

Reporte de Caso

Enfermedad de orina de jarabe de arce: reporte de caso y revisión de la literatura

Disease of maple syrup urine: case report and review of the literature

EDWARD DÍAZ JIMÉNEZ¹, ERICK ESTRADA BILBAO², FREDDY DAVID RIVERA³

Resumen

La Enfermedad por Orina de Jarabe (MSUD por sus siglas en inglés Maple Syrup Urine Disease) de arce es un error innato del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA por sus siglas en inglés Branched-Chain Amino Acids) como valina, isoleucina y principalmente leucina. Cuya acumulación produce una encefalopatía neonatal grave la cual, de no ser diagnosticada y tratada de forma precoz y oportuna, lleva a la aparición de secuelas neurológicas permanentes o a muerte en etapas tempranas de la vida. **Objetivo:** Describir en este artículo los aspectos clínicos y diagnósticos de un paciente con MSUD y hacer una revisión actualizada del tema. **Método:** El reporte de caso se basa en datos recopilados en la historia clínica del primer paciente diagnosticado y manejado en el Hospital Infantil los Ángeles de la ciudad de Pasto- Nariño. **Conclusión:** Ante la presencia de un paciente con alteraciones y olor característicos de esta enfermedad, se debe sospechar en la posibilidad de este diagnóstico pues si se realiza precozmente la sobrevida y el riesgo de complicaciones disminuye.

Palabras Clave: Jarabe de arce; Error innato del metabolismo; Aminoácidos de cadena ramificada; Encefalopatía neonatal.

Abstract

The Syrup Urine Disease (MSUD) maple is an inborn error of metabolism of branched-chain amino acids (BCAA) and valine, isoleucine and leucine mainly. Whose accumulation causes a severe neonatal encephalopathy which if not diagnosed and treated early and timely, leading to permanent neurological sequelae or death early in life. To describe in this article the clinical aspects and diagnosis of a patient with MSUD and do an updated review of the topic. **Method:** The case report is based on data collected in the clinical history of the first patient diagnosed and managed at Children's Hospital Los Angeles in the city of Pasto, Nariño. **Conclusion:** In the presence of a patient with phenotypic traits to physical examination and odor characteristic of this disease should be suspected in the possibility of this diagnosis.

¹ Docente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico Pediatra, Universidad Libre Seccional Cali, Pediatra Social, Universidad de Barcelona, España. Grupo Grinped. e-mail: edward.diazj@unilibcali.edu.co

² Médico Epidemiólogo, Clínica Fundación Santa Fe de Bogotá, Epidemiólogo, Fundación Universitaria del Área Andina, Colombia, Maestría en Farmacología, Clínica Fundación Universitaria de las Ciencias de la Salud, Colombia. e-mail: erick.estrada@fsfb.org.co

³ Médico General, Clínica Comfandi, Cali. Médico, Universidad Libre Seccional Cali. Colombia. e-mail: davidrivera24@hotmail.com
Recibido: abril 9 de 2021 Revisado: mayo 11 de 2021 Aceptado: mayo 28 de 2021

Cómo citar: Díaz Jiménez E, Estrada Bilbao E, Rivera FD. Enfermedad de orina de jarabe de arce: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Salud Libre*. 2021; 16 (1): e606551. <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.6551>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.6551>

Keywords: Maple syrup; Inborn error of metabolism; BCAA; Neonatal encephalopathy.

Introducción

La Enfermedad de la orina con Olor a Jarabe de Arce (MSUD) es un trastorno en el Metabolismo de los Aminoácidos Ramificados (BCAA) debido a la deficiencia del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada¹.

Fue reportada por primera vez en 1954 por Menkes quien detectó tres casos en una familia y se describe como “enfermedad neurodegenerativa” de inicio neonatal y con desenlace letal hacia el tercer mes de vida; los afectados presentan un olor particular en la orina, semejante al jarabe de arce usado como alimento².

Caso Clínico

Recién nacido femenino de 6 días de vida que ingresa remitido de institución de nivel uno de atención por cuadro caracterizado en hipoactividad, alteración de la succión y somnolencia con algunos episodios de irritabilidad. No presencia de fiebre, no signos de dificultad respiratoria. Al parecer previo al inicio del cuadro abuela administra “miel de rosas” para “purgarla”.

Paciente producto de madre de 21 años G5A3P1C1, nacida por cesárea por oligohidramnios a las 38 semanas. Realizo control prenatal. Apgar de 9 al nacer. Peso: 2850 gramos talla: 49 cm PC: 35 cm. Sin alteraciones al examen físico. Se dio salida con la madre. No hay antecedentes familiares relevantes.

Al ingreso se encontró en regular estado general hipoactiva, hipotónica. Signos vitales sin alteraciones. Fontanela permeable normotensa. Ruidos cardiacos rítmicos no soplos. Campos pulmonares ventilados no sobre agregados. Abdomen blando depresible, sin visceromegalias, muñón umbilical sin alteraciones. Genitales femeninos sinequias.

Extremidades simétricas, no deformidades, pulsos positivos, llenado capilar 3 segundos.

Se toma Glucometría con resultado de 64 mg/dl, se ingresa a la unidad de recién nacidos con diagnóstico de hipoglicemia y se inicia manejo con NET y líquidos endovenoso. Se toman reactantes de fase aguda y cultivos descartándose proceso infeccioso asociado. Paciente evoluciona satisfactoriamente con mejoría parcial de la succión. Sin embargo, a los cuatro días de hospitalización presento episodios de convulsiones tónico clónica generalizadas y apnea por lo requiere inicio de manejo con Anticonvulsivantes, intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Se descarto meningitis. Ecocardiograma normal. Eco transfontanelar normal. TAC cerebral que mostro edema cerebral leve. Evoluciono adecuadamente y se controlaron las crisis convulsivas, gases arteriales normales, parámetros ventilatorios mínimos lográndose la extubacion con buena tolerancia.

Clínicamente persistió con hipotonía, reflejos primarios disminuidos, posición en opistotonos persistente y gran trastorno de succión deglución. Se realizo vías digestivas que evidencio reflujo gastroesofágico severo por lo cual se le realizo gastrostomía y cirugía antirreflujo (Figura 1).

Figura 1. Posición en Opistotonos



Fuente: Tomada por los autores.

Llamó la atención presencia de olor a “azúcar quemada” en la piel y orina a la semana de estar hospitalizado, se sospecho enfermedad metabólica y se solicito pruebas de aminoácidos en sangre y orina. Durante este periodo y esperando los resultados se presentaron lesiones descamativas eritematosa en cuello, pliegues de codos, área del pañal y región poplíteas que aumentaron de tamaño se diagnostico dermatitis seborreica y se inicio manejo sin mejoría. Las lesiones de piel se sobreinfectaron y se aisló *Stafilococcus aureus* meticiloresistente. Requirió manejo con Vancomicina endovenosa (Figura 2).

Figura 2. Lesiones en piel



Fuente: Tomada por los autores.

Se tomó Resonancia magnética cerebral que mostro notoria alteración en la intensidad de señal de la sustancia blanca que afecta de modo difuso los hemisferios cerebrales, el brazo posterior de la capsula interna, tallo cerebral y los hemisferios cerebelosos. Lo que aumento la sospecha de enfermedad metabólica.

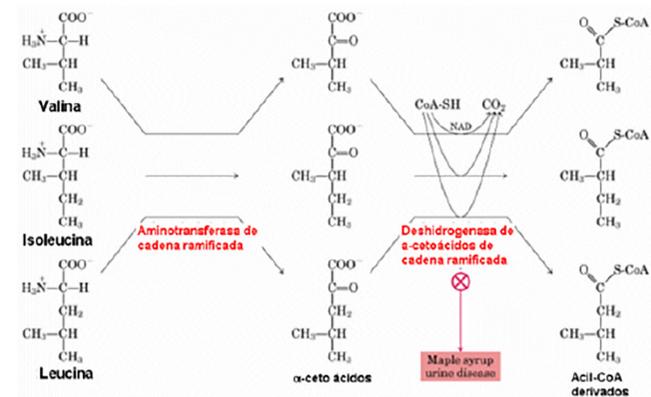
Llego reporte de aminoácidos en sangre donde se reporto una elevación importante de aminoácidos de cadena ramificada: leucina, valina e isoleucina. Con lo cual se confirmo diagnostico de enfermedad de orina de jarabe de arce. Se manejo con TPN sin aporte de aminoácidos más maltodextrinas por vía enteral. Luego se inicio formula especial MSUMED por gastrostomía con buena tolerancia.

Definición de la enfermedad

MSUD, es un error innato del metabolismo caracterizado por acumulación de AA de cadena ramificada y de alfa cetoácidos ramificados. Fue reportada por primera vez en 1954 por Menkes quien detectó tres casos en una familia y se describe como “enfermedad neurodegenerativa” de inicio neonatal y con desenlace letal hacia el tercer mes de vida; los afectados presentan un olor particular en la orina, semejante al jarabe de arce usado como alimento^{1,3}.

El reconocimiento del defecto enzimático responsable de la MSUD se inicia con la documentación de niveles plasmáticos elevados de AA de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina (BCAA), en los individuos afectados para posteriormente aislarse también los alfa cetoácidos ramificados (BCKA), sugiriendo que el defecto metabólico se encuentra en el catabolismo de AA, particularmente en la descarboxilación de cetoácidos (Figura 3).

Figura 3. La deficiencia de esta deshidrogenasa origina la patología denominada la enfermedad del jarabe de Arce por niveles plasmáticos elevados de AA de cadena ramificada, valina, leucina e isoleucina (BCAA)



Fuente: http://www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/BBM-II_farmacia/tema14-3.htm

La MSUD es reconocida como una enfermedad hereditaria autosómica recesiva de distribución multiétnica, con una incidencia de 1/185.000 recién nacidos, aunque existen

grupos étnicos con mayor incidencia. 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, el reconocimiento de variantes fenotípicas más benignas de la enfermedad indicaría que existe un subregistro de los pacientes afectados. 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 fosfatasa y BCKD quinasa⁴.

La frecuencia de estas enfermedades es variable, dado que son trastornos poco frecuentes no se cuenta con estadísticas claras, sin embargo, se estima que la prevalencia global de este tipo de trastornos varía entre 1:500 a 1 en 1500 nacidos vivos. En la actualidad se estima que hay cerca de 550 trastornos con incidencias altamente variables dentro de los que se cuentan trastornos como hemoglobinopatías (1:400), hipotiroidismo congénito (1:4.500), Fenilcetonuria (PKU) (1: 15.000), desordenes de ácidos grasos y acidemias metabólicas (1: 100.000)^{1,3,5}.

En Colombia no contamos con estadísticas de prevalencias de errores innatos del metabolismo. Se tienen reportes aislados de diferentes trastornos, y estudios de grupos específicos de enfermedades, siendo posiblemente el más importante, el estudio de mucopolisacáridos en Colombia⁵.

Hay comunidades con mayor incidencia de MSUD, dentro de ellas la menonita norteamericana y algunas del Oriente Medio. Por técnicas de genética molecular se ha logrado la clonación del ADN para subunidades catalíticas en los afectados, identificando así la localización cromosómica de las tres subunidades del complejo

enzimático y la estructura de sus tres genes. En la actualidad se descubren cada vez más mutaciones para los loci de las subunidades implicadas en MSUD traduce en una mejor identificación prenatal, en el reconocimiento de los portadores y en la redistribución en los diferentes grupos de población⁶.

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 leucina⁷.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico corresponde al de una encefalopatía aguda durante los primeros días de la vida neonatal, aunque hay formas más leves que pueden tener su presentación inicial en edades mayores. La combinación de niveles normales de amonio, en ausencia de acidosis metabólica (observada en estados iniciales de la enfermedad) en un neonato en coma, o con signos de encefalopatía, deben aumentar la sospecha de la enfermedad⁸.

Las manifestaciones iniciales de MSUD aparecen generalmente a partir del cuarto día de vida, siendo la letargia y la succión pobre los signos más precoces; Forma clínica progresiva que presento el paciente del caso clínico, a partir del séptimo día se empieza a advertir pérdida de peso y cambios en el tono muscular, siendo el momento en el que también aparece un olor característico en la orina, semejante al azúcar quemada y secundario al acumulo de isoleucina y de 4-5-dimetil-3-hidroxi-furanona que se evidencia por la presencia de cetonas. Si la enfermedad progresa sin tratamiento los signos de hipertensión endocraneana aparecen al final de la segunda semana de vida, con

progresión del deterioro de conciencia hasta llegar al coma y finalmente a la muerte⁹.

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 hipertonia de extremidades, movimientos de boxeo o pedaleo, tremulaciones y postura en opistótonos¹⁰. Similar al paciente descrito en nuestro caso clínico.

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 hiperlactatocidemia y de hiperamonemia constituyen la forma más frecuente de presentación, aunque también están descritas presentaciones con acidosis (pH < 7,3 y bicarbonato < 10 mmol/L), hipoglucemia (< 40 mg/dl) y/o discreta hiperamonemia (amonio < 130 µmol/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, en este caso las manifestaciones dermatológicas fueron evidentes), todas ellas relacionadas al mal control de las concentraciones sanguíneas de BCAA 10. Otros tipos de formas de presentación son la intermedia, intermitente, sensible a tiamina, deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E3) y las formas no clasificables^{10,11}.

Diagnóstico

a) Diagnóstico de Laboratorio

Las concentraciones plasmáticas normales de los aminoácidos ramificados, 2-3 horas

post ingesta, son: leucina 80-200 µmol/L (1,0-2,6 mg/dl), isoleucina 40-90 µmol/L (0,5-1,2 mg/dl) y valina 200-425 µmol/L (2,3-5,0 mg/dl) 10. 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 estudios enzimáticos y moleculares confirman el diagnóstico¹².

b) Diagnóstico Neurorradiológico

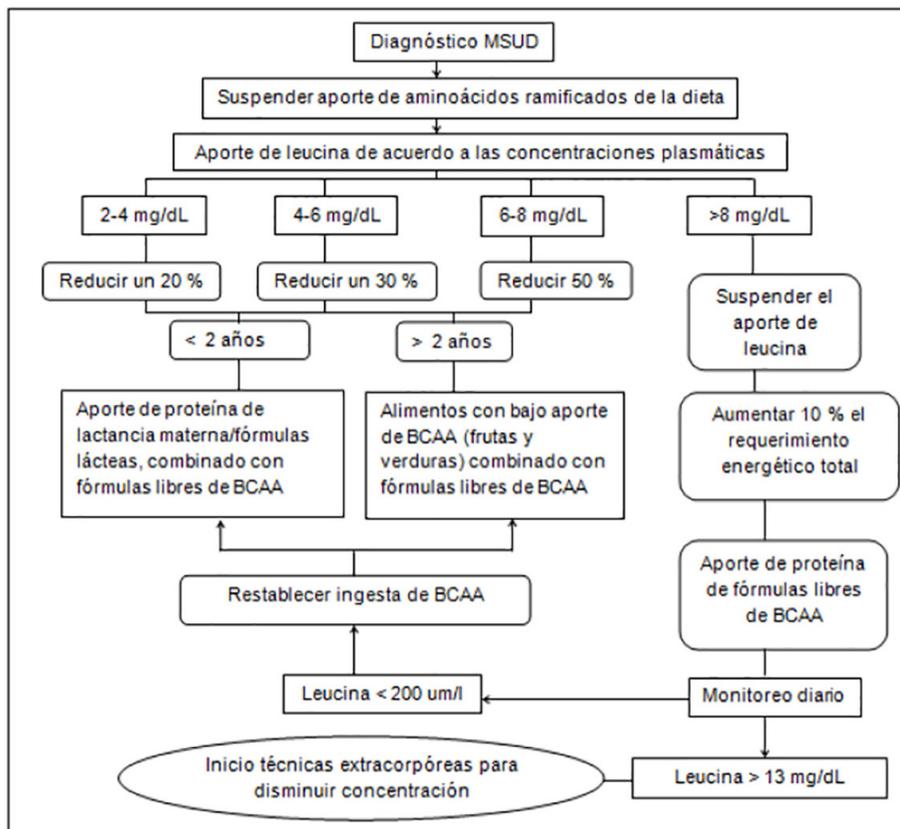
Los recién nacidos y lactantes que presentan sintomatología neurológica tienen un edema cerebral generalizado. Este hallazgo se visualiza como áreas de hipoatenuación en los estudios de TC y de hipo/hiperintensidad en imágenes potenciadas en T1/T2 (RM). Estos hallazgos son más evidentes en la sustancia blanca profunda del cerebelo (pedúnculos cerebelosos), vertiente dorsal del tronco del encéfalo, brazo posterior de ambas cápsulas internas, y más raramente en ganglios basales^{13,14}. Estos hallazgos se reportaron en el resultado de la RNM cerebral del paciente.

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 descompensación¹⁵.

En la Figura 4 se describe el protocolo de manejo nutricional para los niños con diagnóstico de Enfermedad de Orina con Olor a Jarabe de Arce y Fenilcetonuria en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá¹⁵.

Figura 4. Tratamiento de MSUD en el momento del diagnóstico



Fuente: Tomado de Meneses Lugo JA¹⁵.

Los objetivos del tratamiento son:

Remoción rápida del tóxico: La hemodiálisis, la diálisis peritoneal o ambas, tienen mayor efectividad en el aclaramiento de BCAA¹⁶. Las dificultades técnicas de este procedimiento en lactantes son factores que limitan el uso en estos pacientes¹⁷. Su indicación se da ante niveles de leucina >564 μmol/l (33 mg/dl) y síntomas neurológicos graves sin mejoría clínica tras 24 horas con dieta exenta de AACR²².

Soporte nutricional: Se han ensayado diversas terapias de alimentación parenteral y su uso se debe realizar en combinación con otras terapéuticas, demostrándose efectividad en el manejo de formas leves de descompensación¹⁸.

Manejo catabolismo/anabolismo: Durante estadios de infección, de ayuno o de vacunación, se aumenta el catabolismo proteico y se da un

aumento endógeno de BCAA¹⁹. La reducción del aporte proteico dietario y la instauración de fórmulas especiales previene el deterioro de la descompensación aguda y en pacientes con adecuado control metabólico no se ha demostrado que la vacunación precipite las crisis de la enfermedad²⁰.

Las fórmulas comerciales disponibles se basan en una dieta libre de BCAA que brinden un aporte de 2 a 3 g/K/día de equivalente proteico y de 20 a 24 Kcal/oz de aporte calórico. Los controles se deben realizar midiendo semanalmente los BCAA durante la fase inicial, para luego hacerlos menos frecuentes. También se dispone de sistemas de monitoreo urinario para el control de la enfermedad²⁰.

Pronóstico

Las mejoras en el entendimiento, la monitoria y el manejo oportuno y adecuado de los

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2021v16n1.6551>

pacientes permiten disminuir la morbilidad y la mortalidad por MSUD. La edad de diagnóstico y el curso de la enfermedad siguen siendo factores independientes, que pueden afectar el pronóstico a largo plazo. El riesgo de presentar complicaciones por descompensación aguda sigue siendo elevado hasta los seis años de vida, tiempo en el que el organismo es capaz de tolerar mejor el estrés.

Se ha observado que los pacientes que presentan pobre desarrollo intelectual en general, ya cursaban con otras secuelas neurológicas. Las perspectivas para el futuro incluyen la instauración del tamizaje neonatal general para ésta y para otras patologías metabólicas que requieren de un diagnóstico precoz como forma de instaurar manejos oportunos²¹.

En algunos casos es necesario el trasplante hepático, después de un trasplante exitoso, los pacientes pueden consumir una dieta sin restricciones²³.

Conclusiones

La enfermedad de la orina olor a jarabe de arce se produce por un defecto del complejo enzimático deshidrogenasa de los α -cetoácidos, acumulándose valina, isoleucina y leucina (VIL) y de sus metabolitos asociados a neurotoxicidad. La forma más frecuente es la forma neonatal o clásica, que se manifiesta desde el 5º 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 μ M/L. El diagnóstico temprano de las enfermedades metabólicas es esencial para intervenir lo antes posible y así evitar secuelas prevenibles, por lo tanto, debe sospecharse en todo neonato con síntomas y signos inespecíficos como hipotermia, irritabilidad, hiporexia, hipotonía

e hipertonia, acidosis metabólica, apnea, etc. Existen varias enfermedades en las cuales el olor del paciente o sus secreciones puede ayudarnos a llegar al diagnóstico específico.

Es importante que se sigan cumpliendo los protocolos dentro de las entidades de salud para la detección temprana y oportuna de enfermedades metabólicas huérfanas como estas, ya que este tipo de enfermedad se considera una emergencia en pediatría y neonatología, para así proporcionar al paciente un tratamiento temprano, oportuno y asegurar así una mejor calidad de vida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento

Esta investigación es patrocinada por la Oficina de Investigaciones de la Universidad Libre (Análisis a Gerente Académico en Colombia: estudio desde las perspectivas de Comportamiento Organizacional y Gestión del Conocimiento, C.I.8126), y realizada por investigadores y personal del Grupo de pediatría Grinped.

Referencias

1. Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho De Juan JA, Fraga Bermúdez JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):337-43. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70651-3](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70651-3)
2. Menkes JH. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urine substance. *Pediatrics*. 1954;14:462-63. <https://pediatrics.aappublications.org/content/14/5/462>
3. Simon E, Wendel U, Schadewaldt P. Maple syrup urine disease treatment and outcome in patients of Turkish descent in Germany. *Turk J Pediatr*. 2005; 47: 8-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15884622/>
4. 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. [https://doi.org/10.1016/S0307-4412\(96\)80019-7](https://doi.org/10.1016/S0307-4412(96)80019-7)

5. Zarante Bahamon AM. caracterización de pacientes entre 0 y 18 años con Errores Innatos del Metabolismo en el Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt y Hospital Militar Central 2010-2012 (Tesis de grado). Universidad Militar Nueva Granada. https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=000139291
6. Gomez J, Espinosa E, Barrera L. EO. Enfermedad De Orina En Jarabe De Arce: Mejoría Clínica Asociada a Detección Precoz Y Manejo Oportuno. Reporte De Caso y Revisión de Literatura. *Rev Fac Med.* 2008;16(1). http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_ar_text&pid=S0121-52562008000100013
7. 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. <https://doi.org/10.1542/peds.109.6.999>
8. Lyon G. Neurology of hereditary metabolic diseases in children (2nd edi.). New York: Mc Graw-Hill; 1996. <https://doi.org/10.1002/ana.410420127>
9. Gómez-Castro J, Espinosa-García E, Barrera I, Echeverry O. Enfermedad de orina en jarabe de arce: mejoría clínica asociada a detección precoz y manejo oportuno. Reporte de caso y revisión de literatura. *Rev med.* 2008; 16(1): 99-105. <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v16n1/v16n1a13.pdf>
10. 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. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0083>
11. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1985.tb00203.x>
12. 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. <https://doi.org/10.1007/BF02138780>
13. 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 Inherit Metab Dis.* 2004; 27 (suppl 1): 58. <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2004.01.016>
14. Di Rocco M, Biancheri R, Rossi A, Allegri AEM, Vecchi V, Tortori-Donati P. MRI acute intermittent maple syrup urine disease. *Neurology.* 2004;63(6):1078. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133303.07003.8EID:15452301>
15. Meneses Lugo JA. Protocolo de manejo nutricional para niños con Enfermedad de Orina con olor a jarabe de arce y Fenilcetonuria en el Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá. (Trabajo de grado). Pontificia Universidad Javeriana. <http://hdl.handle.net/10554/16067>
16. Rutledge SL. Neonatal Hemodialysis: Effective therapy for the encephalopathy of inborn errors of metabolism. *J Pediatr.* 1990; 116:125-26. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81661-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81661-0)
17. Puliyaanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJG. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 239-242. <https://doi.org/10.1007/s00467-001-0801-2>
18. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.* Ergón. Madrid 2004: 95-100. https://ergon.es/wp-content/uploads/2015/08/n018_Tratam_nutricional_EIM_3ed.pdf
19. Thompson GN. Acute illness in MSUD: Dynamics on protein metabolism and implications for management. *J Pediatr.* 1991;119:35-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81035-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81035-2)
20. Chuang D. Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. En: Scriver C, editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: Mc Graw-Hill; 2001. pp. 1239-40. [https://doi.org/10.1016/S0307-4412\(96\)80019-7](https://doi.org/10.1016/S0307-4412(96)80019-7)
21. Naughten ER, Jenkins J, Francis DE, Leonard JV. Outcome of maple syrup urine disease. *Arch Dis Child.* 1982;57(12):918-21. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.57.12.918>
22. Alvarez Montañez AE, Bermejo Padilla SM, Stapper Páez SY. Reporte de caso y revisión de literatura: Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce. *Pediatría.* 2020;53(1):30-5. <https://doi.org/10.14295/rp.v53i1.158>
23. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F *et al.* Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210-7. <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2014.05.006>