

Acidosis piroglutámica asociada a paracetamol

F.J. Alados Arboledas^a, P. de la Oliva Senovilla^b, M.^aJ. García Muñoz^c, A. Alonso Melgar^d y F. Ruza Tarrío^b

^aUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Complejo Hospitalario de Jaén. ^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil La Paz. Madrid. ^cCentro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares.

Departamento de Biología Molecular. Universidad Autónoma. Facultad de Ciencias. Cantoblanco. Madrid.

^dServicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

El objetivo del manuscrito es comentar un caso de acidosis piroglutámica probablemente relacionada con la administración de paracetamol. Un niño de 16 meses en fase de recuperación de un síndrome hemolítico urémico desarrolló bruscamente acidosis metabólica con anión gap aumentado que precisó hemodiálisis. El paciente no presentaba signos sugerentes de sepsis y la acidosis láctica y la intoxicación por salicilatos se descartaron. Las concentraciones de betahidroxibutirato, acetoacetato, aminoácidos séricos y el osmol gap fueron normales. La determinación urinaria y sérica de ácido piroglutámico fue patológica: 392 mmol/mol creatinina (rango de referencia: 9-55) y 9,8 mmol/l (referencia < 0,16), respectivamente. El paciente estaba recibiendo paracetamol. La acidosis piroglutámica se debe descartar en el paciente que esté recibiendo paracetamol y desarrolle de forma brusca acidosis metabólica con anión gap aumentado sin otra causa precipitante.

Palabras clave:

Acidosis piroglutámica. Acetaminofeno. 5-oxoproline-mia. Acidosis metabólica. Síndrome hemolítico urémico.

PYROGLUTAMIC ACIDEMIA ASSOCIATED WITH ACETAMINOPHEN

We report a case of pyroglutamic acidemia probably related to acetaminophen administration. A 16-month boy recovering from hemolytic uremic syndrome abruptly developed unexplained high anion gap metabolic acidosis requiring hemodialysis. Septic shock, lactic acidosis and salicylate intoxication were ruled out. Betahydroxybutyrate and acetoacetate levels were within the normal range. No osmolarity gap or high amino acid levels were found. Urine and blood pyroglutamic acid levels were 392 mmol/mol creatinine (reference range: 9-55) and 9.8 mmol/L (reference range < 0.16), respectively. The patient was receiving acetaminophen. We conclude that

pyroglutamic acidosis should be considered in patients receiving acetaminophen who abruptly develop high anion gap metabolic acidosis not attributable to more common causes.

Key words:

Pyroglutamic acidemia. Acetaminophen. 5-oxoproline-mia. High anion gap metabolic acidosis. Hemolytic uremic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente que desarrolló bruscamente una acidosis metabólica grave con anión gap aumentado y con elevación de ácido piroglutámico en plasma (hasta 9.800 μ mol/l) en la fase de recuperación de una insuficiencia renal grave por síndrome hemolítico urémico (SHU). Esta acidosis podría estar parcialmente producida por el uso de paracetamol.

PACIENTE Y MÉTODOS

El paciente, un lactante previamente sano de 16 meses y sin antecedentes de interés, había iniciado, 6 días antes de su ingreso en nuestra unidad, un cuadro compatible con SHU: tras una gastroenteritis invasiva inició oliguria progresiva, insuficiencia renal, anemización y dolor y distensión abdominal. Fue trasladado a nuestro hospital para tratamiento sustitutivo de la función renal (día 0).

Como medios de depuración extrarrenal se emplearon la diálisis peritoneal (del día 1 al 12) y la hemofiltración venovenosa continua (del día 12 al 20). El paciente se mantuvo anúrico hasta el día 21, en que inició diuresis (a 0,3 ml/kg/h). Desde el día 23 la diuresis se mantuvo entre 1,7 y 2,4 ml/kg/h.

Mientras estuvo con hemofiltración las gasometrías se mantuvieron en límites normales y el anión gap entre 12 y 14 mmol/l. Recibió suplementos de 1-2,5 mEq/kg/día

Correspondencia: Dr. F.J. Alados Arboledas.
Manuel Caballero Vénzala, 12, 2º A. 23009 Jaén. España.
Correo electrónico: fjaladosarbol@supercable.es

Recibido en abril de 2007.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2007.

de acetato en la nutrición parenteral y de 8-10 mEq/kg/día de bicarbonato sódico en el líquido de reposición.

En los días siguientes a la suspensión de la hemofiltración, a pesar de que se incrementaron los suplementos de acetato hasta 3 mEq/kg/día, mantuvo un anión gap de 21-23 mmol/l. El día 24 se apreció una tendencia a la alcalosis respiratoria y a partir del día 26 se objetivó hiperpnea y ligera desconexión del medio, coincidiendo con acidosis metabólica compensada con un anión gap que osciló entre 42 y 45 mmol/l. Durante este empeoramiento clínico, el aclaramiento de creatinina corregido era de 4,8 ml/min/1,73 m² y la diuresis, 1,8-2,2 ml/kg/h. Esta acidosis no se corrigió a pesar de incrementar los suplementos de acetato hasta 4-5 mEq/kg/día, por lo que precisó dos sesiones de hemodiálisis (días 28 y 31). Tras las dos sesiones y un suplemento diario de 3,5 a 5 mEq/kg de bicarbonato, se resolvió la acidosis y fue transferido a planta.

Desde el día 5 se había administrado proparacetamol (Pro-efferalgan®, 75-100 mg/kg/día). El proparacetamol se suspendió el día 26 ante la sospecha de que estuviera relacionado con la acidosis.

Durante su evolución clínica se descartó la posibilidad de intoxicación por salicilatos o paracetamol. Las concentraciones de ácido láctico sanguíneo fueron siempre normales y no se detectaron cuerpos cetónicos en orina ni en sangre. La osmolaridad medida osciló entre 290 y

332 mOsm/l. No hubo aumento de transaminasas (GOT 14-39 y GPT 6-14 U/l). Se objetivó hiperamoniemia transitoria 135-191 µg/dl (rango: 29-70 µg/dl), que el día 40 fue de 90 µg/dl.

Remitimos muestras urinarias y sanguíneas para la determinación de ácidos orgánicos y aminoácidos al Centro Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de la Universidad Autónoma de Madrid (Cantoblanco), donde objetivaron oxoprolinuria de 392 mmol/mol creatinina (rango normal: 9-55); ácido piroglutámico en sangre 9,8 mmol/l (rango de referencia: 0,013-0,161). Coincidían con un anión gap de 42 mmol/l y un aminograma sérico normal (*aminoacid analyzer 3A3O*-Carlo Erba). Este análisis se realizó mediante cuantificación por cromatografía de gases-espectrometría de masas (HP 5890 serie 2-HP 5971).

DISCUSIÓN

Nuestro paciente tenía una insuficiencia renal grave, que precisó terapia sustitutiva de la función renal. Le habíamos administrado proparacetamol-clorhidrato como analgésico.

El proparacetamol-clorhidrato se transforma en paracetamol y dietilglicina por las esterases plasmáticas¹. El paracetamol puede deplecionar los depósitos de glutatión². El glutatión es un tripéptido necesario para contrarrestar el efecto de los radicales libres oxigenados. Este tripéptido se sintetiza a través de dos enzimas (fig. 1):

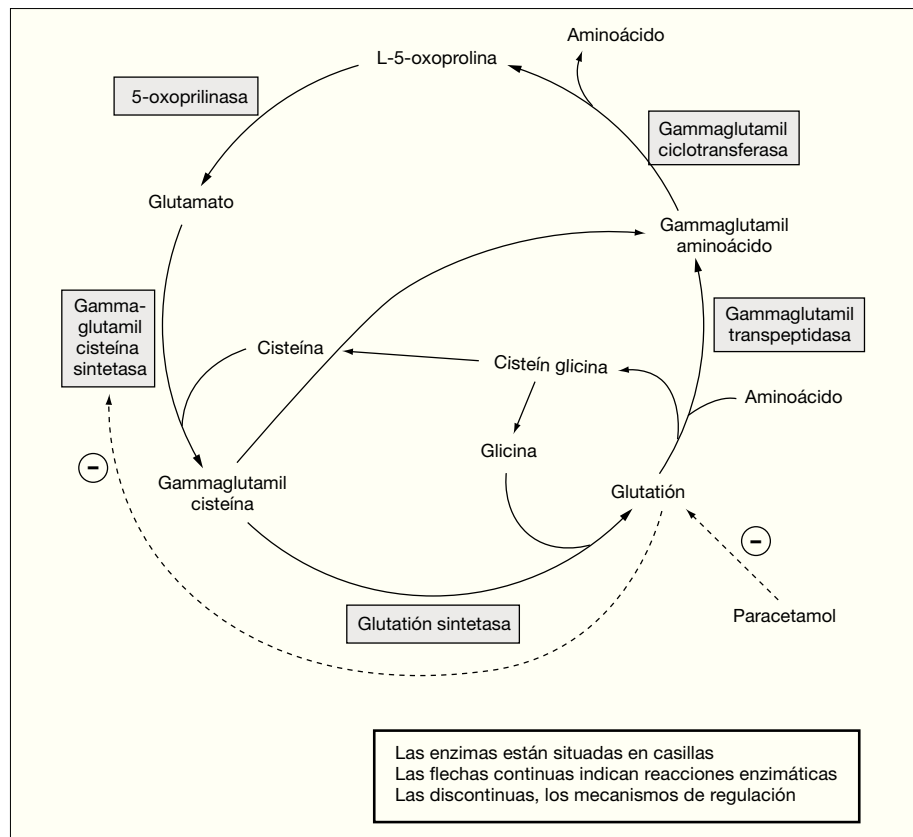


Figura 1. Ciclo de gamma-glutamilo.

gammaglutamilcisteína sintetasa y glutatión sintetasa. La actividad de la gammaglutamilcisteína sintetasa se regula con *feedback* negativo por el glutatión (si hay poco glutatión aumenta la actividad enzimática acumulando gammaglutamilcisteína). Cuando se acumula gammaglutamilcisteína en exceso, ésta se transforma en 5-oxoprolina (piroglutámico) por la gammaglutamil-ciclotransferasa. Además, la N-acetil benzoquinonimina, un metabolito del paracetamol, reacciona con el glutatión, disminuyendo los depósitos de éste y, por tanto, favoreciendo aún más la sobreproducción de gammaglutamilcisteína (y, por tanto, de piroglutámico).

En nuestro paciente pudimos demostrar un aumento de ácido piroglutámico, que si bien no justificaba totalmente el aumento del anión gap, sí contribuía de forma importante.

La acidosis piroglutámica es una entidad poco común y puede tener base genética por déficit en algunas de las enzimas del ciclo del glutatión, aunque en estos casos el trastorno está presente desde la infancia y se asocia con retraso mental y ataxia³, por lo que en nuestro paciente se descartó esta posibilidad.

En la literatura médica se han registrado varios casos de acidosis metabólica con anión gap aumentado, en los cuales no se ha identificado claramente la causa, pero sí se ha objetivado un incremento de la L-5-oxoprolina (ácido piroglutámico) en sangre y/o en orina en relación con la ingesta de paracetamol, incluso con concentraciones en rango terapéutico³⁻⁷.

Otras posibles causas que justificarían la hiperproducción de ácido piroglutámico serían un proceso séptico³ o un déficit de glicina⁸, pero fueron descartadas en nuestro

paciente (glicinemia: 171 $\mu\text{mol/l}$ en plasma, valores de referencia: 226 \pm 80).

Concluimos que debe descartarse la presencia de acidosis piroglutámica en cualquier paciente que reciba paracetamol y desarrolle bruscamente una acidosis metabólica inexplicable con anión gap aumentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granry JC, Rod B, Monrival JP, Merck J, Berniere J, Jean N, et al. The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth*. 1997;7:445-9.
2. Potter DW, Hinson JA. Reactions of N-acetyl-p-benzoquinone imine with reduced glutathione, acetaminophen, and NADPH. *Mol Pharmacol*. 1986;30:33-41.
3. Dempsey GA, Lyall HJ, Corke CF, Scheinkestel CD. Pyroglutamic acidemia: A cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med*. 2000;28:1803-7.
4. Creer MH, Lau B, Jones JD, Chan KM. Pyroglutamic acidemia in an adult patient. *Clin Chem*. 1989;35:684-6.
5. Pitt JJ. Association between paracetamol and pyroglutamic aciduria. *Clin Chem*. 1990;36:173-4.
6. Pitt JJ, Hauser S. Transient 5-oxoprolinuria and high anion gap metabolic acidosis: Clinical and biochemical findings in eleven subjects. *Clin Chem*. 1998;44:1497-503.
7. Humphreys BD, Forman JP, Zandi-Nejad K, Bazari H, Seifter J, Magee CC. Acetaminophen-induced anion gap metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) acquired in hospital. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:143-6.
8. Persaud C, Forrester T, Jackson AA. Urinary excretion of 5-L-oxoprolin (pyroglutamic acid) is increased during recovery from severe childhood malnutrition and responds to supplemental glycine. *J Nutr*. 1996;126:2823-30.