

Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría

Hernán Eiroa^a, Consuelo Durand^b, Marina Szlag^c, Marcela Pereyra^d, Mariana Nuñez^e, Norberto Guelbert^f, Gabriela Pacheco^g, Soledad Kleppe^h

RESUMEN

La hiperamonemia constituye una emergencia médica. No existen publicaciones que hagan referencia a la disponibilidad de recursos, insumos y conocimientos necesarios para el manejo inicial de esta por parte del pediatra en nuestro país, pero, según la experiencia de los autores, los recursos necesarios no se encuentran disponibles los 365 días del año en una gran porción de nuestro territorio.

Sobre la base de este estado de situación, de una revisión bibliográfica internacional sobre el tema y de la experiencia de los autores, se elaboraron una serie de recomendaciones para el manejo pediátrico inicial de esta emergencia, que tienen como objetivo poder reducir las deficiencias, permitir una sospecha clínica adecuada que lleve a un diagnóstico y tratamiento de emergencia oportunos, con utilización racional de recursos farmacológicos (algunos de ellos de alto costo), para reducir la morbilidad y mortalidad que asocia la patología.

Palabras clave: hiperamonemia, trastornos innatos del ciclo de la urea, tratamiento de urgencia, amoníaco, Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02614>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02614.eng>

Cómo citar: Eiroa H, Durand C, Szilag M, Pereyra M, et al. Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202614.

^a Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.; ^b Laboratorio Chamoses, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.; ^c Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.; ^d Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina.; ^e Unidad de Metabolismo, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.; ^f Servicio de Enfermedades Metabólicas, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.; ^g Programa de Pesquisa Neonatal y Enfermedades Poco Frecuentes, Ministerio de Salud Pública de Salta, Salta, Argentina.; ^h Área de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Hernán Eiroa: heiroa@garrahan.gov.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2022

Aceptado: 30-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La hiperamonemia es una emergencia médica. Se produce por la excesiva acumulación de amonio en la sangre, que resulta tóxico para el sistema nervioso central y el hígado. Deriva en una alta mortalidad y en secuelas neurológicas en el 80 % de los sobrevivientes, con una relación directa entre el grado de secuelas y la duración del coma hiperamonémico.¹

El catabolismo de los aminoácidos produce amonio, que ingresa al ciclo de la urea y se excreta por orina en forma de urea. La hiperamonemia puede deberse a un error congénito del metabolismo (trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, defectos de oxidación β , etc.) o ser secundaria a falla hepática, infecciones urinarias por gérmenes productores de amonio, uso de ácido valproico, entre otras. Las causas primarias se diagnostican siempre como consecuencia de la sospecha por parte del pediatra, ya que no se encuentran incluidas dentro de los programas de pesquisa neonatal obligatorios.

El tratamiento rápido modifica el pronóstico; existe una ventana temporal de horas para que resulte efectivo. Por lo tanto, luego de la sospecha clínica inicial, resulta imprescindible contar con accesibilidad a la determinación bioquímica de amonio en el lugar en donde se encuentra el paciente y saber cómo actuar ante la hiperamonemia para reducir la morbilidad.

En Argentina, no existen publicaciones ni reportes sobre cuántos son los centros que realizan dosaje de amonio y si existe capacitación para actuar en caso de hiperamonemia. En la práctica, según la experiencia de los autores, en más de la mitad de las provincias del país, no se encuentra disponible la determinación bioquímica de amonio plasmático en el lugar de atención del paciente y, en los lugares donde se encuentra, no siempre es posible realizarlo como una determinación de guardia los 365 días del año.

Del mismo modo, no existe difusión respecto de protocolos de acción específicos para esta emergencia médica en la mayoría de las provincias. Respecto de la disponibilidad de fármacos para el tratamiento de emergencia y de la accesibilidad a métodos dialíticos, tampoco están disponibles en muchos centros.

Por lo expuesto, el objetivo de este trabajo es elaborar recomendaciones para el manejo inicial del paciente pediátrico con hiperamonemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed bajo el término “tratamiento de hiperamonemia” del período 2010-2021 inclusive. Se agregaron documentos adicionales que no fueron identificados por el término de búsqueda, pero claramente tienen un papel en la recomendación, como las guías de manejo de hiperamonemia disponibles (Garrahan, Hispano-luso, Europea). Se realizó una reunión preliminar y tres reuniones virtuales sincrónicas, y trabajo conjunto asincrónico con intercambios de correo electrónico entre los Grupos Científicos de Enfermedades Metabólicas de Argentina con respecto a cada borrador del manuscrito.

Al 30 noviembre de 2021, se identificaron y revisaron los documentos para determinar su relevancia actualizada como guías de tratamiento de la hiperamonemia en pediatría²⁻⁸ y, de acuerdo a la experiencia de los autores, se elaboraron recomendaciones para el manejo inicial de pacientes con hiperamonemia en pediatría. Estas recomendaciones no están basadas en evidencia siguiendo el sistema GRADE, sino que se limitan a opinión de expertos.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PEDIÁTRICO INICIAL DE LA HIPERAMONEMIA

Qué se requiere conocer y cuáles son las herramientas mínimas necesarias para la atención pediátrica durante las primeras 24 a 48 horas de hiperamonemia

a) Sospecha clínica de hiperamonemia

Los signos y síntomas de la hiperamonemia varían según la edad. En los neonatos, el letargo, la succión débil y los vómitos son frecuentes. La sospecha de sepsis sin rescate de germen se observa en las historias clínicas de pacientes con enfermedades del metabolismo intermedio tipo tóxicas. Puede progresar a hiperventilación central (el 50 % de los neonatos presentan alcalosis respiratoria por hiperventilación), convulsiones, coma y muerte si no se trata.

En niños mayores, los síntomas incluyen cambios inexplicables en la conciencia, enfermedades neurológicas o psiquiátricas, e insuficiencia hepática aguda. Crónicamente, la hiperamonemia puede presentarse como vómitos frecuentes, cefalea, ataxia y aversión a las proteínas.

b) Acceso a la determinación de amonio plasmático 24 horas, 7 días de la semana

Conocer el valor de amonio es necesario para el diagnóstico y seguimiento de esta emergencia médica. No es adecuado iniciar un tratamiento empírico. El amonio aumenta en sangre y plasma después de la recolección, por la liberación de amonio de los eritrocitos y la desaminación de los aminoácidos plasmáticos. Una extracción dificultosa o demorar el procesamiento de la muestra suele producir resultados falsamente elevados, siendo la causa más frecuente de hiperamonemia.³

Recomendaciones para su determinación: obtener sangre venosa (o arterial) de flujo libre sin torniquete en un tubo con anticoagulante (EDTA). El tubo debe colocarse en hielo inmediatamente, trasladarse y separar el plasma de las células dentro de los 15 minutos. El uso de torniquete puede alterar los resultados de la muestra. Es importante recalcar que la muestra para detección de amonio en plasma no puede ser conservada sin riesgo de que el valor detectado sea falso por haber aumentado en la etapa preanalítica.

Para derivar la muestra y evaluar alteraciones en la preservación y transporte, se sugiere el envío simultáneo bajo las mismas condiciones de otra muestra control, preferentemente que no sea familiar del paciente y que haya sido extraída y procesada con las mismas características.

c) Conocer los valores normales de amonio plasmático y los valores accionables

El valor normal de amonio plasmático varía en función de la edad del paciente. Suelen expresarse en $\mu\text{mol/L}$ o en $\mu\text{g/dl}$. Para convertir de $\mu\text{mol/L}$ a $\mu\text{g/dl}$, se divide el valor por la constante 0,5872. No existe consenso sobre el límite superior para cada grupo etario. Se considera normal un amonio plasmático $<50 \mu\text{mol/L}$ ($85 \mu\text{g/dl}$) en niños y lactantes, y $<100 \mu\text{mol/L}$ ($170 \mu\text{g/dl}$) en neonatos, y requiere una acción inmediata en valores por encima del límite superior. Con valores de amonio elevados sin clínica, siempre repetir la muestra asegurándose una etapa preanalítica adecuada.

d) Manejo inicial cuando se sospecha hiperamonemia

Mientras se aguarda el resultado del dosaje de amonio (no debe demorar más de 2 horas), se indica estabilización con soporte vital básico (al igual que cualquier paciente crítico), y se recomienda:

1. Colocar accesos vasculares, si es posible un acceso venoso central.
 2. Asegurar la vía aérea: intubar y ventilar si es necesario.
 3. Hidratar adecuadamente utilizando dextrosa $>10 \%$ y alto aporte de calorías; mantener la presión arterial normal, con vasopresores si es necesario.
 4. Tomar muestras de sangre y orina para amonio, lactato, glucemia, estado ácido base y electrolitos, cloro y calcio, creatinina, urea, hepatograma, hemograma, acilcarnitinas(*), aminoácidos plasmáticos(*), cetonuria (tiras reactivas) y ácidos orgánicos urinarios(*).
- (*) Aunque estos estudios no se realicen en el lugar, la muestra debe tomarse durante la crisis (muestra crítica) –gotas de sangre en papel de filtro, 2 ml de plasma y 10 ml de orina mínimos– y pueden derivarse en forma diferida para confirmar el diagnóstico etiológico.

e) ¿Qué hacer si se confirma hiperamonemia?

El paciente debería ser atendido en una institución con acceso a estudios bioquímicos metabólicos (ver (*) en punto 4 del ítem d), acceso a fármacos para su tratamiento, diálisis y especialistas en enfermedades metabólicas. Si alguno de estos elementos no está disponible, el paciente debe ser trasladado sin demora a un centro especializado después de estas medidas iniciales.

El catabolismo proteico aumentado resulta en una sobrecarga del ciclo de la urea. Por ello, detener el catabolismo e inducir el anabolismo es el racional de las terapias, además de administrar fármacos que metabolicen el amonio hacia moléculas que puedan ser excretadas en orina. Para ello se recomienda:

1. Detener las fuentes de aporte de proteína temporalmente (máximo por 24-48 horas). Reintroducir luego de este período en forma progresiva para evitar deficiencia de aminoácidos esenciales y catabolismo secundario.
2. Contactar a la farmacia para preparar los medicamentos (ver dosis en la *Tabla 1*). Con amonio $>85 \mu\text{g/dl}$ (o $>170 \mu\text{g/dl}$ en recién nacidos) se sugiere:
 - Hasta $250 \mu\text{g/dl}$, tratamiento farmacológico vía oral (VO) si el paciente lo tolera.
 - Entre $250 \mu\text{g/dl}$ /dl y $800 \mu\text{g/dl}$, tratamiento farmacológico endovenoso (EV).
 - Mayor a $800 \mu\text{g/dl}$, comenzar hemodiálisis/hemodiafiltración al mismo tiempo que el tratamiento EV.

Tabla 1. Fármacos para el manejo de emergencia de hiperamonemia

Fármaco	Presentación	Dosis	Vía	Administración	Observaciones
Benzoato de sodio	Inyectable: Amp. × 10 ml (producto importado): 20 % (200 mg/ml) Fco. Amp. × 30 ml (preparación magistral): 20 % (200 mg/ml) VO/sonda: Jarabe × 150 ml (preparación magistral): 20 % (200 mg/ml)	Dosis carga: EV: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos. Mantenimiento: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día a pasar fraccionado en "n" dosis postprandiales	EV o VO	EV: Diluir a una concentración 20 mg/ml en D10%. Máxima concentración: 50 mg/ml VO: administrar con el alimento. Compatible con leche, fórmula enteral o jugos EV: compatible en Y con arginina, carnitina y fenilbutirato.	Precaución en neonatos con hiperbilirrubinemia. Control de natremia y calemia. Las dosis y tiempos de infusión pueden ser ajustadas según evolución y tipo de patología.
Benzoato de sodio – Fenilacetato de sodio (Ammonul®)	Sol. inyectable × 50 ml (producto importado): benzoato de sodio 10 % (100 mg/ml) - fenilacetato de sodio 10 %	Dosis carga: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² de benzoato a pasar en 90 minutos. Mantenimiento: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día cada 6 horas, a pasar en 90 minutos o continuo	EV	Diluir a una concentración de 10 mg/ml en D10%	La dosis se calcula sobre la base de benzoato. Concentración: 100 mg/ml de benzoato. Fenilacetato es la forma activa del fenilbutirato. Administrar por vía central. La extravasación puede provocar necrosis. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Control de natremia, pH y PCO ₂ frecuentes. Las dosis pueden ser ajustadas según evolución y tipo de patología.
Fenilbutirato de sodio EV	Amp. × 10 ml (producto importado): 20 % (200 mg/ml)	Dosis carga: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos. Mantenimiento: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día cada 8 horas a pasar en 90 minutos o continuo		Diluir a una concentración de 20 mg/ml en D10%. Máxima concentración: 50 mg/ml	
Fenilbutirato VO (producto importado)	Polvo: se preparan sellos o jarabe al 20 % (200 mg/ml)	≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día cada 8 horas	VO	Con los alimentos. No administrar con bebidas ácidas.	
L-arginina, clorhidrato	Fco. Amp. × 250 ml: 10 % (100 mg/ml)	Dosis carga: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos.	EV	Sin diluir o diluido en D10%- SF.	Arginina 10 % solución hipertónica (950 mOsm/L): precaución con vías periféricas. Monitorear potasio, fosfato y cloruros. Precaución en insuficiencia renal. Arginina aspartato no usar.

Fármaco	Presentación	Dosis	Vía	Administración	Observaciones
L-arginina, clorhidrato o arginina base	Fco. × 500 ml (preparación magistral): 10 % (100 mg/ml) sellos	≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día	VO	Con el alimento.	Estabilidad 14 días una vez reconstituido.
Carbamil glutamato (ácido carglúmico)	Comprimidos de 200 mg	Dosis carga: 100 mg/kg Mantenimiento: 100 mg/kg/día cada 6 horas	VO	Antes del alimento, leche o fórmula enteral.	Administración oral o por sonda: los comprimidos no deben ser triturados. Dispersar en 2,5 ml a una concentración final de 80 mg/ml, agitar suavemente para su dispersión total. Administrar la dosis inmediatamente. En caso de administrar por sonda, lavar con agua. Almacenamiento de los comprimidos: antes de abrir el frasco contenedor, en heladera (2-8 °C); luego de abierto, conservar a temperatura ambiente (< 30 °C).

EV: endovenoso; VO: vía oral; Fco. Amp.: frasco ampolla; amp.: ampolla; compr.: comprimidos; g: gramos; mg: miligramos; kg: kilo; ml: mililitros; D5%: dextrosa 5 %; D10%: dextrosa 10 %; SF: solución fisiológica.

Tomado y modificado de: Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. Medicación de emergencia para Errores Congénitos del Metabolismo. Buenos Aires, 2012. [Consulta: 3 de enero 2022]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/drogas_emergencia_metabolica.pdf

Si no se observa descenso de valores de amonio a las 2-3 horas según el estado clínico del paciente, se debe pasar al nivel siguiente sin demora. Más de 72 horas de duración del coma secundario a hiperamonemia se asocia a daño neurológico irreversible.

3. Controlar la glucemia regularmente.
4. Independientemente de la glucemia inicial, iniciar un aporte calórico para cubrir el 110 % de la recomendación diaria según edad, para evitar el catabolismo (recomendación diaria: < 1 año 110-120 kcal/kg/día, 1-3 años: 100 kcal/kg/día, 4-6 años: 90 kcal/kg/día, 7-10 años: 70 kcal/kg/día, 11-14 años: 50-55 kcal/kg/día). Iniciar flujo glucosa mínimo: 0-1 años: 8-10 mg/kg/min, 1-12 años: 6-8 mg/kg/min, adolescentes y adultos: 4-6 mg/kg/min. La insulina se utiliza como hormona supresora del catabolismo e inductora del anabolismo, pero su uso requiere experiencia y precaución por el riesgo de hipoglucemia. Comenzar con flujo de insulina a 0,005-0,01 unidad/kg/h (insulina regular endovenosa) y adecuar hasta que se estabilice la glucemia entre 100 y 180 mg/dl.

5. Si se excluyeron defectos de oxidación β como causa de la hiperamonemia, las infusiones de lípidos EV pueden iniciarse a 2-3 g/kg/día para administrar calorías adicionales.

f) ¿Qué fármacos se utilizan para el tratamiento de emergencia de la hiperamonemia?

El benzoato de sodio y el fenilbutirato de sodio son quelantes de amonio, mediante conjugación de benzoato con glicina para generar hipurato, y de fenilacetato con glutamina para generar fenilacetilglutamina, que se excretan en la orina.

La L-arginina es un aminoácido que se sintetiza dentro del ciclo de la urea y puede aumentar la actividad residual del ciclo. Está contraindicada en la deficiencia de arginasa, pero este defecto del ciclo de la urea raramente se presenta con hiperamonemia.

El ácido carglúmico puede reemplazar el N-acetilglutamato como activador de la enzima carbamoil-fosfato sintetasa mitocondrial, la primera enzima del ciclo de la urea.

Las dosis de medicamentos, administración y otras observaciones se resumen en la *Tabla 1*.

El benzoato de sodio, el fenilbutirato de sodio

y el clorhidrato de arginina deben infundirse al mismo tiempo, de forma paralela, pero sin estar mezclados en el mismo contenedor, por lo cual sería necesario contar con 2 bombas de infusión de doble canal, que pueden confluir en un acceso central o utilizar 2 vías periféricas.

Es importante recordar que estos fármacos se diluyen en dextrosa al 10 % y que es necesario calcular la cantidad de glucosa que esta infusión aporta al flujo de glucosa total, para completar el objetivo del flujo total (por ejemplo: 8 mg/kg/minuto en lactantes) con un aporte extra de plan de hidratación con dextrosa. Los aspectos prácticos respecto de la forma de administración y compatibilidades entre los fármacos para las dosis de carga, incluido un ejemplo de uso en un paciente hipotético, se resumen en el *Material suplementario 1*.⁷

g) ¿Cuándo indicar diálisis?

Se debe iniciar algún método dialítico con amonio mayor a 800 µg/dl o con valores menores si la respuesta al tratamiento fracasó en las primeras 4 horas o si el paciente está en coma. Es importante destacar que se requiere una acción rápida para prevenir lesiones cerebrales y el acceso vascular de diálisis debe colocarse inmediatamente.

Las opciones de diálisis incluyen hemodiálisis (HD) y terapia de reemplazo renal continua (TRRC). La HD es intermitente y proporciona un aclaramiento de amonio más alto, pero en los neonatos es dificultosa, debido a desafíos técnicos y alto riesgo de complicaciones. La TRRC, incluida la hemofiltración venovenosa continua o hemodiafiltración venovenosa continua, es el método preferido.⁴ Se deben evitar las exanguinotransfusiones. Es necesario continuar la terapia farmacológica quelante de amonio durante la diálisis.

La diálisis peritoneal (DP) elimina el amonio a una tasa muy inferior comparada con las otras modalidades: no es suficientemente rápido el descenso como para evitar daño neurológico irreversible.

h) Otros aspectos para considerar durante el tratamiento inicial de la hiperamonemia aguda⁸

1. Si el paciente no tiene diagnóstico etiológico, considere la administración adicional de carnitina 100 mg/kg EV, hidroxycobalamina 1 mg intramuscular/EV, y biotina 10 mg EV/VO.
2. Evitar esteroides, ya que aumentan el catabolismo proteico y la carga de nitrógeno.

3. Evitar el ácido valproico en pacientes con riesgo de hiperamonemia, ya que disminuye la función del ciclo de la urea por inhibición de N-acetilglutamato sintetasa.
4. Las dosis extras de carga de los quelantes de amonio solo se indican en pacientes con descompensación hiperamoniémica grave o en aquellos pacientes que se someten a diálisis. Deben administrarse con precaución para evitar efectos adversos.
5. Tratar el estreñimiento agresivamente, ya que el amonio también se produce a partir de la descomposición de la urea por bacterias intestinales.
6. Se recomienda obtener muestra de ADN (ácido desoxirribonucleico) para confirmación molecular etiológica si el paciente se encuentra en estado crítico. La muestra de sangre con EDTA (tubo hemograma) debe ser guardada a temperatura ambiente, bien rotulada y enviada a un laboratorio que pueda realizar la extracción del ADN.

CONCLUSIÓN

Conociendo que la demora en el diagnóstico y tratamiento se asocian a un peor pronóstico, consideramos que las presentes recomendaciones podrían colaborar en reducir las deficiencias actuales del sistema salud, al proporcionar una detallada caracterización de los recursos necesarios y de cómo utilizarlos racionalmente.

Finalmente, la difusión de esta información a la comunidad de actores del sistema de salud de nuestro país, complementada con mayor capacitación en la problemática, podría impactar positivamente en el tratamiento de esta emergencia médica poco frecuente. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2614_AE_Eiroa_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med*. 1984; 310(23):1500-5.
2. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(2):207-22.
3. Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin Biochem*. 2007; 40(8):531-5.
4. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvett P, et al. Consensus guidelines for management of

- hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(8):471-82.
5. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:32.
 6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(6):1192-230.
 7. Área de Emergencias, Área de Farmacia, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo. Guía para cálculo de goteos de fármacos en Trastornos del Ciclo del Urea en 7 pasos. Hospital Garrahan. [Acceso: 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/Guia%20calculo%20goteos%20mantenimiento%20D10.pdf>
 8. Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, Jasmi FA, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12:479-87.