REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: revisión de la literatura

Maple Syrup Urine Disease: A Literature Review

Edisson Javier Fiallos Brito[1] Silvia Carolina Villacrés Gavilanes[2] Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso[3]

[1] Universidad Técnica de Ambato., Ambato, Ecuador
[2] Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador
[3] Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Ambato, Ecuador

Cómo citar este artículo:
Brito E, Gavilanes S, Valdivieso S. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: revisión de la literatura. **Medisur** [revista en Internet]. 2026 [citado 2026 Nov 5]; 24(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/53290

Resumen

Fundamento: la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es un error innato del metabolismo que provoca acumulación tóxica de aminoácidos de cadena ramificada y deterioro neurológico agudo.
Objetivo: sintetizar la evidencia reciente sobre su epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.
Métodos: mediante una revisión narrativa de la literatura publicada entre 2014 y 2024, en bases de datos biomédicas internacionales, que abarcó estudios clínicos, revisiones sistemáticas, casos relevantes y guías de manejo.
Resultados: la forma clásica es la más frecuente y grave y el tamizaje neonatal mediante espectrometría de masas constituye el método más efectivo para la detección temprana. El manejo requiere restricción dietética estricta, fórmulas metabólicas especializadas y abordaje intensivo durante la crisis, el trasplante hepático ha resultado ser una alternativa curativa en casos seleccionados.
Conclusiones: el diagnóstico precoz es esencial para prevenir secuelas neurológicas irreversibles.

Palabras clave: errores innatos del metabolismo, tamizaje neonatal, trasplante de hígado, espectrometría de masas, aminoácidos de cadena ramificada, dietoterapia

Abstract

Foundation: maple syrup urine disease is an inborn error of metabolism that causes toxic accumulation of branched-chain amino acids and acute neurological deterioration.
Objective: to synthesize recent evidence on its epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment.
Methods: a narrative review of the literature published between 2014 and 2024 in international biomedical databases was conducted, encompassing clinical studies, systematic reviews, relevant cases, and management guidelines.
Results: the classic form is the most frequent and severe, and neonatal screening using mass spectrometry is the most effective method for early detection. Management requires strict dietary restriction, specialized metabolic formulas, and intensive care during crises. Liver transplantation has proven to be a curative alternative in selected cases.
Conclusions: early diagnosis is essential to prevent irreversible neurological sequelae.

Key words: inborn errors of metabolism, newborn screening, liver transplantation, mass spectrometry, branched-chain amino acids, diet therapy

Aprobado: 2026-05-12 16:29:06

Correspondencia: Edisson Javier Fiallos Brito. Universidad Técnica de Ambato. Ambato. Ecuador. xv04@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las convulsiones neonatales constituyen una emergencia médica que requiere una identificación etiológica rápida debido al riesgo de secuelas neurológicas irreversibles.[1] Entre sus múltiples causas, los errores innatos del metabolismo (EIM) destacan por su elevada morbilidad y mortalidad, en especial, en países de ingresos medios donde el tamizaje neonatal ampliado no está plenamente implementado y persisten limitaciones para su diagnóstico oportuno.[2,3,4]

Dentro de los errores innatos del metabolismo, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) o *Maple Syrup Urine Disease* (MSUD) (por sus siglas en inglés), constituye una de las entidades más graves. Fue descrita inicialmente por *John Menkes* en 1954 y posteriormente ampliada por *Raut* y cols.[5]

La EOOJA se produce por un déficit del complejo enzimático de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada *o Branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex* o BCKDC (por sus siglas en inglés), [6] esencial para la degradación oxidativa de leucina, isoleucina y valina. [7] La acumulación de estos aminoácidos y sus metabolitos ocasiona neurotoxicidad aguda, edema cerebral y deterioro neurológico progresivo, que puede evolucionar rápidamente al coma y la muerte si no se interviene de manera inmediata. La expresión clínica es heterogénea e incluye entre sus formas: una clásica, una intermedia, una intermitente y variantes asociadas a la deficiencia de la subunidad E3, lo que complica el reconocimiento temprano.[8]

La prevalencia global estimada es de 1 por cada 185 000 nacidos vivos, con variaciones regionales atribuibles a factores genéticos y tasas de consanguinidad.[4,9] En estudios poblacionales recientes de Medio Oriente y Asia se han identificado patrones particulares de mutaciones y agregación familiar, lo que refuerza la importancia de comprender el trasfondo genético de la enfermedad. A nivel molecular, se han descrito más de 160 mutaciones en los genes que codifican las subunidades del BCKDC, hallazgos que explican la diversidad fenotípica.[9,10] En Ecuador, no se cuenta con datos epidemiológicos oficiales, además de la falta de incorporación de este padecimiento en el Panel Nacional de Tamizaje Neonatal lo que provoca diagnósticos tardíos y un incremento de secuelas neurológicas prevenibles.

A pesar de su baja prevalencia, la EOOJA es una enfermedad potencialmente manejable si se diagnostica de forma precoz. La evidencia muestra que los pacientes identificados mediante tamizaje neonatal presentan mejores resultados cognitivos, menor frecuencia de crisis metabólicas y una evolución más favorable.[11]

El tratamiento incluye restricción dietética de aminoácidos de cadena ramificada, suplementación con tiamina en casos sensibles y un abordaje multidisciplinario intensivo durante las crisis metabólicas. En los últimos años, se han reportado avances significativos en espectrometría de masas para cribado neonatal y en investigación traslacional orientada a terapias génicas y modulación metabólica.[12]

El propósito de esta revisión fue sintetizar la evidencia reciente sobre la fisiopatología, diagnóstico, manejo terapéutico y seguimiento de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce para destacar los avances en cribado neonatal y tratamiento.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa y descriptiva de la literatura, de acuerdo a los principios de la declaración, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (por sus siglas en inglés) en lo aplicable a la selección y síntesis de la evidencia. El objeto de estudio se centró en la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la EOOJA, con cobertura de todos los fenotipos clínicos reconocidos.

La búsqueda se ejecutó en las principales bases de datos biomédicas y científicas como Pubmed (MEDLINE), *ScienceDirect*, Scielo, Springer, Elsevier y Google Académico. La búsqueda se restringió a artículos publicados entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de octubre de 2024, en los idiomas español e inglés. Las palabras claves utilizadas fueron: jarabe de arce, aminoácido, alfa-cetoácido, deshidrogenasa, cadena ramificada, tamizaje neonatal, combinadas mediante el operador lógico AND.

En la estrategia de búsqueda se empleó la estandarización terminológica con la utilización de los términos de *Medical Subject Headings* (MeSH) y sus equivalentes en español del Descriptor en Ciencias de Salud (DeCS). La

combinación de términos se realizó mediante los operadores booleanos ("jarabe de arce" OR "aminoácido") AND ("alfa-cetoácido" OR "deshidrogenasa" OR "cadena ramificada" OR "tamizaje neonatal") ("*maple syrup urine disease*" OR "leucinosis") AND ("diagnosis" OR "*treatment*" OR "*clinical manifestations*" OR "*neonatal screening*").

El proceso de selección se llevó a cabo por los investigadores de forma independiente para reducir el sesgo. Se realizó una primera revisión de títulos y resúmenes seguida de la evaluación del texto completo.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en revistas científicas indexadas entre el 2014 y el 2024.
- Idiomas: artículos publicados en español o inglés.
- Tipo de estudio: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte y reportes de caso de alta relevancia que abordaran aspectos clínicos, diagnósticos o terapéuticos de la EOOJA.
- Disponibilidad de texto completo.

Criterios de exclusión:

- Estudios experimentales con modelos animales (*in vivo* o *in vitro*).
- Investigaciones en curso, no concluidas o *pre-prints*.
- Artículos que abordaran la enfermedad solo de forma superficial o tangencial.
- Editoriales, cartas al editor y tesis no publicadas.

Tras aplicar los criterios de selección, se obtuvieron un total de 78 artículos potencialmente elegibles. Luego de la revisión de texto completo, la evaluación de calidad y la eliminación de duplicados, se seleccionaron 23 artículos de alta relevancia clínica y científica que constituyeron la base documental para la síntesis narrativa.

Los datos extraídos de las fuentes seleccionadas se sistematizaron en las siguientes dimensiones o variables:

- Epidemiológicas: prevalencia, incidencia por región, patrón de herencia.
- Clínicas: tipo de fenotipo (clásico, intermitente, etc.), edad de inicio, manifestaciones neurológicas.
- Bioquímicas/diagnósticas: niveles de leucina y aloisoleucina en plasma, detección de cetoácidos.
- Terapéuticas: protocolos de manejo de crisis, eficacia de la restricción dietética, rol del trasplante hepático.

RESULTADOS

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, también, conocida como leucinosis, describe su baja frecuencia global, su patrón de herencia y las variaciones de incidencia en grupos étnicos específicos. La síntesis de la evidencia reciente sobre la enfermedad antes descrita se estructura en cuatro pilares fundamentales: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología

- Frecuencia global: la EOOJA es un error congénito del metabolismo con una prevalencia al nacer estimada en la población general de 1 en 185 000 recién nacidos vivos.[4,7,13]
- Herencia: trastorno autosómico recesivo. Ocurre por una deficiencia en la actividad del BCKAD, encargado del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada: leucina, isoleucina y valina. [4,7,13]
- Variaciones por grupo étnico: la incidencia varía significativamente en poblaciones con una alta tasa de consanguinidad o debido a un efecto fundador,[4] por ejemplo, se registra la mayor incidencia, con estimaciones de hasta 1 en 380 nacimientos en menonitas del Viejo Orden, *Old Order Mennonite*. [4,14] En la población *Askenazí* judía, la incidencia se estima en 1 en 26 000 nacimientos vivos.[4] Se han reportado prevalencias altas en regiones como Oriente Medio y se ha sugerido una mayor frecuencia en poblaciones donde el matrimonio consanguíneo es común, como en ciertas áreas de Arabia Saudita, Turquía, España y la India.[15]
- Cribado neonatal y detección: el cribado neonatal o tamizaje generalizado que incluye la detección de la EOOJA, permite un diagnóstico y tratamiento temprano, lo que es crucial para prevenir el daño neurológico irreversible y las

complicaciones potencialmente mortales.[4] Antes de su implementación, las formas más graves como la clásica, representaban la mayoría de los casos diagnosticados del 75 al 80 %, pero los datos recientes sugieren que las formas más leves podrían sumar hasta el 50 % de los casos identificados gracias a la detección temprana.[16]

Manifestaciones clínicas

La EOOJA se clasifica en cinco fenotipos clínicos que varían en la edad de inicio, la gravedad de los síntomas y la actividad enzimática residual. El síntoma característico en todos los tipos es el olor dulce similar al jarabe de Arce o azúcar quemada, presente en la orina, el cerumen y/o el sudor. [4] Los fenotipos clínicos se corresponden con las características:

- Fenotipo clínico, denominado: clásica o neonatal, tiene un inicio de los síntomas en los primeros días de vida, de 4 a 7 días. La actividad BCKDC residual es menor del 2 %. Es de una alta gravedad por su alta morbilidad y mortalidad. Los síntomas distintivos son: la encefalopatía progresiva, el coma, la hipotonía severa, el olor fuerte y la acidosis.[4,17]
- Fenotipo clínico: intermedia o subaguda, se reconoce su inicio en la infancia, de 5 meses a 7 años. La actividad BCKDC residual es del 2 al 15 %, se cataloga como de gravedad moderada con síntomas como: el deterioro gradual, el retraso en el desarrollo, la ataxia, las dificultades de alimentación y crisis leves durante el estrés.[18]
- Fenotipo clínico: intermitente, normal hasta el estrés metabólico (niñez/adolescencia). La actividad BCKDC residual es del 5 al 40 %. La gravedad se clasifica como: leve; episódica. Se distingue por: crisis agudas reversibles como: ataxia, cetoacidosis o encefalopatía, desencadenadas por infección o ayuno.[4,13,18]
- Fenotipo clínico: sensible a tiamina (vitamina B1). Su aparición puede ser en la infancia o de forma tardía. La actividad BCKDC residual es variable, sensible a cofactores. La gravedad va de leve a moderada. Los síntomas mejoran significativamente con la suplementación de dosis farmacológicas de vitamina B1.[13,17,18]
- Fenotipo clínico: deficiente de E3. Su inicio puede ser neonatal o infantil. La actividad BCKDC residual es por defecto en subunidad compartida. Se clasifica como grave con compromiso multisistémico. Sus síntomas son: acidosis láctica prominente, además de hipotonía y compromiso neurológico, debido a la deficiencia de un componente común a otros complejos enzimáticos.[13,17]

Diagnóstico

El diagnóstico oportuno es la clave para un buen pronóstico, especialmente en la forma clásica, donde el inicio del tratamiento en las primeras 72 horas de vida reduce de manera significativa la morbilidad y la mortalidad.[19]

El cribado neonatal o tamizaje, resulta el método principal para la detección precoz. Para lo cual se utiliza la técnica de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) (por sus siglas en inglés), con la cual se miden los niveles de aminoácidos en una muestra de sangre seca en papel de filtro. Esta prueba identifica un aumento en los aminoácidos de cadena ramificada (AACR): leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val).[20] Por lo que la presencia de aloisoleucina en el plasma es considerada el marcador diagnóstico patognomónico de la EOOJA.[21]

Una vez que el cribado es positivo o si hay sospecha clínica, se realizan pruebas confirmatorias:

- Aminoácidos en plasma: confirmación de las concentraciones elevadas de Leu, Ile y Val y la detección de aloisoleucina.[22]
- Ácidos orgánicos en orina: detectan los cetoácidos de cadena ramificada como el a-cetoisocaproico, que da el olor característico y cetonuria.[4]
- Pruebas genéticas: el diagnóstico se confirma mediante el análisis molecular de los genes relacionados con el complejo BCKAD, BCKDHA, BCKDHB o DBT para identificar las variantes patogénicas. [4]

Tratamiento

El tratamiento de la EOOJA tiene como objetivo evitar la acumulación neurotóxica de leucina y sus cetoácidos y se divide en manejo agudo (crisis metabólica) y manejo crónico (mantenimiento).[10]

Tratamiento agudo (crisis metabólica): en casos de descompensación, generalmente

desencadenada por infecciones, ayuno o estrés, resulta primordial revertir el catabolismo y eliminar la leucina rápidamente.

- Detención de proteínas: suspensión inmediata de la ingesta de proteínas naturales.[4]
- Soporte nutricional: administración de líquidos, glucosa y lípidos por vía intravenosa para proporcionar energía, revertir el catabolismo proteico endógeno y prevenir la hipoglucemia.[23]
- Remoción de leucina: cuando los niveles de leucina en plasma son gravemente altos o hay encefalopatía severa, se pueden requerir terapias de detoxificación extracorpóreas, son la hemodiálisis y la hemofiltración los métodos más eficaces para eliminar rápidamente los AACR y cetoácidos.[4]
- Manejo neurológico: tratamiento de soporte para el edema cerebral, que puede incluir elevación de la cabeza, restricción de líquidos y el uso de manitol o solución salina hipertónica.[4]

Tratamiento crónico (mantenimiento): el manejo de mantenimiento debe ser estricto y de por vida, dirigido por un equipo multidisciplinario (pediatras, genetistas y nutricionistas especializados):

- Restricción dietética de por vida: es el pilar del tratamiento. Consiste en una dieta de restricción severa de proteínas naturales para limitar la ingesta de Leu, Ile y Val.[4]
- Fórmulas médicas especiales: se utiliza una fórmula médica sintética que aporta todos los aminoácidos esenciales, vitaminas y minerales, pero que está libre de AACR o contiene cantidades muy controladas.
- Monitoreo bioquímico: se requiere un monitoreo constante y frecuente de los niveles de AACR en plasma para asegurar que la leucina se mantenga dentro de los rangos terapéuticos seguros, por ejemplo: 100 a 300 mmol/L según la edad.[13]
- Suplementación con tiamina: en la forma sensible a tiamina, se administra suplementación con dosis altas de vitamina B1 para intentar potenciar la actividad enzimática residual, siempre en combinación con la restricción dietética.
- Trasplante hepático: es una opción curativa para la EOOJA ya que el hígado trasplantado proporciona la actividad enzimática BCKAD que le falta al paciente. Se considera en casos de mal control metabólico o enfermedad grave, aunque es un procedimiento complejo.[12]

Futuras direcciones

Se están realizando investigaciones prometedoras con terapia génica para introducir una versión funcional de los genes defectuosos en células hepáticas, lo que podría ofrecer una alternativa de tratamiento en el futuro. Aunque aún no está disponible clínicamente para humanos, representa una esperanza realista para el futuro tratamiento curativo de esta enfermedad.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión confirmaron que la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) sigue siendo un trastorno metabólico de alta complejidad clínica y cuyo pronóstico depende estrechamente del diagnóstico precoz y de la intervención oportuna.

La evidencia sistematizada en este estudio coincide con los planteamientos de *Strauss* y cols.[7] y *Blackburn* y cols.[10] quienes destacaron que la neurotoxicidad causada por la acumulación de leucina y sus metabolitos constituye el principal determinante del deterioro neurológico temprano. Este hallazgo se refleja en la alta proporción de casos graves reportados en los fenotipos clásicos, resultados que concuerdan con investigaciones que han documentado que el inicio neonatal de la enfermedad se asocia con tasas elevadas de crisis metabólicas, coma y mortalidad.[17]

Desde una perspectiva epidemiológica, los datos de prevalencia encontrados se alinean con los reportes internacionales que estimaron una frecuencia global de 1 en 185 000 nacidos vivos, con incrementos significativos en poblaciones con consanguinidad elevada, como los Menonitas del Viejo Orden o ciertos grupos del Medio Oriente.[8] La revisión evidenció, además que en países latinoamericanos como: Ecuador, persisten brechas notables en el acceso al tamizaje neonatal ampliado, lo cual retrasa el diagnóstico y aumenta la probabilidad de secuelas neurológicas irreversibles. Este hallazgo concuerda con estudios multicéntricos que muestran que, en ausencia de tamizaje sistemático, entre el 70 y el 80 % de los diagnósticos se realizan en fases sintomáticas tardías, cuando ya existe un deterioro metabólico

significativo.[16]

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la clasificación de la EOOJA en cinco fenotipos, clásico, intermedio, intermitente, sensible a tiamina y deficiente de E3, coincide con lo establecido por *Xu* y cols.[8] además de otros autores, que resaltaron la importancia de reconocer esta variabilidad para orientar adecuadamente el manejo terapéutico. Los hallazgos de esta revisión confirman que el fenotipo clásico es el más prevalente y el de mayor severidad, lo que se relaciona con una actividad residual menor del 2 % en el complejo BCKDC, como también, lo señalan diversas investigaciones.[4,17]

El análisis de los métodos diagnósticos muestra que el tamizaje neonatal mediante espectrometría de masas en tándem es fundamental para la detección temprana, lo que coincidió con reportes de *Piri* y cols.[21] quienes demostraron que esta tecnología permite identificar elevaciones patognomónicas como la presencia de aloisoleucina,[21,22] de igual forma, se confirmó que el diagnóstico molecular representa un elemento clave para la confirmación y clasificación de variantes genéticas, en concordancia con estudios de *Younes* y cols.[9] que identificaron variantes específicas del complejo BCKDC asociadas a regiones de alta consanguinidad.

Los resultados, también reforzaron la evidencia de que la intervención terapéutica temprana mejora de manera significativa el pronóstico neurológico. La consistencia de estos hallazgos con estudios como el de *Mengler* y cols.[11] demostraron que los pacientes diagnosticados y tratados en los primeros días de vida presentaron mejores resultados cognitivos, menor frecuencia de crisis metabólicas y menor requerimiento de hospitalización prolongada, asimismo, esta revisión confirmó que el tratamiento exige un enfoque dual: manejo agudo intensivo durante las crisis metabólicas y manejo crónico basado en restricción dietética estricta, suplementación con fórmulas especiales libres de aminoácidos de cadena ramificada y monitorización bioquímica frecuente, como lo describen, *Strauss* y cols.[7] y *Jurecki* y cols.[23]

El trasplante hepático emerge como una alternativa terapéutica de carácter curativo en casos graves o con descontrol metabólico persistente, lo cual coincide con lo observado en las revisiones de *Deon* y cols.[12] quienes reportaron mejoras sustanciales en la estabilidad metabólica y calidad de vida postrasplante, sin embargo, esta intervención continúa limitada por su disponibilidad, costo y riesgos inherentes, lo cual constituye un desafío particularmente relevante en países de ingresos medios.

En cuanto a las futuras líneas de investigación, los avances recientes en terapia génica documentados ofrecen perspectivas esperanzadoras para una posible cura a mediano plazo. Aunque aún en fase experimental, estos estudios han demostrado que la restauración funcional del complejo BCKDC en modelos animales puede revertir el fenotipo clínico, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas para el manejo de esta enfermedad.

Por consiguiente, esta revisión también identificó limitaciones relevantes. La literatura disponible es heterogénea en cuanto a tamaño muestral, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas, lo que dificulta realizar comparaciones homogéneas entre estudios, además de la escasez de datos epidemiológicos locales subraya la necesidad urgente de fortalecer los sistemas de vigilancia y los programas de tamizaje neonatal en Ecuador y la región.

La contrastación de los resultados con la literatura confirmó que, la EOOJA continúa siendo un padecimiento de alta complejidad diagnóstica y terapéutica, cuyo pronóstico depende en gran medida de la detección precoz, la disponibilidad de recursos especializados y la coordinación interdisciplinaria para su manejo.

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce representa un desafío crítico de Salud Pública debido a su elevada morbilidad y mortalidad neurológica, por lo que su pronóstico vital y cognitivo depende estrictamente de un diagnóstico oportuno, idealmente dentro de las primeras 72 horas de vida, mediante el fortalecimiento de programas de cribado neonatal universal.

En el contexto regional, en especial en países como Ecuador, es imperativo transitar hacia modelos de detección precoz mediante espectrometría de masas en tándem para reducir la brecha diagnóstica y evitar secuelas irreversibles. El éxito terapéutico requiere garantizar el acceso ininterrumpido a fórmulas metabólicas especializadas y el seguimiento por equipos multidisciplinarios especializados; mientras que la suplementación con tiamina y el

manejo dietético estricto siguen siendo pilares del tratamiento crónico, el trasplante hepático se consolida como la única alternativa curativa actual para los casos más severos, a la espera de que los avances en terapia génica ofrezcan soluciones menos invasivas en el futuro cercano.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribuciones de los autores:

1-Conceptualización: Edisson Javier Fiallos Brito.

2-Curación de datos: Edisson Javier Fiallos Brito, Silvia Carolina Villacrés Gavilanes, Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso.

3-Análisis formal: Edisson Javier Fiallos Brito, Silvia Carolina Villacrés Gavilanes, Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso.

4- Investigación: Edisson Javier Fiallos Brito, Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso.

5- Adquisición de fondos: Este artículo no contó la adquisición de fondos.

6-Metodología: Silvia Carolina Villacrés Gavilanes.

7- Administración: Edisson Javier Fiallos Brito

8- Recursos: Edisson Javier Fiallos Brito.

9- Supervisión: Edisson Javier Fiallos Brito.

9-Validación: Silvia Carolina Villacrés Gavilanes, Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso.

10-Visualización: Edisson Javier Fiallos Brito, Silvia Carolina Villacrés Gavilanes.

11-Redacción del borrador original: Edisson Javier Fiallos Brito, Silvia Carolina Villacrés Gavilanes, Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso.

12-Redacción revisión y edición: Edisson Javier Fiallos Brito, Silvia Carolina Villacrés Gavilanes, Sofía Alejandra Pazmiño Valdivieso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Ramantani G, Pisani F. Neonatal seizures: diagnostic options and treatment recommendations. Clinical Epileptoly. 2022;35(1):310-6.

2- Saudubray J, Van den Berghe G, Walter J. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 6th ed. Berlín:Springer;2016.

3- Baidya S, Thapa J, Kadel A, Kharal N, Lamichhane M, Kumar R, et al. Maple syrup urine disease diagnosed in a resource-limited setting in an infant in Nepal: a case report. BMC Pediatr. 2020;24(1):770.

4- Hassan S, Gupta V. Maple Syrup Urine Disease. Florida:StatPearls Publishing;2025.

5- Raut D, Walhekar S, Misra A, Singh R. Thinking beyond sepsis to unravel a metabolic mystery: a rare case of neonatal maple syrup urine disease. Int J Contemp Pediatr. 2025;12(4):677-80.

6- Resende D, Barban A, Silva W, García F, Molfetta G, Marques A, et al. Molecular basis of various forms of maple syrup urine disease in Chilean patients. Mol Genet Genomic Med. 2021;9(5):e1616.

7- Strauss K, Puffenberger E, Carson V, Soltis K, Young M, Bowser L, et al. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease):Treatment, biomarkers, and outcomes. Mol Genet Metab. 2020;129(3):193-206.

8- Xu J, Jakher Y, Ahrens R. Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7490.

9- Younes S, Elkahlout R, Kilani H, Okashah S, Sharshani H, Rezoug Z, et al. Spectrum of genetic variants associated with maple syrup urine disease in the Middle East, North Africa, and Türkiye (MENAT): a systematic review. BMC Medical Genomics. 2025;18(1):49.

10- Blackburn P, Gass J, Vairo F, Farnham K, Atwal H, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10(2):57-66.

11- Mengler K, Garbade S, Gleich F, Thimm E, May P, Lindner M, et al. Treatment Outcomes for Maple Syrup Urine Disease Detected by Newborn Screening. Rev Pediatrics. 2024;154(2):e2023064370.

12- Deon M, Guerreiro G, Girardi J, Ribas G,

Vargas C. Treatment of maple syrup urine disease: Benefits, risks, and challenges of liver transplantation. Int J Dev Neurosci. 2023;83(6):489-504.

13- Díaz G, Brito M, Guirado M. Manifestaciones cutáneas en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: reporte de un caso. Finlay[Internet]. 2024[citado 29/10/25];14(3):[aprox. 9p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1436.

14- Fang X, Zhu X, Feng Y, Bai Y, Zhao X, Liu N, et al. Genetic analysis by targeted next-generation sequencing and novel variation identification of maple syrup urine disease in Chinese Han population. Sci Rep. 2021;11(1):18939.

15- Abiri M, Saei H, Eghbali M, Karamzadeh R, Shirzadeh T, Shafiri Z, et al. Spectrum of mutations in maple syrup urine disease in a cohort of 40 related patients and in silico analysis of novel mutations. Metab Brain Dis. 2019;34(4):1145-56.

16- Herber S, Schwartz I, Nalin T, Oliveira C, Camelo J, Santos M, et al. Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. J Pediatr. 2015;91(3):292-8.

17- Cheng A, Han L, Feng Y, Li H, Rong Y, Wang D, et al. MRI and clinical features of maple syrup urine disease. Diagn Interv Radiol. 2017;23(5):398-402.

18- López M, Vaca C. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: revisión de tres casos clínicos. Ciencia Digital[Internet]. 2018[citado 22/6/25];2(3):[aprox. 8p.]. Disponible en: https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/download/154/139/.

19- Wójtowiz J, Głąb W, Ujazda D, Bodziony K, Komoń A, Dominiak O. Maple syrup urine disease: diagnosis and contemporary treatment strategies. Biuletyn Głównej Biblioteki Lekarskiej. 2024;57(383):291-302.

20- Piri H, Miller A, Pronger D, Vicente F, Charrow J, Haymond S, et al. Quantification of Branched-Chain Amino Acids in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). En: Garg U, Zhang V. Clinical applications of mass spectrometry in biomolecular analysis: methods and protocols. New York:Humana Press; 2022.p. 234-50.

21- Piri H, Miller A, Pronger D, Vicente F, Charrow J, Haymond S, et al. A rapid LC-MS/MS assay for detection and monitoring of underivatized branched-chain amino acids in maple syrup urine disease. Journal Mass Spectrometry Advances Clinical Lab. 2022;24(1):107-17.

22- Nagata Y, Akita T, Ishii C, Oyaide M, Mita M. Development of an enantioselective three-dimensional HPLC system for the determination of alanine, valine, isoleucine, allo-isoleucine and leucine in human plasma and urine. Journal Pharmaceutical Biomedical Analysis Open. 2023;2(1):100013.

23- Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Hussa C, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metabol. 2019;126(4):341-54.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS