

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i2.2750>

Hiperamonemia neonatal, una revisión narrativa a propósito de dos casos

Neonatal hyperammonemia: a narrative review of two cases

Eduardo Augusto Gálvez Cuitiva,¹ Paola Lizeth Escobar Posso²

Resumen

INTRODUCCIÓN: La hiperamonemia es una condición clínica que aparece secundaria al incremento de los niveles séricos de amonio. El valor normal de referencia en neonatología es de hasta 110 mmol/l (187.3 µg/dL). El tratamiento debe iniciarse de forma oportuna con el fin de prevenir secuelas neurológicas a corto y largo plazo, así como disminuir el riesgo de mortalidad. Se han reportado casos de esta condición en neonatos, en este caso se realiza énfasis en respuesta clínica posterior al tratamiento farmacológico con ácido carglúmico (Vizmato®).

PRESENTACIÓN DE CASOS: Recién nacido, prematuro, con síndrome de dificultad respiratoria desde el nacimiento, requirió manejo en unidad de cuidados intensivos. Dos días después, se diagnosticó hiperamonemia, se inició manejo con ajuste de aporte nutricional, así como ácido carglúmico con respuesta clínica y paraclínica favorable, definida por descenso progresivo de niveles de amonio en sangre hasta la normalidad.

Recién nacido a término con diagnóstico prenatal a la semana 34 de hemorragia cerebral occipital derecha, confirmada al tercer día de vida, con ecografía transfontanelar, inicialmente estable, con deterioro clínico a los 8 días de vida, aparición de crisis ictales, diagnóstico de hiperamonemia. Se inició tratamiento con ácido carglúmico, el paciente entró en estado crítico con estatus convulsivo secundario a hiperglicinemia no cetósica, posteriormente presentó paro cardiorrespiratorio y muerte. Se contó con consentimiento informado de las familias.

CONCLUSIÓN: La hiperamonemia neonatal es una urgencia médica que requiere de diagnóstico y manejo oportuno e interdisciplinario, para brindar un mejor pronóstico del paciente.

PALABRAS CLAVE: Hiperamonemia, recién nacido, ácido carglúmico.

Abstract

INTRODUCTION: Hyperammonemia is a clinical condition that appears secondary to increased serum ammonium levels. The normal reference value in neonatology is up to 110 mmol/l (187.3 µg/dL). Treatment should be started promptly in order to prevent short- and long-term neurological sequelae, as well as reduce the risk of mortality. Cases of this condition have been reported in neonates, in this case emphasis is placed on clinical response after drug treatment with carglumic acid (Vizmato®).

CASE PRESENTATION: Newborn, premature, with respiratory distress syndrome from birth, requires management in the intensive care unit, two days later, hyperammonemia is diagnosed, management is started with adjustment of nutritional intake, as well as initiation of carglumic acid with favorable clinical and paraclinical response, defined by progressive decrease in blood ammonia levels to normal.

Full-term newborn with prenatal diagnosis at week 34 of right occipital cerebral hemorrhage, confirmed on the third day of life, with transfontanelar ultrasound, initially stable, with clinical deterioration at 8 days of life, appearance of ictal seizures, diagnosis of hyperammonemia, Treatment with carglumic acid was started, the patient was in critical condition with a convulsive status secondary to nonketotic hyperglycinemia, cardiorespiratory arrest, and death. Informed consent was obtained from the families

¹ Médico neonatólogo adscrito. Instituto Materno Infantil. Universidad Nacional de Colombia.

² Pediatra. Universidad Nacional de Colombia, División Neonatología

Recibido: 15 de julio de 2023

Aceptado: 29 de mayo 2024

Correspondencia

Eduardo Augusto Gálvez Cuitiva
eagalvezc@unal.edu.co
eagalvezcuitiva@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Gálvez Cuitiva EA, Escobar Posso PL. Hiperamonemia neonatal, una revisión narrativa a propósito de dos casos. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (2): 221-228

CONCLUSION: Topical sevoflurane achieved effective, rapid, and long-lasting pain control with a favorable safety profile. In addition, opioid use was gradually reduced.

KEYWORDS: Hyperammonemia, newborn, carglumic acid.

INTRODUCCIÓN

La hiperamonemia se define como la concentración elevada de amonio en plasma; en neonatos se considera como valor de referencia un amonio (NH₄) mayor de 110 µmol/L (>190 µg/dl)¹. Es una enfermedad potencialmente mortal que puede afectar a pacientes de cualquier edad² su aparición en la etapa neonatal es poco frecuente con una prevalencia baja de (1:9.000 nacidos vivos)³; sin embargo, un recién nacido aparentemente sano puede presentar síntomas iniciales de emesis, dificultad con la alimentación como succión débil, respiración irregular y manifestación neurológicas que incluye hipotonía, letargia progresiva y convulsiones⁴. Los niveles séricos elevados de amonio asociados a la identificación tardía de la enfermedad representan un riesgo potencial de lesión y secuelas neurológicas graves a largo plazo, así como de mortalidad⁴⁻⁵.

En los recién nacidos se atribuye principalmente a enfermedades metabólicas congénitas como los defectos del ciclo de la urea, las acidemias orgánicas, defectos de oxidación de los ácidos grasos entre otras⁶.

El diagnóstico por sospecha clínica debe descartarse en cualquier recién nacido con alteración del estado de conciencia, el cual aparece secundario a la neurotoxicidad del amonio⁷, los estudios iniciales deben ir enfocados en determinar alteraciones de origen metabólico que incluye valores de amonio, equilibrio ácido base, ionograma, transaminasas, glucosa y detección de cetonuria⁸.

La terapia inicial se base en restricción de proteínas con aporte elevado de glucosa, en fases iniciales solo por vía parenteral, el inicio de fármacos como los quelantes de amonio, análogos estructurales del N-acetilglutamato, algunos suplementos y ante condición de gravedad terapias dialíticas⁹.

El ácido carginómico (Vizmato®), es un fármaco análogo estructural del N-acetilglutamato, activador natural de la carbamoil fosfato sintetasa I (CPS-I). indicado en la hiperamonemia a dosis de 100- 300 mg/kg/día¹⁰.

Con lo anterior de base, se presentan dos casos clínicos de recién nacidos con hiperamonemia con distintas formas de presentación clínica, quienes recibieron manejo terapéutico con ácido carginómico de forma temprana, logrando descenso de los niveles séricos amonio de forma efectiva, uno con evolución favorable y otro con desenlace fatal.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Madre de 18 años, primigestante, sin controles prenatales, al ingreso se realizan pruebas rápidas de tamizaje para VIH 1-2, prueba treponémica rápida y antígeno de virus hepatitis B negativas, reporte de dos ecografías obstétricas normales. Cursó con preeclampsia severa, se dió ciclo de corticoide prenatal completo y posterior a esto nacimiento vía abdominal. Se obtuvo neonato de sexo femenino de 34 semanas calculado por mé-

todo de Ballard, peso al nacer de 2.150 g y talla de 43 cm adecuados para la edad gestacional por curvas de Fenton, presentó adaptación neonatal espontánea, posteriormente dificultad respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, se indicó manejo con surfactante por vía endotraqueal en dosis única e ingresó a unidad de cuidados intensivos neonatal. Se realizaron estudios de laboratorios a las 12 horas de vida que reportaron: hemograma: leucocitos: 7,500/mm³, neutrófilos: 4,875/mm³, Linfocitos: 1,875/mm³, monocitos: 750/mm³, Hb: 18.4 g/dL, Htco:54 %. Plaquetas: 159,000/mm³, Calcio sérico 8.6 mg/dL, Magnesio 2.2 mg/dL.

Al segundo día de vida, permitió descenso de parámetros ventilatorios con extubación fallida por ausencia de asistencia respiratoria, se inició manejo con citrato de cafeína vía intravenosa (10 mg/kg/día), con gasometría: pH 7.35, PCO₂: 38 mmHg, HCO₃: 18.5 mg/dL, lactato sérico: 3,5. Paciente con aporte hídrico total de 100cc/kg/día, con requerimiento de soporte vasoactivo, se inició alimentación con leche materna, 5 cc cada 3 (26 kcal/kg/día, proteínas 0.8gr/kg/día), Nutrición parenteral con aportes proteínas de 3 gr/kg/día, flujo metabólico de 7 mg/kg/min lípidos de 2 gr/kg/día, sodio de 4 meq/kg/día, potasio 2 meq/kg/día, para unos aportes de 65 kcal/kg/día, glucometría:78 mg/dl, aportes mantenidos hasta el 3 de vida, como parte de abordaje de no asistencia respiratoria autónoma y control de uso de nutrición parenteral plena, se solicitó niveles plasmáticos de amonio con reporte de 320 umol/L (544,96 ug/dL), por lo que se definió suspender alimentación enteral, se retiró nutrición parenteral, se dejó aporte hídrico de 130 ml/kg/día, con dextrosa al 12.5%, se inició manejo con ácido carglúmico (Vizmato®) dosis inicial en bolo de 200 mg/Kg y se continuó a 100 mg/kg cada 12 horas. Reporte de paraclínico de control en sangre: sodio: 138 mEq/l, potasio 5.5 mEq/l, nitrógeno ureico, 5.5 mg/dL, creatinina 0.48 mg/dL, tasa de filtración glomerular 29.5 mL/min/1.73, Glucosa sérica normal de 87mg/dL,

con gasometría venosa central en equilibrio ácido básicos normal (pH:7.34 PCO₂ 38 Lactato 1.1, examen general de orina normal (ph 5.5 D.U 1020 Cetonas negativa, glucosa negativa). Reporte de tamizaje de TSH negativo. (no se toma estudio de tamizaje metabólico ampliado).

Al cuarto día de vida se evidenció descenso progresivo de niveles de amonio en sangre, asociado a mejoría clínica y de estado neurológico, no se realizaron estudios de perfiles metabólicos específicos, paciente más activo, permite extubación, se inició estímulo enteral y descenso progresivo de nutrición parenteral.

Al día 5 inició succión con incremento de aporte enteral (aportes de proteínas de 3 g/kg/día), oxígeno por sistema de bajo flujo, se realizó ajuste en descenso de dosis de ácido carglúmico a 50 mg cada 12 horas.

Para el día 8 de vida su evolución fue favorable, reporte de amonio sérico 72 umol/L, se suspendió ácido carglúmico, toleró retiro de oxígeno suplementario. Completó estancia hospitalaria por 12 días en unidad neonatal, egresando con peso de 2.190 gramos, a programa de plan canguro institucional a los tres meses de seguimiento, con adecuada ganancia de peso, sin afectación en neurodesarrollo. Se considera cuadro de hiperamonemia neonatal transitoria. Sin relación con recaída de hiperamonemia.

CASO CLÍNICO 2

Recién nacido a término de 40 semanas por método de Capurro, con diagnóstico ecográfico prenatal de hemorragia occipital derecha. Fruto de la tercera gestación, madre de 32 años con antecedente de 2 abortos, ambos a las 14 semanas de edad gestacional, sin causa estudiada, sin reporte de consanguinidad, con estudios prenatales: antígeno de superficie de virus de hepatitis B negativo, VIH no reactivo, prueba treponémica negativa, serologías IgM

para rubéola, citomegalovirus y toxoplasma negativos.

Neonato masculino con peso al nacer de 3,100 g, talla de 52 cm, perímetro cefálico: 35 cm adecuados para edad gestacional. Dado antecedente ecográfico, se indicó hospitalizar en unidad de cuidados intensivos para ampliación de estudios.

Durante los primeros 2 días de vida, paciente estable, sin evidencia de complicaciones, tolerando nutrición enteral plena (Lactancia materna exclusiva a libre demanda), los estudios paraclínicos muestran: hemograma: leucocitos: 14,560/mm³, neutrófilos: 8.000/mm³, Hb: 18 g/dL, Htco: 55%. Plaquetas: 215,000/mm³, VMP 9,6 ft/dl, tiempos de coagulación normales.

Al día 3 de vida se realizó ecografía transfontanelar que reportó hemorragia intraventricular grado III, se amplió estudio con tomografía axial computarizada de cráneo simple que reportó hemorragia intraparenquimatosa occipital derecha, hemorragia de matriz germinal grado IV, datos negativos de herniación. Ecocardiograma transtorácico dentro de límites normales.

Al día 8 de vida, recibiendo aporte enteral de 3 g/kg/día, de proteínas (leche materna – fórmula láctea de inicio), con glucometría capilar de 62 mg/dl, inició con sintomatología de: emesis, succión débil e hipotonía. Se inició manejo con ayuno, aporte de soluciones endovenosas dextrosadas con flujo metabólico de 10 mg/kg/min de glucosa, se realizaron examen físico con perímetro cefálico de 36 cm, control paraclínico: hemograma: leucocitos: 17,000/mm³, Hb: 17 g/dL, Htco: 49%. Plaquetas: 410,000/mm³. Electrolitos séricos: Sodio: 132 mEq/l, Potasio: 4.1 mEq/l, Calcio: 7.8, glucosa: 59 mg/dL, gasometría de muestra venosa periférica: pH 7.47, PCO₂: 24 mmHg, PO₂: 45 mmHg, HCO₃: 19 mg/dL, lactato sérico: 3,7. Radiografía de tórax y abdomen normales.

Al día 9 de vida presentó crisis caracterizada por movimientos bucales tipo chupeteo de 40 segundos de duración, se inició manejo con fenobarbital (20 mg/kg/día). Se realizó extensión de paraclínicos: glucosa central: 78 mg/dL, Amonio 1522 umol/L (915 ug/dL), punción lumbar normal con reporte de citoquímico: células: 0% Proteínas 60 mg/dL, glucosa 38 mg/dL, tinción de gram negativa, cultivo negativo hemocultivos (número 02): negativos, gasometría venosa central con pH de 7.35 PCO₂ 55 mmHg, HCO₃, examen de orina sin cetonas,

Dado hallazgo de hiperamonemia: se deja en ayuno, líquidos dextrosados con aporte de 10 mg/kg/min, glucometría de 72 mg/dl, se inició ácido carglúmico con dosis inicial de 200 mg/kg/día, reporte de amonio a las 24 h de iniciado 266 umol/L (452 ug/dL).

Tuvo progresión clínica hacia el deterioro, por lo que requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva, soporte vasoactivo, manejo antibiótico con piperacilina tazobactam, hemocultivos y urocultivos negativos.

Por hiperamonemia tan elevada, deterioro neurológico, se sospechó de un error innato del metabolismo. Se realizó perfil de ácidos orgánicos en orina que fueron negativos, no sugestivo de aciduria orgánica, se tomó perfil de aminoácidos donde se evidenció elevación significativa de la glicina, 1720 mmol/L (referencia 94-553 umol/L). Se realizó un estudio aminoácidos en líquido cefalorraquídeo, glicina muy elevada 1050 mmol/L, (relación de 0.6) con lo que se confirmó la sospecha de hiperglicinemia no cetósica.

Al día 10 de vida el paciente en estado crítico, bajo ventilación invasiva de alta frecuencia oscilatoria, continuó con requerimiento de soporte vasoactivo, por estado crítico no fue posible inicio de terapias de recambio renal. Presentó estado convulsivo, seguido de paro cardiorrespiratorio,

reanimación cardiopulmonar avanzada sin respuesta, el paciente falleció. No se logró iniciar terapia con dextrometorfan. Familia en apoyo por psicología y en seguimiento por área de genética medica

DISCUSIÓN

La hiperamonemia es una emergencia metabólica que aparece por la acumulación tóxica de amonio sérico y requiere una intervención oportuna y adecuada para disminuir la mortalidad y morbilidad a largo plazo. Cada vez más se reporta una mayor incidencia, que puede estar en relación con diagnósticos oportunos y accesos tempranos para procesamiento de cuantificación de amonio, según lo informado por el estudio global de errores innatos, en 2018, la incidencia reportada para dicho año está en 5 casos por cada 10000 nacido vivos.¹¹ Los niveles de amonio en sangre del neonato pueden variar dependiendo de la edad gestacional¹², en el caso del paciente neonatal la hiperamonemia puede ser de origen primario, secundaria o adquirido, las causas de hiperamonemia primaria están asociadas principalmente a defectos del ciclo de la urea, las causas secundarias a acidemias orgánicas y las adquiridas suelen deberse a alteraciones anatómicas, compromiso hepático, nutricional como exceso de aporte proteico, infeccioso en relación a bacterias ureasas positivas y/o la propia prematuridad como factores de riesgo¹³. Los síntomas se desarrollan rápidamente y progresan en pocos días, estas manifestaciones clínicas aparecen secundarias a la neurotoxicidad ocasionada por el amonio, la lesión producida a nivel de los astrocitos, así como un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica asociada a edema cerebral¹⁴⁻¹⁵. Los principales síntomas se describen en el cuadro 1.

El abordaje diagnóstico se inicia con la sospecha clínica y la evaluación de antecedentes perinatales y familiares, la determinación de los factores de riesgo, la tolerancia a la alimentación

y el estudio de las comorbilidades asociadas¹⁶. Ante la aparición de cualquier signo o síntoma de compromiso neurológico sin causa clara, debe solicitarse niveles de amonio en sangre¹⁷⁻¹⁸, planteando la opción que la medición de amonio sérico pudiera tomarse en sentido de tamizaje sin esperar un debut clínico.

La base fundamental del tratamiento en el episodio agudo debe realizarse bajo monitorización en unidad de cuidados intensivos enfocados en la estabilización circulatoria y respiratoria con aporte adecuado de líquidos endovenosos, vigilancia estricta de balance hídrico, evitando ayuno prolongado y favoreciendo el inicio temprano de medicamentos para tratamiento dirigido¹⁹.

El manejo específico nutricional se basa en la disminución del amonio por medio de la restricción del aporte de proteínas que va a generar el descenso en la producción de nitrogenado, asociado a la administración de infusiones a base de glucosa con DAD al 10% que otorgan un mayor aporte calórico e inducen anabolismo²⁰. Se recomienda mantener un flujo metabólico mínimo de 8 mg/kg/min evaluando respuesta clínica, control glucometría y realizando ajustes necesarios, si glucometrías superiores de 140 mg/dl, se recomienda evaluar uso de terapia insulínica.

El tratamiento farmacológico cuenta con varias alternativas, teniendo en cuenta que el principal mecanismo de eliminación del amonio sérico es el ciclo de la urea, proceso que a su vez se regula por medio del N-carbamilglutamato (NAG), un activador de la carbamil fosfato sintetasa (CPSI) que es la primera enzima del ciclo de la urea, el ácido carglúmico es una de las opciones terapéuticas específicas disponible. Su principal efecto es la reactivación del ciclo de la urea y la reducción de los niveles plasmáticos de amonio²¹⁻²².

El ácido carglúmico (Vizmato®) cuenta con aprobación por parte de la Agencia Europea

Cuadro 1. Síntomas y signos de hiperamonemia²⁻⁵

	SÍNTOMA
GENERALES	Respiración irregular
NEUROLÓGICO	Alteración del nivel de conciencia Compromiso de las funciones motoras Irritabilidad Convulsiones Letargo Coma
GASTROINTESTINAL	Succión débil Náusea Vómito Rechazo a los alimentos Diarrea Estreñimiento Ictericia Hepatomegalia
SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES	Alza térmica Hipotermia Deshidratación Pérdida de peso progresiva Retraso en el crecimiento
COMPROMISO MULTISISTÉMICO	Cardiovascular Respiratorio Infeccioso Renal Hematológico Metabólico Hepático

de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la hiperamonemia. Esta está disponible en comprimidos orales y se considera su uso para hiperamonemias a dosis de 100-200 mg/kg/día repartido en 4 dosis, los comprimidos se aconsejan disolver en 5 a 10 ml de agua, administrarlo por vía oral o sonda orogástrica²³, con lo que obtiene descenso efectivo de los niveles de amonio, después de la primera dosis de administración de ácido carglumico y sin efectos secundarios relevantes²⁴⁻²⁵.

Otros fármacos utilizados son los quelantes de amonio, específicamente el benzoato de sodio y fenilbutirato de sodio a dosis para los dos medicamentos de 250 mg/kg y dosis de mantenimiento de 250 mg/kg/día. Su principal mecanismo de acción es la conjugación de benzoato con glicina para

generar hipurato, y de fenilacetato con glutamina para generar fenilacetilglutamina, que se excretan en la orina²⁷, medicamentos de difícil consecución en muchos países entre ellos Colombia.

Se debe considerar la terapia dialítica para concentraciones de amoníaco >400 µmol/L cuando la terapia médica no elimine rápidamente el amoníaco²⁸⁻²⁹. La meta de disminución es llegar a 200 µmol/L en el menor tiempo posible³⁰⁻³¹.

Las secuelas de la hiperamonemia van a depender tanto de los niveles de amonio en sangre como del tiempo de exposición a estas concentraciones, por lo tanto, el nivel de respuesta como el desenlace final clínico y neurológico van a depender de la rapidez con que se instaure el tratamiento³².

CONCLUSIONES

En este reporte se ratifica la hiperamonemia neonatal como una patología de importancia diagnóstica, que se presenta con variabilidad semiológica que puede limitar el diagnóstico oportuno. Se evidencian dos formas de presentación clínica de la hiperamonemia, con causas de origen diferente, ambas con respuesta favorable al manejo temprano de restricción proteica y manejo con ácido carglúmico. Se resalta la importancia de un manejo oportuno, de contar la disponibilidad de ácido carglúmico en todas unidades de atención pediátrica, buscando la administración temprana; aun sin establecer un diagnóstico etiológico, además de un fácil acceso al procesamiento de muestras amonio, lo que se verá reflejado en una mejoría de morbimortalidad de los pacientes afectados.

REFERENCIAS

1. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las HIPERAMONIEMIAS en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida (2a edición) [Internet]. Seghnp.org. [citado el 10 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.seghnp.org/documentos/protocolo-hispano-luso-de-diagnostico-y-tratamiento-de-las-hiperamoniemias-en-pacientes>
2. Häberle J. Clinical practice: The management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(1):21–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1369-2>
3. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2015;30(5):839–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2945-x>
4. Pelligra G, Cortiana C, Brundi M. Hiperamonemia neonatal. Revisión bibliográfica a propósito de un caso. *Rev. Hosp. Mater. Infant. Ramón Sarda*. 2003;22(4):182–6.
5. Enns GM, Packman S. Diagnosing inborn errors of metabolism in the newborn: Laboratory investigations. *Neoreviews*. 2001;2(8):e192–200. doi.org/10.1542/neo.2-8-e192
6. Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in inherited metabolic diseases. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2022;42(8):2593–610. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-021-01156-6>
7. Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia. *News - Natl. Libr. Med. Publishing*; 2023.
8. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(2):183–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.10.007>
9. Kim JY, Lee Y, Cho H. Optimal prescriptions of continuous renal replacement therapy in neonates with hyperammonemia. *Blood Purif*. 2019;47(1–3):16–22. <http://dx.doi.org/10.1159/000492660>
10. Gramage Caro T, Vélez-Díaz-Pallarés M, Serna Pérez J, Bermejo Vicedo T. Tratamiento con ácido carglúmico de la hiperamonemia inducida por ácido valproico en un paciente pediátrico. *Farm Hosp* [Internet]. 2012;36(5):437–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.farma.2011.08.005>
11. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* <http://dx.doi.org/10.7189/jogh.08.021102>
12. López-Mejía L, Francisco-Revilla Estivill N, Guillén-López S, Carrillo-Nieto I, Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, et al. Actualización para el tratamiento de la hiperamonemia aguda en pacientes con errores innatos del metabolismo. *Acta pediatr Méx* [Internet]. 2022;43(5):293. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18233/apm43no5pp293-3132253>
13. Cohn RM, Roth KS. Hyperammonemia, bane of the brain. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2004;43(8):683–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/000992280404300801>
14. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. En: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier; 2014. p. 73–150.
15. Kolchina AN, Yatsyshina EE, Malysheva LV, Ledentsova EE, Lidyaeva EE, Khaletskaya OV. Diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns with the hyperammonemia syndrome at the onset of disease (pilot study). *Sovrem Tekhnologii Med* [Internet]. 2021;13(1):59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17691/stm2021.13.1.07>
16. Zarante Bahamón AM, Navarro Marroquin S, Suarez-Obando F, Ramón Gómez JL. Recomendaciones de manejo de la hiperamonemia en neonatos. *Univ Médica* [Internet]. 2023;63(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/javeriana.umed63-4.rmhn>
17. Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G, Jouvét P. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies. *Hepat Med* [Internet]. 2018;10:105–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/HMER.S140711>
18. Ninković D, Mustapić Ž, Bartoniček D, Benjak V, Čuk M, Buljević AD, et al. The therapeutic hypothermia in treatment of hyperammonemic encephalopathy due to urea cycle disorders and organic acidemias. *Klin Pediatr* [Internet]. 2019;231(2):74–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0855-4001>
19. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvét P, Picca S, Mew NA, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(8):471–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0267-8>

20. Association Cai Cheng Correspondent Zhou Wenhao Correspondent Guest Editor, Fangming T, editores. Expert consensus on diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia Youth Committee of Neonatology Group. Pediatrics Branch of Chinese Medical. 2023;25(5):437–47.
21. Filippi L, Fiorini P, la Marca G, Daniotti M. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. Int J Gen Med [Internet]. 2011;21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s10490>
22. Kim S, Paik WK, Cohen PP. Ammonia intoxication in rats: protection by N-carbamoyl-L-glutamate plus L-arginine. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1972;69(12):3530–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.69.12.3530>
23. Ácido carginómico [Internet]. Aeped.es. [citado el 22 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/acido-carginomico>
24. Mew NA, McCarter R, Daikhin Y, Nissim I, Yudkoff M, Tuchman M. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia. Pediatrics [Internet]. 2010;126(1):e208–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-0008>
25. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-l-glutamic acid test. J Pediatr. 2005;147(2):260–2.
26. Schubiger G, Bachmann C, Barben P, Colombo JP, Tönz O, Schüpbach D. N-Acetylglutamate synthetase deficiency: diagnosis, management and follow-up of a rare disorder of ammonia detoxication. Eur J Pediatr [Internet]. 1991;150(5):353–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01955939>
27. Eiroa H, Durand C, Szlago M, Pereyra M, Nuñez M, Guelbert N, et al. Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2023;121(3):202202614. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n3a02.pdf>
28. Leonard JV, Morris AAM. Urea cycle disorders. Semin Neonatol [Internet]. 2002;7(1):27–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/siny.2001.0085>
29. Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, Swartz SJ, Goldstein SL. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. Pediatr Nephrol [Internet]. 2013;28(6):983–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2441-8>
30. Kaddourah A, Goldstein SL. Renal replacement therapy in neonates. Clin Perinatol [Internet]. 2014;41(3):517–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.05.003>
31. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvet P, Picca S, Mew NA, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. Nature Reviews Nephrology. 2020 Apr 8;16(8):471–82.
32. María A, Sandra Navarro Marroquin, Suárez-Obando F, Luis J. Recomendaciones de manejo de la hiperamonemia en neonatos. Universitas Medica [Internet]. 2023 Jan 17 [cited 2023 Sep 10];63(4). Available from: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/35857>