



# ACTUALIZACIÓN

## HIPERAMONEMIA NEONATAL CAUSADA POR DEFECTOS DEL CICLO DE LA UREA

Neonatal hyperammonemia in urea cycle disorders patients

Yolanda Cifuentes C<sup>1</sup>, Clara Arteaga D<sup>2</sup>, Gabriel Lonngi<sup>3</sup>,  
Ligia Quintero T<sup>4</sup>, Martha Bermúdez<sup>5</sup>,

1. MD. Especialista en Pediatría Neonatal, División de Perinatología y Neonatología, Profesora Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
2. MD. Magíster en Genética Humana, Profesora Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
3. MD. Especialista en Neonatología, División de Perinatología y Neonatología, Profesor Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
4. MD. Especialista en Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital de la Misericordia.
5. MD. Bióloga. Pontificia Universidad Javeriana.

Correspondencia: [mycifuentesd@unal.edu.co](mailto:mycifuentesd@unal.edu.co)

### Resumen

Los defectos del ciclo de la úrea se deben a deficiencias de diferentes enzimas; las manifestaciones clínicas son similares y están relacionadas con la hiperamonemia. Se presentan las historias clínicas de tres neonatos a término, sin evidencia de alteración al nacimiento. Se les detectó hiperamonemia y se sospechó enfermedad metabólica. La cromatografía de aminoácidos sugirió defectos del ciclo de la úrea.

El manejo incluyó dieta con restricción de proteínas, administración de benzoato de sodio, exsanguinotransfusión y diálisis peritoneal pese a lo cual fallecieron. Se revisan las causas de hiperamonemia en el neonato y se propone una secuencia para su diagnóstico.

**Palabras clave:** neonato (recién nacido), encefalopatía, hiperamonemia, citrulinemia, ácido argininosuccínico, errores innatos del metabolismo.

**Cifuentes Y, Arteaga C, Lonngi G, Quintero L, Bermúdez.** Hiperamonemia neonatal causada por defectos del ciclo de la urea. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 316-323.

### Summary

The urea cycle disorders result from deficiency of activity of enzymes N-acetyl glutamate synthetase, carbamyl phosphate synthase, ornithine transcarbamylase, argininosuccinic acid synthetase, argininosuccinic acid lyase and arginase. Except for the last one, the clinical features are similar and related with the hyperammonemia. It reports three full term, newborn cases, they had encephalopathy and needed respiratory support after be well in neonatal period.

They had hyperammonemia as inborn error. The thin layer amino acids chromatography showed alanine and

glutamine, in the siblings appeared citrulline, suggesting urea cycle disorders. Despite protein restriction diet, sodium benzoate administration, blood exchange and peritoneal dialysis, babies died. High argininosuccinic acid levels in the first case and high citrulline levels with argininosuccinic acid absence in the third case, which was diagnosed as argininosuccinic aciduria with citrullinemia. This report provide an overview of neonatal

hyperammonemia causes and propose a secuency for diagnosis.

**Key words:** infant, newborn, brain diseases, hyperammonemia, citrullinemia, argininosuccinic acid, metabolism, in born errors.

**Cifuentes Y, Arteaga C, Lonngi G, Quintero L, Bermúdez.** Neonatal hyperammonemia in urea cycle disorders patients. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 316-323.

## Introducción

El amonio es un compuesto tóxico, producto del metabolismo de las proteínas que mediante el ciclo de la úrea en el hígado se convierte en úrea, pasa al torrente sanguíneo se filtra en los riñones y se excreta en la orina. Se considera hiperamonemia una cifra de amonio superior a 150 micromoles/L.

La hiperamonemia neonatal puede ser adquirida, secundaria o primaria (1-5). Como causas de hiperamonemia adquirida se describen persistencia del conducto venoso, shunt porto-cava, hipovolemia, falla cardíaca congestiva (6), asfixia perinatal (7,8), infecciones por gérmenes productores de ureasa (2), tratamiento con valproato (9), desnutrición, falla hepática de origen tóxico o infeccioso (10) y síndrome de Reyé. En prematuros con enfermedad de membrana hialina puede presentarse hiperamonemia transitoria, cuyo compromiso del sistema nervioso central rápido y progresivo está relacionado con los niveles de amonio (11).

La secundaria causadas por errores innatos del metabolismo (EIM) y ocurre en acidemias orgánicas, defectos de oxidación de ácidos grasos y síndrome hiperinsulinismo-hiperamonemia. En el neonato, la citrulinemia tipo II, de buen pronóstico, cursa con hiperamonemia, colestasis

intrahepática, restricción del crecimiento y disfunción hepática variable (12).

La hiperamonemia primaria es causada por defectos de las enzimas del ciclo de la urea: N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), carbamilfosfato sintetasa (CPS), ornitín transcarbamilasa (OCT), argininosuccinato sintetasa (AS), argininosuccinato liasa (AL) y arginasa y por defectos de transporte intermediario del ciclo de la urea: lisinuria con intolerancia a proteínas y síndrome de hiperornitinemía-homocitrulinuria-hiperamonemia (HHH).

La incidencia de los defectos del ciclo de la úrea (DCU) varía de 1 en 3.000 a 1 en 40.000 nacimientos, en EEUU se estima en 1 en 8.200 nacimientos (13).

Las manifestaciones clínicas son similares en los pacientes con deficiencias de NAGS, CPS, OT, AL y AS; pueden aparecer en el neonato tras un período libre de síntomas y están relacionadas con la hiperamonemia, común a todas (14). En el cerebro la hiperamonemia ocasiona aumento extracelular de glutamato que activa el receptor N-metil D-aspartato (NMDA) probablemente originando las convulsiones observadas en la hiperamonemia aguda (15); en la hiperamonemia crónica existe incremento de la neurotransmisión inhibitoria por baja regulación



de los receptores de glutamato, hecho responsable del deterioro de la función intelectual, de la alteración de la conciencia y del coma. El incremento del transporte de aminoácidos aromáticos a través de la barrera hemato-encefálica, aumenta los niveles de serotonina que explicaría la anorexia frecuente en los afectados (15). Además de las manifestaciones neurológicas puede haber vómitos persistentes, hepatomegalia y frecuentemente alcalosis respiratoria por estimulación del centro respiratorio.

En las formas tardías, de mejor pronóstico, se presenta también ataxia, alteraciones de conducta, retardo en crecimiento y desarrollo. Los trastornos psiquiátricos y las alteraciones neurológicas crónicas son frecuentes en adultos y adolescentes (11,13,16,17).

El déficit de arginasa que no cursa con hiperamonemia importante, puede manifestarse por una diplejía espástica, retraso psicomotor y convulsiones.

En un estudio longitudinal en 260 pacientes con DCU, en el 80% de los casos predominaron los síntomas neurológicos y sorpresivamente, sólo en 34% la presentación ocurrió en el período neonatal (14). A excepción de la deficiencia de OTC que se transmite con patrón de herencia recesiva ligada a X, las demás son de herencia autosómica recesiva.

El diagnóstico de los DCU requiere cuantificación de aminoácidos, análisis de ácidos orgánicos urinarios y determinación de actividad enzimática en fibroblastos o hepatocitos (18). El diagnóstico prenatal es posible en todas las deficiencias mediante análisis genético molecular de células de vellosidad corial o de amniocitos (19).

El tratamiento busca evitar la acumulación del amonio, recuperar la homeostasis y asegurar una

ingesta que permita el crecimiento y desarrollo de los afectados. La hiperamonemia se considera una urgencia: deben suspenderse las proteínas, evitar el catabolismo endógeno dando aporte calórico en soluciones glucosadas, administrar arginina, benzoato de sodio y fenilbutirato sódico para controlar la hiperamonemia; si no se controla debe instaurarse hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal (20).

Cuando disminuyen los niveles de amonio, se reintroducen las proteínas en la dieta vigilando los niveles de amonio y las concentraciones de aminoácidos en plasma; se pueden utilizar fórmulas comerciales en las que el componente proteico está dado exclusivamente por aminoácidos esenciales. Se recomienda dar suplemento de elementos traza para aportar selenio y vitaminas del complejo B.

La lactulosa y la administración de neomicina se utilizan para disminuir la absorción de amonio desde la luz intestinal (21). En la deficiencia de NAGS puede utilizarse N-carbamilglutamato. Los DCU de presentación neonatal son graves; un informe en EEUU mostró supervivencia a 11 años del 35% en pacientes que presentaron el primer episodio de hiperamonemia siendo neonatos, la muerte ocurrió en la mayoría de los casos durante los dos primeros meses de vida; en casos de presentación tardía, la supervivencia fue del 85% (14). Actualmente existe la posibilidad de trasplante hepático y de hepatocitos (22,23) que sumado al diagnóstico precoz y al manejo dietario y farmacológico, ha mejorado el pronóstico.

#### Presentación casos

**Caso 1.** Recién nacido masculino, peso 3.170 g talla 52 cm Apgar 8/10, a término sin evidencia de alteración. Gestación y parto normales. A los tres días de vida consulta por irritabilidad y difi-

cultad para la alimentación, vómito, posteriormente hipotonía y somnolencia.

Ingresó al Instituto Materno Infantil en regular estado general, levemente icterico, hipotónico, con pobre respuesta a estímulos, sin succión. El cuadro hemático fue normal, PCR negativa. Glicemia, nitrogenados y electrolitos en sangre normales. Bilirrubina total 10,7 mg/dl a expensas de la bilirrubina indirecta. Gases sanguíneos con alcalosis respiratoria. La Rx de tórax mostró opacidad basal interpretada como neumonía. Presentó deterioro rápido del estado general y dificultad respiratoria que ameritó ventilación mecánica. Se descartó infección y cardiopatía congénita. La ecografía abdominal mostró hepatomegalia, la ecografía cerebral edema. Continuó con compromiso neurológico, con sangrado por TOT, oligúrico.

Por hallazgo de hiperamonemia, se practicó exsanguinotransfusión y se administró benzoato de sodio vía oral. Los niveles de amonio aumentan por lo cual se realizó diálisis peritoneal. Se sospechó EIM, los resultados de laboratorio metabólico se muestran en la tabla 1. Se suspendió el aporte proteico por 24 horas y se reinició a 1,5 g/k peso, administrando cyclinex I por vía oral. Durante la hospitalización presentó dos episodios de infección con respuesta adecuada al tratamiento antibiótico. Continuó con severo compromiso neurológico y cuadro convulsivo, la RMN cerebral evidenció cambios de leucomalacia. El paciente deterioró aún más y falleció a los 50 días de vida.

**Caso 2.** Recién nacido masculino, peso 2800 g, Talla 51 cm, a término sin evidencia de alteración. Gestación y parto normales. En la familia paterna antecedente de dos pérdidas al octavo mes de gestación. Al segundo día de vida presentó fiebre no cuantificada, irritabilidad, no comía bien. Episodio de cianosis, vómito por boca y na-

riz, paro respiratorio, lo reanimaron y lo remitieron.

Ingresó al Instituto Materno Infantil en mal estado, sedado, mal perfundido, con drenaje en cuncho de café por sonda gástrica. Se encontró hipoglicemia, hipocalcemia, parcial de orina con proteinuria y hematuria, cuadro hemático normal, PCR negativa, nitrogenados normales, gases sanguíneos con acidosis metabólica. LCR normal. Cultivos negativos.

La Rx de tórax mostró imágenes compatibles con neumonía, se inició tratamiento antibiótico. Presentó síndrome convulsivo, se detectó hiperamonemia, se practicó exsanguinotransfusión y se adicionó benzoato de sodio. Se dejó aporte de proteína 1,5 g/k. Se sospecha EIM, los resultados de laboratorio se muestran en la tabla 1.

A los 11 días de vida la ecografía cerebral mostró edema y vasculitis en sustancia blanca. Las cifras de amonio aumentan, se suspendió la administración de proteínas en la nutrición y se solicitó diálisis peritoneal pero el paciente presentó coagulación intravascular diseminada y falleció.

**Caso 3.** Recién nacido masculino, fruto de la segunda gestación, a término, sin evidencia de alteración. Parto normal. Antecedente de hermano fallecido (caso 2) a los 17 días de vida por cuadro similar. Consultó al segundo día de vida por hipoactividad, inapetencia y dificultad respiratoria. Ante hallazgo de policitemia realizaron exsanguinotransfusión parcial, durante la cual presentó paro respiratorio que respondió a la reanimación. Presentó fiebre, se sospechó infección, e iniciaron antibióticos y albúmina IV. Cuadro hemático, normal, PCR negativa, hipercloremia, hipernatremia, hiperbilirrubinemia indirecta, fragilidad osmótica eritrocitaria nega-



**Tabla 1.** Resultados laboratorio metabólicas casos 1, 2 y 3.

CASOS	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Pruebas colorimétricas en orina: benedict, dinitrofenil-hidrazina cloruro férrico, nitrosonaftol, nitroprusiato,	Negativas	Negativas	Negativas
Biotinidasa	Normal	No disponible	No disponible
Lactato (VR 0,5-2,2 mmol/l)	4 mmol/l.	No determinado	5.9 mmol/l.
Amonio (VR hasta 150 micromol/l)	625 micromol/l	458 micromol/l	992 micromol/l
Cromatografía (capa fina) de aminoácidos en plasma	Aumento de las bandas correspondientes a glutamina y alanina.	Aumento de las bandas correspondientes a alanina y glutamina y una que parece corresponder a citrulina.	Aumento de las bandas correspondientes a alanina y glutamina y una banda que parece corresponder a citrulina.
Cromatografía (capa fina) de aminoácidos en orina	Aumento de las bandas correspondientes a glutamina, lisina, ornitina, arginina y cistina	Aminoaciduria generalizada y aumento de las bandas que corresponden a alanina y glutamina y una que parece corresponder a citrulina.	Aminoaciduria generalizada y aumento de las bandas que corresponden a alanina y glutamina y una que parece corresponder a citrulina.
Ácidos orgánicos	Excreción elevada de adipato, N-acetil tirosina, sebacato hidroxifenil-láctico 4 hidroxifenil pirúvico	Excreción elevada de 2 hidroxil-isovalérico, 4 hidroxil- 3 metoxi-fenilacético, 4 hidroxifenil-láctico, N-acetil tirosina	Excreción elevada de 3 hidroxibutirato, metilmalónico, orótico, malónico, adipato, 2 hidroximetil-5-furoico, 4 hidroxifenil-láctico, hidroxisebacato.
Cuantificación de aminoácidos en plasma	Aumento de citrulina y anhídridos de ácido arginino succínico. Arginina baja	No determinado	Aumento de glicina, glutamina, metionina y lisina. Citrulina muy aumentada.
Cuantificación de aminoácidos en orina	Aumento de citrulina, glicina, cistina y metionina. Alta excreción de ácido arginino succínico	No determinado	No determinado

tiva, uroanálisis con hematuria. Remitido a los cuatro días de vida.

Ingresó al Hospital de La Misericordia, peso 3900g, talla 54.5cm, PC 36cm, febril, eutrófico, rosado, bien ventilado, pulsos simétricos, hipotónico, encefalopático, sin respuesta a estímulos dolorosos, con mioclonías en miembros inferiores. Cursó con hipoglicemia, acidosis respiratoria, lactato elevado, hipernatremia, hipocalcemia. Ecografía transfontanelar y ab-

dominal normales, parcial de orina con proteínas y cilindros granulosos. Electrolitos y perfil de lípidos normales. Se detectó hiperamonemia, se sospechó EIM. Se inició benzoato de sodio, los resultados de laboratorio de metabólicas se muestran en la tabla 1.

Continuó con soporte ventilatorio e inotrópico. Se decidió exsanguinotransfusión para remover amonio, durante la cual presentó paro cardiorrespiratorio, requiriendo reanimación. Se

aspiraron secreciones rosadas por TOT, la Rx tórax fue compatible con edema pulmonar, se inició furosemida y se canceló procedimiento. Presentó nuevo paro cardiorrespiratorio, acidosis metabólica, requirió administración de adrenalina, bicarbonato, dobutamina y noradrenalina. Continuó con inestabilidad hemodinámica, anúrico.

Se sospechó coagulación intravascular diseminada, se inició plasma fresco congelado, se administró hidrocortisona por choque refractario. Los cultivos fueron negativos. A los seis días de vida, en estado crítico, requirió diálisis, pero no se consideró candidato para realizar cirugía. Presentó hipoglicemia, acidosis metabólica, elevación de las enzimas hepáticas y de las cifras de nitrogenados. Continuó inestable hemodinámicamente, en falla orgánica múltiple, falleció a los siete días de vida.

## Discusión

Los casos tienen en común que son neonatos a término que nacen bien y en pocos días sufren rápido deterioro neurológico, ameritan ventilación mecánica, presentan falla multiorgánica y fallecen a pesar de diversas medidas terapéuticas. En los tres se detecta hiperamonemia importante, responsable del compromiso neurológico. Como causa de la hiperamonemia se descarta infección, administración de valproato, asfixia perinatal, falla cardíaca y falla hepática; sólo en los días cercanos al fallecimiento, presentan coagulación intravascular diseminada y elevación de las enzimas hepáticas. No eran prematuros ni tenían restricción de crecimiento, no presentaron hiperbilirrubinemia directa por lo que no parecen corresponder a casos de citrulinemia tipo II ni de hiperamonemia transitoria.

Por encontrar hiperamonemia persistente en el caso 1, antecedente de mortinato en el caso 2 y

de hermano fallecido con cuadro similar en el caso 3 se sospecha error innato del metabolismo. El hallazgo de las pruebas colorimétricas negativas en orina sumado a la presencia de banda de glutamina en el caso 1 y de banda correspondiente a citrulina en los casos 2 y 3 en las cromatografías de aminoácidos en plasma y orina sugieren DCU.

La ausencia de metabolitos que identifican acidurias orgánicas y de aciduria dicarboxílica en la determinación de ácidos orgánicos de cadena corta y media en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, permiten descartar acidurias orgánicas y defectos de oxidación de ácidos grasos como causas de la hiperamonemia.

La elevada concentración plasmática y urinaria del ácido argininosuccínico en el primer caso y la marcada elevación de la concentración plasmática de citrulina con ausencia de ácido argininosuccínico en el tercer caso, encontradas en la cuantificación de aminoácidos apuntan a los diagnósticos bioquímicos de aciduria argininosuccínica (deficiencia de enzima argininosuccinato liasa) y citrulinemia (deficiencia de argininosuccinato sintetasa) respectivamente. Con estos diagnósticos se realizó consejería genética a la familia. Los tres casos fallecen corroborando que, tal como aparece en la literatura, los DCU cuando se presentan en el neonato son graves y de mal pronóstico.

En la tabla 2 se muestra la secuencia propuesta para el diagnóstico de la hiperamonemia en el neonato.

## Agradecimientos

A la Doctora Celia Pérez C del Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid.



**Tabla 2.** Secuencia propuesta para el diagnóstico.

SECUENCIA DIAGNÓSTICA PROPUESTA	CASO 1	CASO 2	CASO 3
Recién nacido con alteración neurológica y/o vómitos persistentes y/o hepatomegalia y/o alcalosis respiratoria y/o antecedentes de consanguinidad, muerte fetal o neonatal	Recién nacido con alteración neurológica, vómitos, hepatomegalia y alcalosis respiratoria	Recién nacido con alteración neurológica, vómitos y antecedente familiar de muerte fetal	Recién nacido con alteración neurológica y antecedente de hermano fallecido con cuadro similar
	Hay hiperamonemia	Hay hiperamonemia	Hay hiperamonemia
Quantificar amonio, si hay hiperamonemia	Se descartó asfixia, falla cardíaca, falla hepática, infecciones, tratamiento con valproato	Se descartó asfixia, falla cardíaca, falla hepática, infecciones, tratamiento con valproato	Se descartó asfixia, falla cardíaca, falla hepática, infecciones, tratamiento con valproato
	Se sospecha EIM	Se sospecha EIM	Se sospecha EIM
Investigar: asfixia, falla cardíaca, falla hepática, infecciones, tratamiento con valproico, errores innatos del metabolismo	Pruebas colorimétricas en orina: negativas	Pruebas colorimétricas en orina: negativas	Pruebas colorimétricas en orina: negativas
Si se sospecha EIM	cromatografía de aminoácidos en plasma y orina en capa fina: bandas de alanina y glutamina	cromatografía de aminoácidos en plasma y orina en capa fina: bandas de alanina, glutamina y citrulina:	cromatografía de aminoácidos en plasma y orina en capa fina: bandas de alanina, glutamina y citrulina:
	ácidos orgánicos en orina: metabolitos de daño hepático; cuantificación de aminoácidos en plasma y orina	ácidos orgánicos en orina: metabolitos de daño hepático;	ácidos orgánicos en orina: metabolitos de daño hepático; cuantificación de aminoácidos en plasma:
Realización sistemática de pruebas colorimétricas en orina, cromatografía de aminoácidos en plasma y orina en capa fina, ácidos orgánicos en orina, cuantificación de aminoácidos en plasma y orina, perfil de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem	Aumento de citrulina y anhídridos de ácido arginino succínico. Arginina baja	Diagnóstico bioquímico: aciduria argininosuccínica	Aumento de lisina glutamina, metionina. Citrulina muy aumentada. Ausencia de ácido arginino-succínico.
			Diagnóstico bioquímico: Citrulinemia

## Referencias

1. **Enns G, Packman S.** Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Laboratory Investigations. *NeoReviews*. 2001; 2: 192-200.
2. **Bachmann C, Braissant O, Villard AM, Boulat O, Henry H.** Ammonia toxicity to the brain and creatine. *Mol Genet Metab*. 2004; 81: S52-S57.
3. **Filipowicz H, Ernst Sh, Ashurst C, Pasquali M, Longo N.** Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic academia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2006; 88: 123-130.
4. **Tuchman M, Yudkoff M.** Blood Levels of Ammonia and Nitrogen Scavenging Amino Acids in Patients with Inherited Hyperammonemia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1999; 66: 10-15.
5. **Ogier H.** Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 17-26.
6. **Anna-Kaisa Niemi, Gregory M.** Enns. Pharmacology Review: Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate in the Treatment of Neonatal Hyperammonemia. *NeoReviews*. 2006; 7: e486.
7. **Wilcken B.** Problems in the management of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004; 81: S86-S91.
8. **Scaglia F, Carter S, O'Brien W, Leea B.** Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004; 81: S79-S85.
9. **Enkai S, Yamamoto M, Hayashi K, Kobayashi M, Sasajima T, Amizuka T, Abo W.** Experience of continuous haemodiafiltration in a male neonate with ornithine transcarbamylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 729-730.
10. Augusto Quevedo V, José Ignacio Duque M. El niño en estado crítico. Corporación para investigaciones biológicas. Primera Edición. Medellín, Colombia. 2001.
11. **Hudak ML, Jones MD, Brusilow S.** Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Ped*. 1985; 107: 712-719.
12. **Summar ML.** Urea Cycle Disorders. En Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. McGraw Hill Medical. 2009: 146.
13. **Brusilow S, Horwich A.** Urea cycle enzymes. En: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc. 2001; 2: 1937.
14. **Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B.** Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 1420-1425.
15. Kazi Miran Majeed: Hyperammonemia. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/1174503-overview>. Consultado el 06/09/2009.
16. **Martín-Hernández I.** Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. *Rev Biomed*. 2005; 16: 193-206.
17. **Nicolaides P, Liebsh D, Leonard J, Surtees R.** Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child*. 2002; 86:54-56.
18. **Enns GM, Packman S.** Características clínicas de Errores congénitos del metabolismo en R. Nacido. *NeoReviews*. 2001; 2: E183 - E191.
19. **Häberle J, Koch HG.** Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. *Prenat Diagn*. 2004; 24: 378-383.
20. Deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea. Disponible en <http://guillermo.garciav.googlepages.com/ciclourea.pdf>. Consultado el 15 de abril de 2009.
21. **Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P.** Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *An Esp Pediatr*. 1997; 89: 1-8.
22. **Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD.** Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 431-435.
23. **Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al.** One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation*. 2009; 87: 636-641.