

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE



Grupo de trabajo de cribado neonatal.

Ponencia de cribado Poblacional

Marzo 2023



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

Elaboración del documento:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública:

Ministerio de Sanidad

Unidad de Programas de Cribado

Maria Vicenta Labrador Cañadas
Estefanía García Camiño
Marta Navarro Gómez
Belén Delgado Díez

Expertos externos

Elena Dulín Iñiguez
Mercedes Espada Sáenz-Torre
Isidro Vitoria Miñana

Comunidades y Ciudades Autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

Amalia Suárez Ramos
Raquel Yahyaoui Macías
Carmen Delgado Pecellín

Comunidad Autónoma de Aragón

Yolanda González Irazabal

Principado de Asturias

Eva García Fernández

Comunidad Autónoma de Canarias

Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Pilar Calatrava Arroyo

Comunidad Autónoma de Castilla y León

María Teresa Jiménez López
María García López
Ana Muñoz Boyero

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma
Laia Asso Ministrall
Judit Garcia-Villoria
Rosa M^a López Galera

Región de Murcia

Inmaculada González Gallego

Comunidad Autónoma de Extremadura

Jesús María Remón Álvarez-Arenas

Comunidad Autónoma de Galicia

Ángel Gómez Amorín
Ramón Vizoso Villares

Comunidad Autónoma de Las Islas Baleares

María del Carme Medà Bolunya
Celia Personat Labrador

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado
Enrique Ramalle Gómera

Comunidad de Madrid

Sara Santos Sanz
María Dolores Lasheras Carbajo

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Antonio Arraiza Armendáriz
Nerea Ferrero Sáiz

Comunitat Valenciana

Susana Castan Cameo
Pilar Marqués Coloma
José Ramón Llopis Esteve

Ministerio de Sanidad-INGESA

María Antonia Blanco Galán

Sociedades Científicas

Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo

María Luz Couce Pico

Sociedad Española de Epidemiología

Raquel Zubizarreta Alberdi

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Daisy Castiñeiras Ramos

Revisión y aprobación del documento:

Ponencia de cribado poblacional.

Fecha: 28 de marzo de 2023.

Comisión de Salud Pública.

Fecha: 18 de enero de 2024.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización.

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Ministerio de Sanidad, 2023.



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

Protocolo de cribado neonatal de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Nombre de la enfermedad:

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Cetoaciduria de cadena ramificada
Deficiencia del complejo deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada
Deficiencia de BCKD
Deficiencia de BCKDH
Leucinosis

Abreviatura: MSUD

CIE-10: E70.0; E70.1

Definición: Error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por un incremento en la concentración sanguínea y tisular de 3 aminoácidos de cadena ramificada esenciales: leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val). También presentan un aumento de allo-isoleucina (Allo-Ile), siendo éste patognomónico de la enfermedad. Estas alteraciones son producidas por el fallo del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (BCKD), responsable del segundo paso de la metabolización de estos aminoácidos.

Prevalencia: 1:185.000

Objetivo: detección, diagnóstico, tratamiento precoz y seguimiento de los recién nacidos con MSUD para reducir el riesgo de trastornos neurológicos irreversibles.

Síntomas clínicos: La forma clásica representa el 75-80% de los casos y es considerada la más grave. Se caracteriza por el olor dulzón en cerumen y orina, rechazo de la alimentación, irritabilidad y somnolencia seguido de otros síntomas como cetoacidosis letargia, convulsiones, apnea, distonía, estereotipias y opistótonos. El cuadro clínico puede progresar a coma o muerte en días.

Prueba de cribado: la estrategia de cribado consiste en la medición de las concentraciones de Xleu (suma de los aminoácidos con la misma masa molecular: Leu+Ile+Allo-Ile+hidroxiprolina (HPro)) y Val y el cálculo de los cocientes de estos aminoácidos con fenilalanina (Phe) o alanina (Ala): Xleu/Phe, Xleu/Ala y Val/Phe) en sangre impregnada en papel mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Punto de corte: P99,5-P99,95

Diagnóstico:

- Cuantificación de aminoácidos ramificados y allo-isoleucina en plasma o suero
- Determinación de ácidos orgánicos en orina (incremento de α -cetoácidos y/o α -hidroxiácidos ramificados)
- Estudio genético: *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT* y *DLD*
- Determinación de la actividad del enzima en fibroblastos, sólo si fuera necesario ante un diagnóstico molecular no claro

Tratamiento: Tratamiento dietético, con dietas restringidas en aminoácidos ramificados, es el más habitual y eficaz. Algunos pacientes responden al suplemento de tiamina y se valorará el trasplante de hígado en aquellos casos en los que el control metabólico sea deficiente.

1. Introducción

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Maple Syrup Urine Disease, MSUD) es un error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesivo que se caracteriza por un incremento en la concentración sanguínea y tisular de 3 aminoácidos de cadena ramificada esenciales (BCCA): leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val); la elevación de cetoácidos en orina y la producción de un marcador tisular patognomónico llamado allo-isoleucina (Allo-Ile) (1,2).

Esta alteración es producida por el fallo del complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada (BCKD), responsable del segundo paso de la metabolización de los 3 aminoácidos (*Figura 1*) (2).

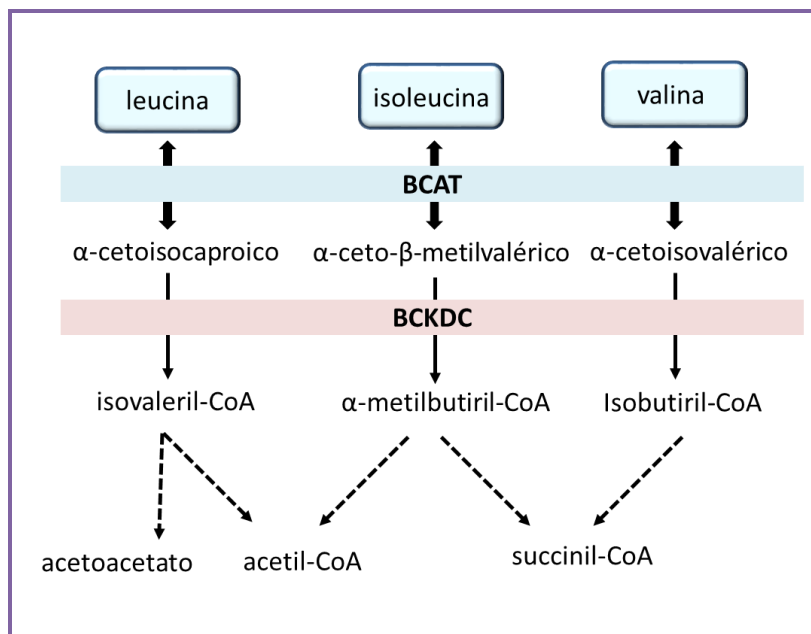


Figura 1: Vías metabólicas de los aminoácidos ramificados.

BCAT: aminotransferasa de aminoácidos de cadena ramificada; BCKD: complejo multienzimático deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada.

La prevalencia de MSUD a nivel mundial se ha estimado en 1:185.000 recién nacidos vivos, aunque presenta variaciones geográficas significativas (1,3,4). En España, la incidencia se sitúa en 1:121.469 (5).

La MSUD tiene un amplio espectro de afectación y se clasifica en 5 fenotipos clínicos y bioquímicos diferentes: clásica, intermedia, intermitente, tiamina-sensible y dihidrolipoil deshidrogenasa (E3) deficiente (*anexo I*).

La forma clásica representa el 75-80% de los casos y es considerada la forma más grave al presentar una actividad residual enzimática inferior al 2% respecto a la normal. En los primeros



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

días de vida la enfermedad se manifiesta con signos clásicos como el olor dulzón del cerumen y la orina, el rechazo a la alimentación, irritabilidad y somnolencia. A estos le suceden otros síntomas como la cetoacidosis y encefalopatía agravada que se manifiesta a través de signos como letargia, convulsiones, apnea, distonía, estereotipias (movimientos de boxeo o pedaleo) y opistótonos. Sin tratamiento el cuadro clínico puede progresar a coma o *exitus* en 7-10 días. A lo largo de la vida, los pacientes pueden presentar crisis metabólicas desencadenadas por situaciones de estrés (2,6,7).

Otras formas de MSUD menos graves pueden presentar retrasos psicomotores y del desarrollo y pueden presentar crisis metabólicas a cualquier edad (8).

En cuanto a su tratamiento, el objetivo final será el mantenimiento de la concentración sanguínea de BCAA, y en especial de la Leu por ser el más neurotóxico, dentro del intervalo de referencia establecido. Aunque actualmente existen varias opciones terapéuticas, el tratamiento dietético sigue siendo el único tratamiento disponible para la mayoría de pacientes (9,10).

El cribado de MSUD se oferta a todos los recién nacidos/as (RN) en España como parte del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud (SNS).

El documento *“Objetivos y requisitos de calidad del Programa de cribado neonatal del SNS”* recoge como objetivo de calidad del programa garantizar que los casos confirmados inicien el tratamiento con la mayor celeridad posible (antes de los 15 días de vida del RN) y siempre antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad (11).

Con este documento se pretende definir un marco dentro del SNS que permita abordar en todas las comunidades autónomas (CC. AA.), de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad, el proceso de cribado de MSUD tal como establece la *Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.*

2. Objetivo del cribado

El objetivo del cribado neonatal de MSUD es la detección precoz, el diagnóstico y tratamiento temprano y el seguimiento de los RN con esta patología para evitar las lesiones y las discapacidades asociadas a la enfermedad.

3. Proceso de Cribado

3.1. Prueba de cribado

La estrategia de cribado consiste en la medición de la concentración de Xleu (leucina, isoleucina, allo-isoleucina e hidroxiprolina) y valina así como del cálculo de los cocientes Xleu/Phe, Xleu/Ala y Val/Phe, en una muestra de sangre seca impregnada en papel mediante espectrometría de masas en tándem.

Observaciones:

- Las concentraciones elevadas de BCAA se suelen acompañar de concentraciones disminuidas de otros aminoácidos como la alanina (Ala) y fenilalanina (Phe). Por ello el cálculo de cocientes entre ellos permite una detección más precisa de la enfermedad (12).
- El valor predictivo positivo del cribado se incrementa con la prueba de segundo nivel que permite la cuantificación de la Allo-Ile gracias a la separación cromatográfica de los aminoácidos isómeros (con la misma masa molecular): Leu, Ile, Allo-Ile e HPro (7,12).
- Se recomienda consultar el documento *“Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS”* en el que se establecen una serie de requisitos y recomendaciones para el correcto y homogéneo desarrollo de todas las etapas del Programa (13).

3.1.2. Técnicas utilizadas para realizar la prueba de cribado

Para llevar a cabo el cribado de MSUD se han empleado equipos y metodologías analíticas diferentes, todas ellas válidas para la medición de las concentraciones de BCAA en muestras de sangre impregnada en papel.

Actualmente, todas las CC. AA. utilizan la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para el cribado de MSUD. Esta metodología que se llevará a cabo con o sin derivatización tiene la



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

capacidad de cuantificar simultáneamente distintos aminoácidos con una alta sensibilidad y especificidad, en un tiempo reducido y con un pequeño volumen de muestra.

Sin embargo, se ha de considerar que la Leu, Ile, Allo-Ile e HPro tienen la misma masa molecular por lo que al realizar la medición con MS/MS, sin separación cromatográfica, no es posible diferenciarlos. La medición de XLeu por este método implica la suma de todos ellos (XLeu: Leu, Ile, Allo-Ile e HPro.).

En la actualidad, se emplean diferentes métodos para la medición de la Allo-Ile en las pruebas de segundo nivel. El acoplamiento de un cromatógrafo líquido a un MS/MS (LC-MS/MS) permite la separación y cuantificación individual de la Leu, Ile, HPro y Allo-Ile (12,14).

3.1.3. Percentil y/o valor analítico para considerar el resultado como positivo/negativo/requiere solicitud de nueva muestra

Se solicitaron datos a las CCAA sobre los marcadores bioquímicos utilizados, el criterio de elección para el punto de corte y también sobre los valores analíticos de los biomarcadores para considerar si un resultado es positivo. Después de clasificar y analizar los datos aportados por las CCAA (facilitaron esta información Andalucía, Aragón, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Cataluña, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, País Vasco, Cantabria, Navarra, Ceuta y Melilla) se sintetiza esta información en una serie de recomendaciones.

Recomendaciones:

- Cada laboratorio debe revisar regularmente su punto de corte. Se recomienda establecer el **P99,5-P99,95** como límite de decisión para los biomarcadores.
- Existe una amplia variedad de cocientes utilizados en los programas de cribado neonatal de MSUD que incrementan la precisión de la prueba: XLeu/Phe, XLeu/Ala, Val/Phe, Leu+Val/Phe+Tyr, XLeu/Tyr, Met/XLeu. Igualmente, se recomienda establecer el P99,5-P99,95 como punto de corte.
- La medición de biomarcadores de segundo nivel como la Allo-Ile y la separación cromatográfica de las formas isómeras: Leu, Ile e HPro aumentan el valor predictivo positivo de la prueba y reduce el número de falsos negativos.
- Las muestras con determinaciones de XLeu y de cocientes inferiores al punto de corte establecido serán consideradas negativas siempre que el RN haya iniciado la alimentación antes de la realización de la prueba de cribado.
- Cuando se produce un resultado alterado, igual o superior al punto de corte establecido, se ha de repetir el ensayo, por duplicado, sobre la misma muestra. Con el resultado



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

obtenido se toma la decisión de solicitar una nueva muestra o remitir al RN directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento si cumple con criterios de actuación inmediata.

- Si se dispone de pruebas de segundo nivel, cuando los marcadores primarios presentan concentración igual o superior al punto de corte establecido, sobre la misma muestra se realizará la medición de la concentración de Allo-Ile y la separación cromatográfica de los aminoácidos ramificados. Si la concentración de Allo-Ile es igual o supera el punto de corte, o existe un aumento de aminoácidos ramificados y están desproporcionados siendo la concentración de Leu mayor que la de valina, se remitirá al RN a la Unidad Clínica de Seguimiento; si no es concluyente o no lo supera, se solicitará una segunda muestra.
- Si es necesario solicitar una segunda muestra se procederá en el mismo día de la toma de decisión y se realizará la misma determinación con los mismos equipos.
- Se considera un resultado positivo de la prueba de cribado cuando el resultado obtenido en la primera y en la segunda muestra, si se requiere esta segunda muestra, presenta una concentración igual o superior a los puntos de corte establecidos para las muestras consideradas normales.
- Pueden darse resultados **falsos negativos** en RN transfundidos y pacientes con formas intermitentes que pueden presentar concentraciones normales cuando no están en fase de descompensación (8,15,16).
- Pueden darse resultados **falsos positivos** en RN con nutrición parenteral, hidroxiprolinemia, galactosemia y otras enfermedades hepáticas graves que causen elevaciones de leucina (8,16).

4. Confirmación Diagnóstica

4.1. Criterios para la definición de “caso” en MSUD

Se define “caso” de enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce como aquel RN con elevadas concentraciones de Xleu en sangre, con los cocientes alterados y concentraciones elevadas de Allo-Ile. El diagnóstico definitivo a través de un estudio genético confirmará o no las variantes patogénicas en los genes implicados y permitirá determinar la gravedad y la urgencia de instaurar el tratamiento más idóneo.

4.2. Unidades Clínicas de Seguimiento

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde la Unidad Clínica de Seguimiento.

La Unidad Clínica de Seguimiento debe cumplir una serie de objetivos y para ello debe contar con una serie de requisitos mínimos:

Tabla 1. Objetivos y requisitos de las Unidades Clínicas de Seguimiento de enfermedades metabólicas

Objetivos:

1. Confirmar el diagnóstico de las enfermedades metabólicas mediante la historia clínica, exploración y datos analíticos (bioquímicos, genéticos) o de imagen si procede
2. Iniciar el tratamiento urgente para estabilizar al paciente paciente y/o prevenir descompensaciones metabólicas.
3. Lograr el mejor desarrollo neurológico, psicomotor y pondoestatural en función de la enfermedad y características del paciente
4. Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse
5. Informar, tranquilizar y asesorar a la familia
6. Mantener una información bidireccional con el laboratorio de cribado neonatal para poder evaluar los resultados y eficacia del Programa
7. Establecer una relación directa y desde el primer momento con el Pediatra habitual del niño, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo

Requisitos:

1. Equipo multidisciplinar:
 - Especialistas en pediatría y endocrinología con experiencia en enfermedades metabólicas hereditarias, en especial, en esta patología
 - Especialistas con experiencia en nutrición y dietética
 - Personal de enfermería
 - Coordinación con otros especialistas que puedan ser necesarios (por ejemplo, neurología)
2. Confirmación diagnóstica. Coordinación con Laboratorio clínico (genética, bioquímica...):
 - Estudios bioquímicos basales y dinámicos relacionados con errores congénitos del metabolismo
 - Estudios genéticos
 - Estudios enzimáticos en los casos que no se tuviera un diagnóstico molecular claro.
3. Radiología:
 - Estudios de imagen: radiológicos y neuroradiológicos
4. Nutrición y Dietética:
 - Instauración, seguimiento y monitorización del tratamiento dietético
 - Educación del paciente y su familia



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

- Calibración de encuesta dietética
- 5. Genética y asesoramiento genético a la familia:
 - Diagnóstico prenatal y consejo genético
- 6. Neuropsicología para evaluaciones periódicas
 - Valoraciones neurocognitivas
 - Apoyo a la familia
- 7. Hospitalización, Neonatología, cuidados intensivos neonatales y pediátricos
- 8. Relación con información bidireccional con el pediatra de atención primaria
- 9. Trabajo coordinado con el resto de unidades del programa para evaluar y mejorar los resultados y eficacia del mismo y con los servicios y unidades que intervienen en la atención al paciente: pediatría, neonatología, medicina interna, nutrición/dietética, laboratorio clínico, psicología, farmacia, radiología, neurología, medicina intensiva, anestesia y cirugía.
- 10. Estrategias terapéuticas y de seguimiento:
 - Protocolos de seguimiento específicos para cada grupo de enfermedades
 - Protocolos de emergencia para prevención en descompensaciones metabólicas
 - Estrategia de transición a la edad adulta
 - Seguimiento de dietas especiales
- 11. Continuidad asistencial:
 - Atención continuada a través de consultas (presenciales y telemáticas), teléfono o vía e-mail.
 - Atención urgente en pacientes ingresados
 - Continuidad asistencial desde el período neonatal a la edad adulta.
 - Contar con protocolos de transición de la edad pediátrica a la edad adulta.
- 12. Comunicación directa personal con el laboratorio de cribado neonatal para evaluar resultados y eficacia del programa
- 13. Relación periódica con la Dirección General de Salud Pública u organismo responsable de la coordinación del programa
- 14. Reuniones interdisciplinarias para evaluar y mejorar los resultados del programa

4.3. Pruebas de confirmación diagnóstica de los positivos en el proceso de cribado y secuencia de priorización

Pruebas de confirmación diagnóstica:

La edad en el momento del diagnóstico y el control metabólico a largo plazo son los parámetros más relevantes a considerar en el desarrollo neurológico normal del paciente.

Las pruebas de confirmación diagnóstica deben realizarse de manera inmediata, tras la obtención de un resultado positivo en el proceso de cribado, idealmente en los primeros 15 días de vida.



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA URINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

-Diagnóstico inicial:

- Determinación de aminoácidos de cadena ramificada en plasma
- Determinación de ácidos orgánicos en orina (detección de 2-hidroxiácidos de cadena ramificada y de 2-cetoácidos, aunque estos últimos no se detectan bien con métodos de ácidos orgánicos y hay que pedirlos por separado)

- Diagnóstico diferencial y definitivo:

- Estudio genético
- En algún caso, si fuera necesario, actividad enzimática en fibroblastos

El diagnóstico se realizará mediante la **determinación de la concentración de BCAA y Allo-Ile en plasma** por cromatografía líquida de intercambio iónico, UPLC o, por espectrometría de masas en tándem.

Además de la elevación de Leu, Ile, Val y la confirmación de la presencia de Allo-Ile se realizará una cuantificación de **ácidos orgánicos en orina** mediante GC/MS, principalmente de ácidos 2-OH-isocaproico, 2-OH-3-metilvalérico, 2-OH-isovalérico y sus correspondientes 2-cetoácidos (teniendo en cuenta las técnicas que permitan detectarlos correctamente).

La confirmación del diagnóstico podrá realizarse a través de (3,17,18):

- **Estudio genético:** identificación de las variantes patogénicas de genes que codifican las subunidades del complejo enzimático BCKDH: *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT*, *DLD*.

Las variantes patogénicas más frecuentemente se detectan en el gen *BCKDHB* y *BCKDHA*. Estudios recientes sugieren que pacientes con variantes patogénicas en estos genes presentan en su mayoría la forma clásica con una actividad del complejo enzimático < al 2%. Al contrario, las variantes patogénicas en el gen *DBT* se han relacionado con formas más leves, especialmente relacionadas con la forma sensible a tiamina.

El estudio genético se realizará mediante la secuenciación completa de estos genes por técnicas NGS o Sanger.



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

<p>Determinación de la actividad enzimática en CC. AA. fibroblastos: se medirá la descarboxilación de [1-¹⁴C] leucina en fibroblastos cultivados. Generalmente, confirma el diagnóstico cuando las variantes detectadas en el estudio genético son desconocidas o se detecta una única variante. Pruebas de confirmación</p>	
Cuantificación de aminoácidos ramificados y aloisoleucina en plasma	Todas
Ácidos orgánicos en orina	Todas
Actividad enzimática	País Vasco, Castilla y León
Estudio genético	Todas

Observaciones:

- Un perfil normal de BCAA no excluye el diagnóstico ya que en la forma intermitente solamente acumula estos aminoácidos en los episodios agudos (19).
- El diagnóstico diferencial de la MSUD incluye otros errores metabólicos que cursan con encefalopatía como defectos del ciclo de la urea, encefalopatía por glicina y acidurias orgánicas (acidemias metilmalónica y propiónica, entre otras), deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) liasa y deficiencia de beta-cetotiolasa (7).
- Aunque clínicamente se define como jarabe de arce las alteraciones en los genes *BCKDHA*, *BCKDHB*, *DBT*, *DLD*, en el estudio genético (NGS) habría que añadir los siguientes genes: el gen de la fosfatasa de la deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados (PPM1K) y el BCAT. Ambos cursan con aminoácidos ramificados altos y por tanto deberían de incluirse también en el diagnóstico diferencial.

5. Tratamiento

El tratamiento se centrará fundamentalmente en un adecuado **manejo dietético**. En este sentido se deben plantear dos posibles situaciones (2,10):

- Fase aguda o de descompensación metabólica aguda: vigilar el estado bioquímico y clínico, eliminar los metabolitos tóxicos, disminuir el catabolismo, incrementar el anabolismo y apoyo nutricional.



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Los episodios graves de descompensación necesitarán terapias de detoxificación extracorpóreas como la hemofiltración o hemodiálisis además de nutrición parenteral o enteral.

- Fase de mantenimiento: mantener un estado nutricional normal, prevenir deficiencias de macronutrientes y de micronutrientes, mantener un crecimiento adecuado y evitar detectar precozmente las crisis de descompensación metabólica.

El **tratamiento dietético** se considera el manejo de la MSUD más habitual y eficaz. Debe mantenerse durante toda la vida. Las restricciones de Leu, Ile y Val en la dieta limitan el consumo de aquellos alimentos con proteínas naturales de alto valor biológico como son las carnes, pescado, huevos, cereales, lácteos, legumbres o frutos secos.

El Anexo VII, apartado 7.B, del *Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización* (modificado por la *Orden SPI/573/2011, de 11 de marzo*) contempla la prestación con productos dietéticos para los trastornos del metabolismo de los aminoácidos en la cartera de servicios comunes.

La guía descriptiva de la prestación en productos dietéticos del SNS publicada por el Ministerio de Sanidad en 2015 incluye entre los productos dietéticos financiados por el SNS fórmulas exentas de Leu, Ile y Val y módulos de aminoácidos específicos (20):

Fórmulas exentas de Leu, Ile y Val (tipo AEAG)	
Subtipo	Descripción
AEAG1	Contienen sólo aminoácidos esenciales
AEAG2	Aminoácidos + macro o micronutrientes Para lactantes
AEAG3	Aminoácidos + otros macro o micronutrientes En envases monodosis Para niños y adultos
AEAG4	Aminoácidos + otros macro o micronutrientes En envases no monodosis Para niños y adultos

Cuando se precisan grandes restricciones de proteínas naturales se administran suplementos de aminoácidos esenciales como Ile y Val. Además, en situación de desnutrición o aumento de las necesidades energéticas pueden administrarse suplementos de dextrinomaltosa, triglicéridos o fórmulas exentas de proteínas.



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

Otros suplementos	
Subtipo	Descripción
MPAA7	Módulos de L-isoleucina
MPAA12	Módulos de L-valina
MHID1	Módulos de dextrinomaltosa
MLLC4	Módulo de triglicéridos de cadena larga
MLMC1	Módulo de triglicéridos de cadena media
MMHL2	Módulo hidrocarbonados y lipídicos, salvo los MMHL1*
ASPR	Fórmula exenta de proteínas**

*MMHL1: módulo de hidratos de carbono y colesterol.

**ASPR: fórmula con hidratos de carbono, grasas y micronutrientes.

El pirofosfato de tiamina es un cofactor del complejo enzimático BCKD por lo que los **suplementos de tiamina** (vitamina B1) deben considerarse como parte del tratamiento de MSUD, especialmente en las formas sensibles a tiamina. Se recomienda evaluar la respuesta a la tiamina en todos los individuos salvo en homocigotos para las variantes patogénicas que producen menos del 3 % de la actividad enzimática normal ya que se ha demostrado que no responden al tratamiento. La respuesta a la tiamina se evidencia tras suministrarla durante un mes con una dosis de 50-200 mg/día en pacientes con una mayor actividad de la enzima y con variantes patogénicas en la subunidad E2. En todo caso, la dieta restringida en BCAA no debe suspenderse (10).

El **trasplante de hígado** puede considerarse una terapia efectiva en el tratamiento de los casos de MSUD clásica en los que el control metabólico es deficiente con el tratamiento habitual. Tras el trasplante, la actividad de BCKDC es similar a los tipos más leves de MSUD por lo que los pacientes ya no requieren restricciones dietéticas y parece eliminar el riesgo de descompensación metabólica (7,21). Sin embargo, esta opción deber ser valorada individualmente.

El tratamiento dietético con dietas restringidas en BCAA y fórmulas exentas en BCAA es la opción terapéutica más habitual y eficaz. Si bien, en la forma clásica con descompensaciones, se hace necesario el trasplante hepático.



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Observaciones:

- Es importante destacar que el tratamiento dietético ha de mantenerse de por vida, salvo excepciones, ya que existen patologías neurofisiológicas y neuropsicológicas en la edad adulta, especialmente en pacientes con mal control metabólico. La adecuada adhesión al tratamiento dietético es especialmente importante en el período preconcepcional, así como durante el embarazo.
- Los BCAA son aminoácidos esenciales y su aporte es necesario para el crecimiento y desarrollo normal del niño. Los pacientes con MSUD complementarán la leche materna o la fórmula de inicio en lactantes con fórmulas hidrolizadas exenta de BCAA como fuente de proteínas garantizando que las concentraciones plasmáticas de BCAA se mantengan dentro de un intervalo seguro, pero en suficiente cantidad como para garantizar el desarrollo y crecimiento normal del niño.
- Con frecuencia, el mantener las concentraciones recomendadas de Leu puede ocasionar reducciones de las concentraciones de Ile y Val por debajo de 100 $\mu\text{M/L}$ pudiendo provocar alteraciones como dermatitis, anemia, malnutrición y cese del crecimiento. Por ello, es importante mantener dichas concentraciones en dentro del intervalo recomendado suplementando la dieta, si es necesario, con módulos de Ile y Val (22).
- La leche materna puede retrasar la aparición de síntomas de la forma clásica hasta la segunda semana de vida (8).
- El tratamiento tiene como objetivo final el mantenimiento de los valores sanguíneos de BCAA dentro de los límites de concentración segura para evitar el daño neurológico irreversible (7,10):

Concentraciones plasmáticas de Leu:

- 75-200 $\mu\text{mol/L}$: en neonatos y ≤ 5 años de edad.
- 75-300 $\mu\text{mol/L}$: en > 5 años

Concentraciones plasmáticas de Ile y Val:

- 200-400 $\mu\text{mol/L}$ o ligeramente superior: en todos los individuos

6. Evaluación de resultados en salud

El programa debe prevenir, en primera instancia, el daño neurológico irreversible en los casos positivos confirmados. En este sentido, se ha descrito un importante impacto de la detección y tratamiento precoz tanto en el cociente intelectual del niño como en la reducción de complicaciones neurológicas y conductuales.



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA URINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

Variable/s relevante/s en el seguimiento de los casos que se utilizan para evaluar los resultados en salud

Variables de seguimiento de los casos	
CC. AA.	Variables en seguimiento
Andalucía	Medidas antropométricas y estado nutricional Hitos del desarrollo psicomotor. Prevención de descompensaciones ante cuadros intercurrentes
Aragón y La Rioja	Edad al inicio del tratamiento Evaluación y seguimiento de los niveles de aminoácidos Evaluación nutricional Adecuación de la dieta e ingesta proteica Control de crecimiento y desarrollo Valoración desarrollo psicomotor
Cataluña	<p>Protocolo seguimiento Unidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variables analíticas: <ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación de aminoácidos de cadena ramificada en plasma - Cuantificación de alloisoleucina en plasma - Cuantificación de ácidos orgánicos en orina (detección de 2-cetoácidos y 2-hidroxiácidos de cadena ramificada) • Variables clínicas: <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización, explicación del problema, inicio dieta baja en proteínas. • Revisión por Gastro/Nutrición/Neuro/ Psicología y contacto asociación padres. • Control de la evolución de todos los parámetros nutricionales y del desarrollo psicomotor • Evaluación de los indicadores de calidad del Programa. Otros: revisión de la estrategia de detección y la concentración de decisión de los diferentes biomarcadores <p>Reunión anual donde se analizan todos los nuevos casos detectados y diagnosticados para la enfermedad en la cual intervienen: laboratorio de detección o cribado neonatal, Unidad Clínica de Seguimiento y Salud Pública.</p>
C. La Mancha	Revisión periódica de historias clínicas de pacientes derivados. Valor analítico de: Leu/Ile, Val, Leu/Ala, Leu/Phe, Val/Phe
Castilla y León	Edad de inicio del tratamiento Valor analítico de Leu/Ile, Val, Leu/Ala, Leu/Phe, Val/Phe Control nutricional y del desarrollo pondero estatural Evaluación de desarrollo psicomotor Medición de adherencia y calidad de vida



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

Galicia	Desde la Unidad de Seguimiento: Control nutricional y del desarrollo ponderoestatural Desarrollo psicomotor Aminoácidos de cadena ramificada en sangre en papel y/ aminoácidos plasmáticos Prevención de descompensaciones ante cuadros intercurrentes
Madrid	Se evalúan los indicadores acordados en la Ponencia de Cribado también para esta enfermedad.
Murcia y Melilla	Murcia: En Unidad Metabólica HCUV ARRIXACA Melilla: En Unidad Clínica de Seguimiento Hospital de Málaga
P. Vasco	Publicación anual de la Memoria del Programa y seguimiento desde el Consejo Asesor de Cribado Neonatal presidido por el Director de Salud Pública

El tratamiento y seguimiento de los pacientes se lleva a cabo de forma individualizada según su evolución clínica. Se recomienda mantener las concentraciones de BCAA en los límites establecidos por edad mediante tratamiento dietético.

El seguimiento nutricional, clínico y bioquímico es necesario, independientemente del tratamiento. Se recomienda evaluaciones periódicas de aspectos nutricionales, clínicos, neurológicos, psicológicos y sociales (23,24).

El **seguimiento nutricional** debe asegurar que la dieta se adecúa a las necesidades calóricas del individuo, así como a su aporte óptimo de macronutrientes (aminoácidos y ácidos grasos esenciales) y micronutrientes (calcio, magnesio, cinc, selenio, manganeso, etc.). La adherencia estricta a la dieta, principalmente durante los primeros 5-6 años de vida (período con mayor riesgo de descompensación), es imprescindible para mejorar el pronóstico puesto que el mantenimiento de los BCAA dentro del intervalo recomendado evitará el daño neurológico (22).

El mayor riesgo de hiperactividad, déficit de atención, así como la mayor frecuencia de problemas emocionales como depresión y ansiedad hacen necesaria la realización de un **seguimiento neurológico y psicológico** (23,25). Es recomendable realizar valoraciones periódicas de calidad de vida en salud de estos pacientes mediante escalas validadas.

En las mujeres embarazadas con MSUD se debe realizar un control metabólico riguroso antes y durante el embarazo. Para ello se realizará un monitoreo frecuente de las concentraciones plasmáticas de BCAA y se realizarán los ajustes dietéticos necesarios para evitar los efectos teratogénicos de los niveles elevados de Leu maternos. También se monitorizará el crecimiento



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

fetal para detectar deficiencias de aminoácidos esenciales y se seguirán con especial atención los factores que condicionen posibles descompensaciones como la hiperémesis gravídica, el estrés catabólico durante el parto y el recambio excesivo de proteínas durante el período postparto (26).

Existen otras situaciones especiales que requieran tratamientos o controles metabólicos más estrictos como las intervenciones quirúrgicas programadas.

7. Portadores y otros “hallazgos incidentales”

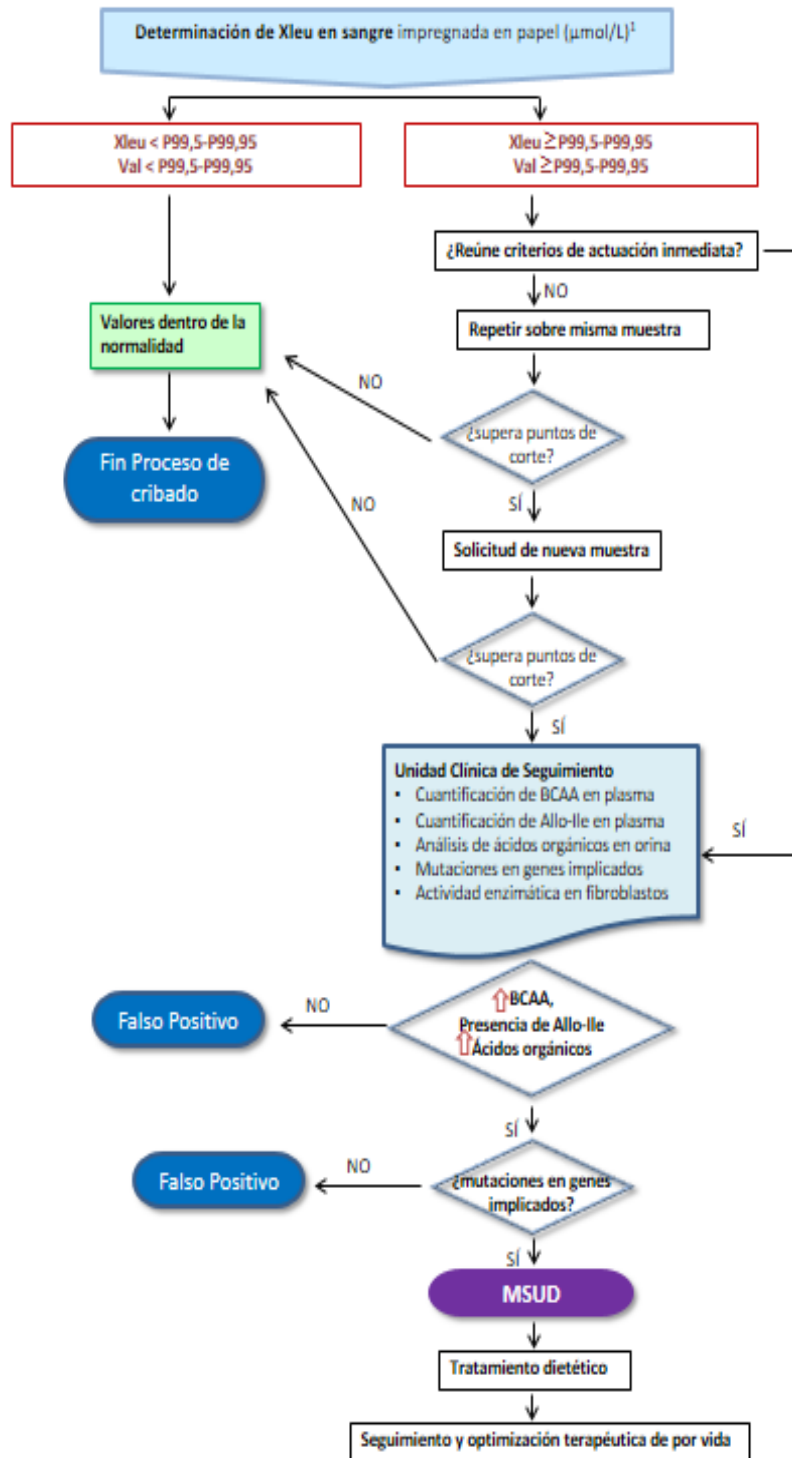
La detección de portadores u otras anomalías no contempladas en el programa de cribado neonatal en algunos casos puede representar un beneficio, que permite el consejo genético a los progenitores, y/o tratamiento clínico de la patología detectada, pero también puede suponer un efecto adverso del cribado (6).

Las familias de los niños con una patología o alteración genética detectada en el proceso de cribado serán asesoradas por los expertos de la Unidad de Seguimiento que corresponda, asegurando así el tratamiento o consejo genético adecuado.


PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Anexo I. Algoritmo de cribado neonatal de MSUD

Opción A: sin prueba de segundo nivel en el proceso de cribado



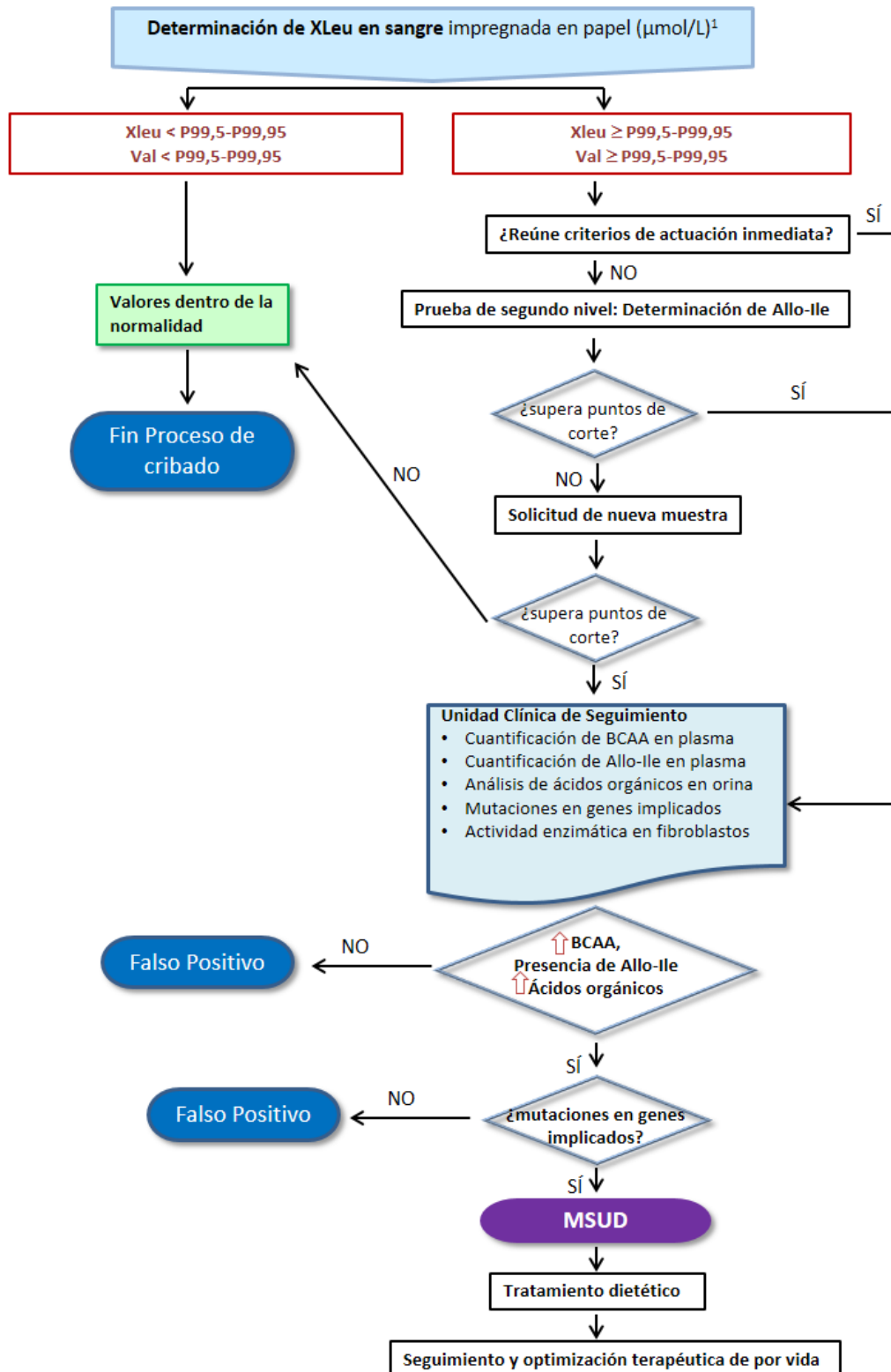
¹ La prueba de cribado puede incluir la determinación de cocientes: Xleu/Phe, Xleu/Ala, Val/Phe, Leu+Val/Phe+Tyr, Xleu/Tyr, Met/Xleu.

Xleu: Leu + Ile + HPro

Cuando en el primer análisis se constaten desviaciones importantes de las concentraciones de Xleu, Val y/o Allo-Ile, a criterio del facultativo del laboratorio de cribado o coordinador, se considerará un posible positivo y deberá ser derivado directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento a fin de acortar los tiempos de diagnóstico diferencial y tratamiento


PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Opción B: con prueba de segundo nivel en el proceso de cribado



¹ La prueba de cribado puede incluir la determinación de cocientes: XLeu/Phe, XLeu/Ala, Val/Phe, Leu+Val/Phe+Tyr, XLeu/Tyr, Met/XLeu.

XLeu: Leu + Ile + HPro

Cuando en el primer análisis se constaten desviaciones importantes de las concentraciones de XLeu, Val y/o Allo-Ile, a criterio del facultativo del laboratorio de cribado o coordinador, se considerará un posible positivo y deberá ser derivado directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento a fin de acortar los tiempos de diagnóstico diferencial y tratamiento


PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Anexo II: Clasificación clínica y bioquímica de MSUD.

Tabla: Clasificación clínica de la deficiencia de BCKDC					
Fenotipo	Clínica			Bioquímica	
	Características	Gen (subunidad)	Síntomas	Metabolitos	Leu (μmol/L) (plasma)
Clásica	<ul style="list-style-type: none"> • La forma más grave y frecuente • Inicio: 1^a-2^a semana de vida • Actividad enzimática: < 3% 	<i>BCKDHA</i> <i>BCKDHB</i> <i>DBT</i> (E1α, E1β, E2)	Cetoacidosis, olor dulzón	↑↑↑ BCAA, BCKA, Allo-Ile	>>500
Intermedia	<ul style="list-style-type: none"> • 6 meses-7 años • Actividad enzimática: < 3-30% 		Olor dulzón. Irritabilidad, rechazo alimentación, convulsiones, ataxia, retraso psicomotor, encefalopatía (crisis)	↑↑ BCAA, BCKA, Allo-Ile	400-2000
Intermitente	<ul style="list-style-type: none"> • Lactante-adulto • Actividad enzimática: < 5-20% 		Crecimiento normal, desarrollo psicomotor normal, infección/ estrés catabólico: ataxia, convulsiones, cetoacidosis Olor dulzón	Normal BCAA, BCKA (fase asintomática)	50-4000
Sensible a tiamina	Lactante Actividad enzimática: < 2-40%	<i>DBT</i> (E2)	Clínica similar a forma intermedia Desarrollo psicomotor normal (±).	↑↑ BCAA, BCKA, Allo-Ile (plasma) ↓ Con vitaminoterapia	>50
Deficiencia E3	Lactante Actividad enzimática: < 0-25%	<i>DLD</i> (E3)	Inicio similar a forma intermedia Progresivo y rápido deterioro neurológico Acidosis láctica	↑↑ BCAA y Allo-Ile (plasma) ↑↑ BCKA (orina) ↑ Lactato y α-cetoglutarato (orina)	>400

Abreviaturas: BCAA: aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina); Allo-Ile: aloisoleucina; BCKDC: complejo enzimático, BCKA: cetoácidos de cadena ramificada.



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

Anexo III: Puntos de corte en cribado neonatal de MSUD.

Los puntos de corte establecidos en los programas de cribado de MSUD en diferentes países variarán considerablemente. A nivel europeo, se han encontrado ligeras diferencias en el punto de corte utilizado no solo entre los diferentes países sino entre los diferentes laboratorios de cribado de un mismo país:

Tabla 5: Niveles de MSUD en sangre considerados como puntos de corte en las pruebas de cribado de países europeos	
País	Punto de corte en prueba de cribado de MSUD ($\mu\text{mol/L}$)
Portugal (27)	Xleu > 342 ; Val > 350
Reino Unido (28)	≥ 500 (≥ 500 en primera medición, ≥ 600 en repetición por duplicado) (20)
Bélgica (Bruselas) (29)	Xleu: 281.7-337 ; Val: 200-357
Grecia (30)	Xleu >245 ; Val > 290
República Checa (31)	Xleu >270
Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia (32)	Xleu >400
Italia (33)	Xleu > 195 ; Val > 210
España	Xleu: 206-285 ; Val: 232-300
Países Bajos (34)	Xleu ≥ 400 ; Val ≥ 400

Bibliografía

1. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017;10:57-66.
2. Vitoria I, Merinero B, Sánchez-Valverde F, Gil D, Dalmau J. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. 2ª Edición. Madrid: Ergon; 2018. p. 85-94.
3. Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM. Advances in the diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: experience in Galicia (Spain). *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2007;67(4):337-43.
4. Chapman K, Gramer G, Viall S, Summar M. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab*. 2018;15:106-9.
5. Dulín Iñiguez E, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pàmpols Ros T, Zubizarreta, Alberdi R, Comité de la Calidad de la Asociación Española de Cribado Neonatal. *Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016*. Ministerio de Sanidad; 2021.
6. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). *Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga*. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Disponible en: <https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do>
7. Bodamer OA. Overview of maple syrup urine disease. UpToDate. 2021;
8. Cantero P, Maceira M. *Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto: MSUD, IVA y HCY (CBS)*. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020. (Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t).
9. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res*. enero de 2006;59(1):17-20.
10. 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.
11. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. *Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud*. 2020;(2):1-18.
12. Fingerhut R, Röschinger W and Heck, M. A Rapid and Sensitive UPLC-MS/MS-Method for the Separation and Quantification of Branched-Chain Amino Acids from Dried Blood



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

- Samples of Patients with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Int J Neonatal Screen*. 2016;2(2):2-6.
13. Grupo de trabajo de cribado neonatal. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
 14. Fuenzalida K, Valiente A, Faundez A, Guerrero P, Soto V, Leal-Witt MJ, et al. Quantitative Determination of Branched-Chain Amino Acids in Dried Blood Spot Samples by LC-MSMS and its Application in Diagnosis and Follow-Up of Chilean Patients with Maple Syrup Urine Disease. *J Inborn Errors Metab Screen [Internet]*. 9 de junio de 2021 [citado 5 de octubre de 2021];9. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/jiems/a/Xs68ysqg9fGPGQmdMqwmHMy/abstract/?lang=en>
 15. Sinclair GB, Ester M, Horvath G, Karnebeek CD van, Stockler-Ipsirogu S, Vallance H. Integrated Multianalyte Second-Tier Testing for Newborn Screening for MSUD, IVA, and GAMT Deficiencies. *J Inborn Errors Metab Screen [Internet]*. 2019 [citado 30 de agosto de 2021];4. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/jiems/a/3qmFTkJJVYZGXxwBZhbGFGv/?lang=en>
 16. Public Health England. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. A laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases. NHS Screening Programmes; 2017.
 17. Fang et al. Genetic analysis by targeted next-generation sequencing and novel variation identification of maple syrup urine disease. *Research Square [Internet]*. 2021; Disponible en: https://assets.researchsquare.com/files/rs-221149/v1_stamped.pdf?c=1614125472
 18. Rodríguez-Pombo et al. Mutational Spectrum of Maple Syrup Urine Disease in Spain. *Human Mutation*. 2006;
 19. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab*. junio de 2010;100(2):136-42.
 20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía descriptiva para la Prestación con Productos Dietéticos del SNS [Internet]. 2015 [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/GuiaDieteticos.htm>
 21. Elserafy N. Liver transplantation in children with inborn errors of metabolism: 30 years experience in NSW, Australia - Elserafy - 2021 - *JIMD Reports* - Wiley Online Library. 2021;60:88-95.
 22. Dalmau J, Fernández A, Sánchez-Valverde F, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de Arce. En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Sanjurjo P, Baldellou A (ed.). Ergon; 2014. p. 531-40.
 23. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editores. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 5 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE
LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE**

24. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain Ketoacyl Dehydrogenase Deficiency: Maple Syrup Disease. *Curr Treat Options Neurol.* julio de 2003;5(4):329-41.
25. Mescka CP, Guerreiro G, Hammerschmidt T, Faverzani J, de Moura Coelho D, Mandredini V, et al. L-Carnitine supplementation decreases DNA damage in treated MSUD patients. *Mutat Res.* mayo de 2015;775:43-7.
26. Grünert SC, Rosenbaum-Fabian S, Schumann A, Schwab KO, Mingirulli N, Spiekerkoetter U. Successful pregnancy in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature. *Nutr J.* 12 de mayo de 2018;17(1):51.
27. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(S3):133-8.
28. Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The Cost-Effectiveness of Expanding the Nhs Newborn Bloodspot Screening Programme To Include Homocystinuria (Hcu), Maple Syrup Urine Disease (Msud), Glutaric Aciduria Type 1 (Ga1), Isovaleric Acidaemia (Iva), and Long-Chain Hydroxyacyl-Coa Dehydrogenase Deficiency (Lchadd). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;17(7):A531.
29. Comité de pilotage du dépistage des anomalies congénitales. Guide pour le programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques en FWB. 2013.
30. Loukas YL, Soumelas G-S, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis.* diciembre de 2010;33 Suppl 3:S341-348.
31. David J, Chrastina P, Pešková K, Kožich V, Friedecký D, Adam T, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* junio de 2019;27(2):153-9.
32. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland-experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* noviembre de 2012;107(3):281-93.
33. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis.* diciembre de 2008;31 Suppl 2:S395-404.
34. Stroek K, Boelen A, Bouva MJ, Velden MDS der, Schielen PCJl, Maase R, et al. Evaluation of 11 years of newborn screening for maple syrup urine disease in the Netherlands and a systematic review of the literature: Strategies for optimization. *JIMD Rep.* 2020;54(1):68-78.