blanco Dorado, Sara; Fernández Ferreiro, Anxo; Giráldez Montero, José María; González-Anleo López, Cristina; González Barcia, Miguel; Lamas Díaz, María Jesús

Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce

Farmacia Hospitalaria, vol. 41, núm. 3, 2017

Grupo Aula Médica

**Disponible en:** <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365962304016>

**DOI:** 10.7399/fh.2017.41.3.10796

## Nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados para el manejo urgente de una descompensación grave de la enfermedad del jarabe de arce

Sara Blanco Dorado <sup>1</sup>

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, España*

Anxo Fernández Ferreiro <sup>2</sup>

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, España*

José María Giráldez Montero <sup>2</sup>

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, España*

Cristina González-Anleo López <sup>2</sup>

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, España*

Miguel González Barcia <sup>2</sup>

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, España*

María Jesús Lamas Díaz <sup>2</sup>

*Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, España*

Farmacia Hospitalaria, vol. 41, núm. 3, 2017

Grupo Aula Médica

Recepción: 04 Octubre 2016

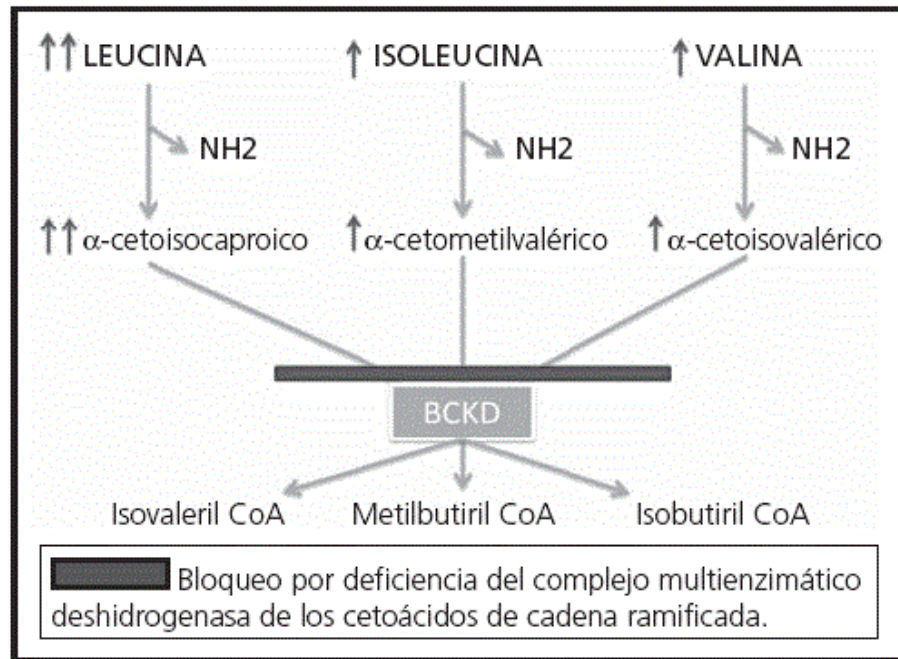
Aprobación: 07 Octubre 2016

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10796

CC BY-NC-ND

### Introducción

La enfermedad del jarabe de arce (maple syrup urine disease, MSUD) es una acidopatía caracterizada por un marcado aumento de la concentración de leucina, isoleucina y valina en todos los fluidos corporales. Estos aminoácidos pertenecen al grupo de aminoácidos de cadena ramificada (branched chain aminoacids, BCAA), que constituyen el 40 % de los requerimientos de aminoácidos esenciales en los mamíferos. En la enfermedad del jarabe de arce hay una deficiencia en la actividad del complejo multienzimático deshidrogenasa de localización mitocondrial (branched chain keto acid dehydrogenase, BCKD), encargado del segundo paso catabólico en la degradación de los aminoácidos ramificados. Como consecuencia de este déficit se produce la acumulación de dichos aminoácidos y sus correspondientes  $\alpha$ -cetoácidos (Figura 1).



**Figura 1**  
Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados.

La enfermedad del jarabe de arce se hereda de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1/185.000 recién nacidos. Existen diversas mutaciones implicadas, originando distintos subtipos de MSUD (Tabla 1). La complejidad del metabolismo de los BCAA, así como su heterogeneidad genética, explican la diversidad en la expresión clínica y bioquímica de esta enfermedad, caracterizada de forma general por la acumulación de los BCAA y sus BCKA. 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 correspondiente cetoadido, el ácido α-cetoi-socaproico, son los metabolitos más tóxicos y su acumulación se asocia principalmente a neurotoxicidad<sup>1</sup>.

Tabla 1

Clasificación clínica de la MSUD según severidad, inicio de síntomas y perfil bioquímico.  
BCAA: aminoácidos de cadena ramificada. BCKA: cetoaminoácidos de cadena ramificada

| Forma                  | Inicio          | Presentación                                                                                         | Bioquímica                                                                             |
|------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Clásica                | Neonatal        | Rechazo alimentación<br>Letargia, hipotonía<br>Convulsiones<br>Cetoacidosis                          | BCAA, BCKA +++<br>aloisoleucina                                                        |
| Intermedia             | 6 meses–7 años  | Desmedro<br>Retraso psicomotor<br>Ataxia<br>Convulsiones                                             | BCAA, BCKA +++<br>aloisoleucina                                                        |
| Intermitente           | Lactante-adulto | Crecimiento normal<br>Desarrollo psicomotor normal<br>Infección: ataxia, convulsiones, cetoacidosis  | Normal entre episodios<br>En crisis: similar el fenotipo clásico                       |
| Respondedora a tiamina | Lactante        | Similar a fenotipo intermedio                                                                        | BCAA, BCKA +++<br>Normalización del perfil bioquímico con la administración de tiamina |
| Deficiencia E3         | Lactante        | Inicio similar a forma "intermedia"<br>Progresivo y rápido deterioro neurológico<br>Acidosis láctica | BCAA, BCKA +++                                                                         |

Las descompensaciones agudas son el principal problema de la enfermedad, considerándose verdaderas emergencias médicas, dada su elevada mortalidad. Con frecuencia se desencadenan como consecuencia de una sobrecarga metabólica por enfermedad febril. Los primeros signos pueden ser un sutil letargo o ataxia; sin embargo, en muchas ocasiones estos pueden resultar difíciles de valorar, siendo las principales complicaciones la encefalopatía y el edema cerebral. Ante una situación de descompensación, los tres principales objetivos terapéuticos son:

1. Conseguir una rápida normalización de los niveles de BCAA y, en especial, de la leucina, por ser el aminoácido ramificado más neurotóxico.
2. Inhibir el catabolismo proteico y potenciar el anabolismo, proporcionando una elevada ingesta calórica.
3. Asegurar que se mantiene el equilibrio entre leucina, isoleucina y valina mediante la administración de suplementos de isoleucina y valina.

Para conseguir una rápida reducción de los niveles de leucina en sangre, este aminoácido debe ser excluido inmediatamente de la dieta y debe favorecerse su incorporación en la síntesis endógena de proteínas. Para ello se emplean preparados exentos de BCAA. Sin embargo, estos únicamente se pueden administrar por vía oral o vía enteral a través de sonda. Por ello, en los pacientes con intolerancia gástrica, la administración tanto de los preparados libres de BCAA como de los suplementos de valina e isoleucina resulta un verdadero problema terapéutico. Las técnicas dialíticas han resultado eficaces para eliminar el exceso de leucina de la sangre periférica y, por tanto, para evitar sus efectos tóxicos. Sin embargo, estas técnicas se asocian con mayor número de complicaciones y riesgos, incluyendo infecciones.

Una alternativa novedosa en el tratamiento de las descompensaciones agudas de la enfermedad del jarabe de arce es el empleo de nutrición

parenteral elaborada a partir de una mezcla de aminoácidos libres de BCAA. En la Tabla 2 se resumen otras estrategias terapéuticas complementarias empleadas habitualmente en el manejo agudo de la enfermedad del jarabe de arce<sup>2</sup>.

**Tabla 2**  
Otras estrategias terapéuticas en el manejo agudo

| Estrategia                                        | Descripción                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prevención de infecciones y tratamiento del dolor | Antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos                                                                                                                                                                                                                          |
| Administración de antieméticos                    | Ondansetron 0,15 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                |
| Prevención del edema cerebral                     | Na <sup>+</sup> a dosis de 6 mEq/kg/día<br>Furosemida a dosis de 0,5-1mg/kg/6 h<br>Suero salino hipertónico para mantener la concentración de sodio por encima de 140 mEq/L. Si la situación neurológica es grave, se puede administrar manitol intravenoso (0,5g/kg) |
| Hemodiálisis/hemofiltración                       | Se emplean para eliminar el exceso de leucina en descompensaciones graves                                                                                                                                                                                             |
| Fenilbutirato iv                                  | Valorar su uso a dosis de 250 mg/kg si se dispone vía central                                                                                                                                                                                                         |

A continuación se presenta un caso de un paciente pediátrico con la enfermedad del jarabe de arce de presentación clásica, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por una descompensación metabólica grave, que presentó intolerancia gástrica y fue tratado con nutrición parenteral libre de aminoácidos ramificados.

## Presentación del caso

Se trata de un paciente de 2 años y 3 meses de edad que fue diagnosticado de enfermedad de orina con olor a jarabe de arce mediante cribado metabólico neonatal. A los 7 días de vida ingresó en el Servicio de Neonatología por este motivo, detectándose unos niveles de leucina de 29,6 mg/dl, confirmándose así el diagnóstico. El paciente fue dado de alta y fue seguido por la Unidad de Enfermedades Metabólicas de nuestro hospital, iniciándose tratamiento dietético con restricción de aminoácidos ramificados y con adición de suplementos vitamínicos (Protovit<sup>®</sup>), valina, isoleucina y tiamina. Así mismo se inició alimentación enteral con fórmula específica exenta en BCAA, MSUD Anamix Infant<sup>®</sup> 500 ml al día repartidos en 3 tomas.

A los 2 años y 3 meses de edad el paciente acude al Servicio de Urgencias por cuadro de 3 días de evolución de fiebre (máximo 38,8°C), fluxión nasal, vómitos con las tomas e inestabilidad en la marcha. En la analítica se objetiva acidosis metabólica, por lo que se decide el ingreso hospitalario. Inicialmente ingresa en la planta de hospitalización, con diagnóstico de descompensación metabólica en contexto de infección por adenovirus, en un paciente diagnosticado de enfermedad del jarabe de arce, donde se pauta dieta exenta de proteínas, perfusión de glucosa a 10 mg/kg/min y lípidos a 3,3 mg/kg/día. A las 12 horas de ingreso sufre empeoramiento clínico presentando disminución del nivel de conciencia, mirada fija, pupilas midriáticas, rigidez de miembros, respiración estertorosa y trismus, por lo que se decide su traslado a la UCIP. En la Tabla 3 se

detallan las evoluciones más relevantes del paciente durante el episodio que se describe.

**Tabla 3**  
Evolución clínica e historia metabólica-nutricional

| Día | Acontecimiento                                                                                                                                         | Tratamiento metabólico-nutricional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Ingreso en planta de hospitalización por intolerancia oral en contexto de infección respiratoria por adenovirus.                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta exenta de proteínas (966 kcal/día).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2   | Traslado a UCIP por empeoramiento clínico. Se confirma la descompensación metabólica. Balances positivos; tendencia a la hiponatremia e hiperglucemia. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemodiafiltración venovenosa continua.</li> <li>Perfusión de suero salino hipertónico al 3%.</li> <li>Insulina a 0,05 UI/kg/h.</li> <li>Furosemida iv.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Carnitina: 400 mg/6 h iv.</li> <li>Tiamina: 300 mg/24 h iv.</li> <li>Isoleucina: 200 mg/12 h a través de SNG.</li> </ul> </li> </ul>                                                             |
| 3   | Se inicia alimentación enteral a través de SNG en función de tolerancia.                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nutrición parenteral SIN proteínas (94 kcal/kg):</li> <li>Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16%: 8 tomas de 10 ml.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Carnitina: 275 mg/6 h iv.</li> <li>Tiamina: 300 mg/24 h iv.</li> <li>Isoleucina: 200 mg/8 h a través de SNG.</li> <li>Valina: 200 mg/12 h a través de SNG.</li> <li>Alanina: 200 mg/12 h a través de SNG.</li> </ul> </li> </ul> |
| 4   | Buena tolerancia a la nutrición enteral. Hipopotasemia.                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se incrementa aporte calórico: 90-100 kcal/kg/día.</li> <li>Se incrementa aporte de K en NP.</li> <li>Se reduce carnitina a 275 mg/8 h iv.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 5   | Vómito abundante en relación a aumento de secreciones respiratorias. Aumento de los niveles de aminoácidos ramificados en plasma.                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende nutrición enteral.</li> <li>Nutrición parenteral SIN proteínas.</li> <li>(116 kcal/kg/día).</li> <li>Suplementos: se aumenta valina a 200 mg/8 h.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 6   | Se reinicia nutrición enteral fraccionada en tomas para probar tolerancia, aumentar el aporte calórico y evitar el catabolismo proteico.               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nutrición parenteral SIN proteínas.</li> <li>Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16%.</li> <li>Kcal totales: 149,5 kcal/kg/día.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se aumenta isoleucina a 300 mg/8h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                             |
| 7   | Se coloca sonda transilírica (STP) para administración continua de NE. Niveles de aminoácidos elevados.                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia fenilbutirato: 1.100 mg/12h a través de STP.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 8   | Acidosis metabólica. Niveles bajos de tirosina e hiperexcitabilidad muscular.                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia perfusión de bicarbonato iv.</li> <li>Se inicia tirosina: 200 mg/12h a través de STP.</li> <li>Se pasa fenilbutirato a vía iv a 2.750 mg/24 h.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 10  | Corrección de la acidosis metabólica.                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende bicarbonato iv.</li> <li>Se pasan suplementos a vía oral.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 11  | Aumenta la tolerancia a la nutrición enteral a través de STP; se aumentan aportes calóricos.                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nutrición parenteral SIN proteínas.</li> <li>Nutrición enteral MSUD Anamix Infant® 16% A 15 ml/h. kcal totales: 152,7 kcal/kg/día.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 12  | Presenta un vómito de contenido mucoso y escaso.                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se disminuye velocidad de nutrición enteral.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se disminuye valina a 200 mg/12 h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 13  | Tolerancia a la nutrición enteral a través de STP sin vómitos.                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se aumenta la velocidad de nutrición enteral a 15 ml/h.</li> <li>kcal totales: 149 kcal/kg/día.</li> <li>Se suspende ondansetron iv.</li> <li>Suplementos: se disminuye isoleucina a 300 mg/12 h.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       |
| 14  | Persisten concentraciones elevadas de leucina en fluidos corporales. Náuseas; hiperperistaltismo con aumento del número de deposiciones.               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añade Dipeptiven® a la nutrición parenteral y Loprofin® a la nutrición enteral.</li> <li>Kcal totales: 153 kcal/kg/día.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se disminuye valina a 150 mg/12 h.</li> <li>Se disminuye isoleucina a 200 mg/12 h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                    |
| 15  | Persisten concentraciones elevadas de leucina en fluidos corporales.                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia nutrición parenteral CON AMINOÁCIDOS NO RAMIFICADOS (500 ml al 4%).</li> <li>Se suspende nutrición enteral.</li> <li>kcal totales: 140 kcal/kg/día.</li> <li>Se pasan carnitina y tiamina a vía iv.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           |
| 16  | Traslado a planta de hospitalización.                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 18  | Se reducen de forma muy importante los niveles plasmáticos de leucina tras la introducción de aminoácidos no ramificados en la nutrición parenteral.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ajustan suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se disminuye valina a 200 mg/24 h.</li> <li>Se disminuye isoleucina a 300 mg/24 h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                             |
| 19  | Disminución del nivel de conciencia, pupilas midriáticas, no reactivas. Hipertensión intracraneal. Traslado a UCIP.                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia perfusión suero salino hipertónico al 3%.</li> <li>Se ajustan suplementos:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 20  | Niveles de leucina persisten bajos.                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se añade nutrición enteral y se disminuye aporte de nutrición parenteral.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 24  |                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ajustan aportes calóricos en nutrición parenteral y enteral. kcal totales: 63,19 kcal/kg/día.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se aumenta tiamina a 150 mg/12 h.</li> <li>Se suspenden suplementos de valina, alanina, isoleucina, tirosina y fenilbutirato.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                   |
| 26  | Hipopotasemia e hiperglucemia                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se aumentan aportes de K<sup>+</sup> en la parenteral.</li> <li>Se administra insulina.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 31  | Elevación de GGT en relación con nutrición parenteral prolongada. Hepatomegalia.                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se reinicia valina a 100 mg/24 h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 38  | Buena tolerancia a la nutrición enteral                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se reducen aportes en la nutrición parenteral.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 41  |                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende nutrición parenteral.</li> <li>Nutrición enteral exclusiva: MSUD Anamix Infant® + Almirón sin lactosa + Loprofin®. Kcal totales: 96 kcal/kg/día.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 42  | Aumento de niveles de leucina en relación con bajo aporte calórico con aparición de catabolismo.                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende Almirón y se añade glucosa al 12%.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende valina.</li> <li>Se reinicia isoleucina 100 mg/24 h.</li> <li>Se reinicia tirosina 100 mg/24 h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                       |
| 48  |                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende glucosa iv.</li> <li>Suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspende isoleucina.</li> <li>Se disminuye tirosina a 100 mg/48 h.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| 49  |                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se suspenden lípidos iv.</li> <li>Suplementos: se reinicia isoleucina 100 mg/24 h.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 56  | Gran mejoría neurológica y hemodinámica. Ausencia de vómitos en los días previos.                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se inicia tolerancia oral con yogurt natural.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 58  | Muy buena tolerancia oral.                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se ajustan suplementos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiamina 200 mg/24 h oral.</li> <li>Carnitina 100 mg/24 h oral.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 59  | Se traslada a planta de hospitalización.                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 67  | <b>Alta hospitalaria</b>                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Ante la sospecha de descompensación metabólica y por recomendación del Servicio de Metabolopatías, se inicia hemodiafiltración. Durante el segundo día de ingreso presenta tendencia a hiponatremia e hiperglucemia, por lo que se administra perfusión de suero salino al 3% e insulina. Se comienza la administración de suplementos de valina, alanina, isoleucina y tirosina, cuyas dosis se irán ajustando durante el ingreso según los niveles plasmáticos. El tercer día de ingreso se inicia alimentación oral con MSUD Anamix Infant<sup>®</sup> con buena tolerancia. Presentó vómitos ocasionales en relación con secreciones mucosas respiratorias. Se monitorizaron los niveles de leucina de forma diaria presentando un ascenso máximo de 12 mg/dl coincidiendo con pico febril y vómitos mucosos. Se suspendió temporalmente la nutrición enteral reiniciándola posteriormente a través de sonda nasogástrica inicialmente y, posteriormente, transpilórica y administrando ondansetrón ante la aparición de náuseas. El séptimo día de ingreso, ante la falta de descenso de niveles de leucina (11 mg/dl, niveles normales: 1,0-2,6 mg/dl) se añade tratamiento con fenilbutirato. Preciso perfusión de bicarbonato sódico por acidosis metabólica. En este momento el paciente persistía con niveles elevados de leucina en plasma.

Ante la gravedad del cuadro clínico y ante la imposibilidad de incrementar los aportes calóricos por vía enteral debido a la intolerancia gástrica, se contacta con el Servicio de Farmacia para solicitar la preparación urgente de una nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados, de manera que permitan incrementar el aporte calórico-proteico y evitar así la situación de catabolismo en la que se encontraba el paciente. Dada la gravedad del caso y la urgencia de la situación, el Servicio de Farmacia inicia una serie de trámites para disponer de estos aminoácidos. Debido a la inexistencia de preparados proteicos comerciales exentos en aminoácidos ramificados para administración intravenosa, se solicita su preparación a un laboratorio francés con experiencia en su fabricación, Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AEGPS), establecimiento público de la AP-HP (Asistencia Sanitaria Pública de París). Unos días más tarde se solicita su preparación a un laboratorio español para agilizar así su disponibilidad en el hospital. Esta segunda preparación presenta una composición ligeramente distinta de la primera, pero igualmente exenta de aminoácidos ramificados (Tabla 4).

Tabla 4

Composición de la mezcla de aminoácidos exentos en BCAA y de la fórmula enteral específica

| Ingredientes    | Contenido por 500 ml                                                |                                                           | Contenido por 100 g |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|
|                 | Mezcla de aminoácidos libre de BCAA elaborados por AP-HP en Francia | Mezcla de aminoácidos libre de BCAA elaborados en España. | MSUD Anamix Infant® |
| Energía         | 100 kcal                                                            | 72 kcal                                                   | 466 kcal            |
| Aminoácidos     | 26 g                                                                | 17,95 g                                                   | 13,1 g              |
| Alanina         | 3,15 g                                                              | –                                                         | 0,82 g              |
| Arginina        | 2,05 g                                                              | 2,05 g                                                    | 1,40 g              |
| Ácido aspártico | 2,05 g                                                              | 2,05 g                                                    | –                   |
| Cisteína        | 0,50 g                                                              | 0,50 g                                                    | 0,52 g              |
| Ácido glutámico | 3,55 g                                                              | 3,55 g                                                    | 1,60 g              |
| Glicina         | 1,05 g                                                              | 1,05 g                                                    | 1,29 g              |
| Histidina       | 1,05 g                                                              | 1,05 g                                                    | –                   |
| Lisina          | 2,80 g                                                              | 2,80 g                                                    | 1,45 g              |
| Metionina       | 0,65 g                                                              | 0,65 g                                                    | 0,34 g              |
| Fenilalanina    | 1,35 g                                                              | 1,35 g                                                    | 0,94 g              |
| Prolina         | 2,80 g                                                              | –                                                         | 1,56 g              |
| Serina          | 1,90 g                                                              | –                                                         | 0,96 g              |
| Taurina         | 0,15 g                                                              | 0,15 g                                                    | –                   |
| Treonina        | 1,80 g                                                              | 1,80 g                                                    | 1,05 g              |
| Triptófano      | 0,70 g                                                              | 0,70 g                                                    | 0,42 g              |
| Tirosina        | 0,25 g                                                              | 0,25 g                                                    | 0,94 g              |

A partir de la incorporación de la fórmula proteica exenta en aminoácidos ramificados a la nutrición parenteral, el día 15 de ingreso se observa un rápido y significativo descenso de los niveles plasmáticos de leucina (Figura 2). Dada la mejoría en la situación clínica del paciente se decide traslado a planta de hospitalización; sin embargo, tres días más tarde, debido a la presencia de hipertensión craneal por la persistencia de edema cerebral, se decide reingreso en UCIP. Desde el reingreso presenta niveles bajos de leucina, y se combina nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados con nutrición enteral continua por sonda transpilórica, manteniendo un alto aporte calórico. Progresivamente se incrementó el aporte calórico en la nutrición enteral y se redujo la nutrición parenteral, que se suspendió el día 40 de ingreso. Precisó de forma aislada perfusión de insulina por hiperglucemia mantenida y aumento de aportes de potasio en parenteral por hipopotasemia. Se objetivó hipertransaminasemia en relación con nutrición parenteral prolongada, por lo que se cambió la fórmula lipídica a SMOFlipid® (mezcla de aceite de soja, oleico, MCT y omega-3). Después de 59 días ingresado y debido a su mejoría neurológica, hemodinámica y metabólico-nutricional, se traslada a planta de hospitalización, dándosele el alta tras 67 días de ingreso.

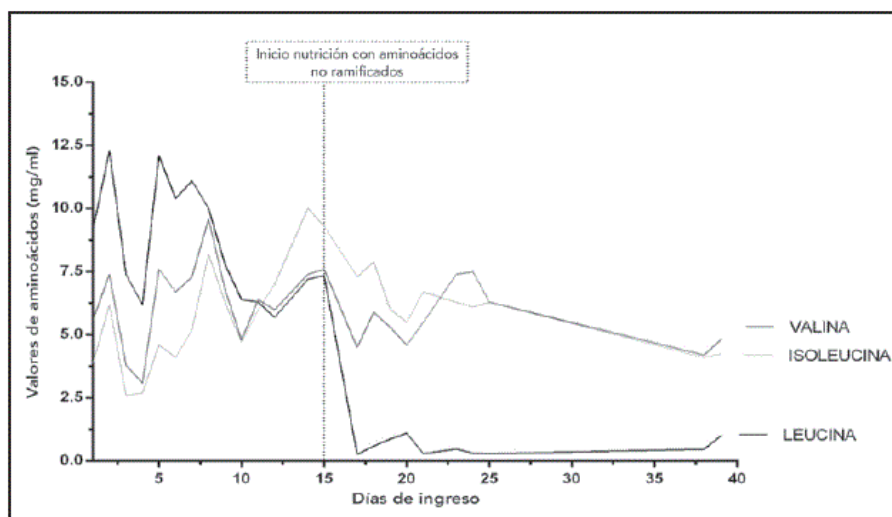


Figura 2

Evolución de los niveles plasmáticos de los aminoácidos ramificados (leucina, valina, isoleucina) durante el ingreso.

## Discusión y aportación farmacéutica

El manejo inicial de una descompensación aguda de la enfermedad del jarabe de arce está dirigido a reducir de forma rápida la concentración de leucina en los fluidos corporales. En la mayoría de los pacientes esto se consigue mediante la restricción de la leucina de la dieta y el aporte de fórmulas específicas exentas en BCAA de administración oral. En los pacientes con intolerancia gástrica, las técnicas dialíticas pueden ser una alternativa para eliminar el exceso de leucina; pero no están exentas de complicaciones. Varios autores han descrito la utilización de nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados. Townsend y cols.<sup>3</sup> fueron los primeros en emplear exitosamente nutrición parenteral total como alternativa en un paciente neonatal que presentaba una descompensación aguda de la MSUD, en el que no era posible la alimentación enteral y las técnicas dialíticas no habían funcionado. Berry y col<sup>4</sup> trataron 9 episodios de descompensaciones agudas en 5 pacientes pediátricos con una solución de aminoácidos no ramificados y observaron que la concentración plasmática de leucina se reducía en todos los casos tras la administración de la mezcla. Por último, Serrais y cols (5) compararon descompensaciones de la enfermedad tratadas con nutrición parenteral libre de BCAA frente al tratamiento clásico con fórmulas específicas de administración enteral. La disminución de la concentración plasmática de leucina fue significativamente mayor en los pacientes tratados con nutrición parenteral ( $p = 0,0026$ ) y no observaron mayor incidencia de efectos adversos. El mecanismo por el cual se consiguen efectos beneficiosos esta rápida disminución en los niveles plasmáticos de leucina, así como la mejoría clínica al iniciar el tratamiento no están totalmente claros. Es posible que sea una combinación de varios factores<sup>5</sup>; por un lado, se produce un incremento en el flujo de leucina desde el líquido

extracelular al líquido intracelular pero, por otro, también se produce un incremento en la síntesis de proteínas.

Nuestro caso es un ejemplo novedoso de la utilización de nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados para tratar una descompensación aguda de la enfermedad del jarabe de arce en un paciente con intolerancia gástrica en el que los aportes enterales no eran suficientes para evitar el catabolismo. La situación en la que se encontraba el paciente antes de iniciar el tratamiento era de alta gravedad, con niveles de leucina que llegaron a 12 mg/dl. Tras iniciarse nutrición parenteral con aminoácidos no ramificados la mejoría clínica fue más que evidente, con una disminución rápida de los niveles plasmáticos de leucina hasta valores normales. Desde el Servicio de Farmacia, los farmacéuticos especialistas responsables del área de pediatría y nutrición y mezclas intravenosas tuvieron un papel importante en:

- Preparación de los suplementos de valina, isoleucina, alanina, tirosina y fenilbutirato.
- Participación en las decisiones farmacoterapéuticas. Búsqueda bibliográfica de evidencias en el empleo de aminoácidos no ramificados de administración parenteral y posología adecuada de los mismos.
- Gestión y logística para la rápida disponibilidad de la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Conservación y almacenamiento de la mezcla de aminoácidos no ramificados.
- Preparación de la nutrición parenteral incorporando la mezcla de aminoácidos no ramificados.

Actualización de protocolos para el manejo de descompensación de la enfermedad del jarabe de arce para que futuros pacientes se puedan beneficiar de esta alternativa terapéutica.

## Referencias

- Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. España; 2009. 487 p.
- Páez L, Suárez 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.
- Townsend I, Kerr DS. Total parenteral nutrition therapy of toxic maple syrup urine disease. Am J Clin Nutri. 1982;36:359-365.
- Berry GT, Heidenreich R, Kaplan P et al. Branched-chain amino acid-free parenteral nutrition in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease. N Engl J Med. 1991; 324:175-179.
- Servais A, Arnoux JB, Lamy C et al. Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. J Inher Metab dis. 2013; 36:939-944.