

Paracetamol en Europa: riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

Mariano Madurga Sanz
Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

<https://doi.org/10.63105/49.481.8>

El comité PRAC de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha actualizado la información de todos los medicamentos con paracetamol, advirtiendo el riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDA) en pacientes con enfermedades graves con dosis máximas en períodos prolongados o en combinación con el antibiótico flucloxacilina.

Las recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos con paracetamol, tanto monofármacos, como en combinaciones a dosis fijas.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha publicado las recomendaciones finales del comité PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), una vez evaluada una nueva señal de seguridad identificada con medicamentos con paracetamol, el pasado octubre de 2024: se deben incluir advertencias sobre el riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDA) o *High Anion Gap Metabolic Acidosis (HAG-MA)* debida a la acidosis piroglutámica (EMA, 2024).

Tras considerar toda la evidencia disponible, incluidos los datos de EudraVigilance y la bibliografía existente (Pitt JJ et al., 1998; Demsey et al., 2000; Van den Bergh FA et al., 2008; Arnold JFH et al., 2013; Hunter RW et al., 2016; Jessurun N et al., 2016; Lanoy C et al., 2016), el PRAC ha acordado que la información del producto de todos los medicamentos que contienen paracetamol (tanto monofármacos o en combinaciones a dosis fijas) debe modificarse para aportar más claridad sobre el riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDA) debida a la acidosis piroglu-

támica. El PRAC consideró los comentarios sobre la modificación propuesta de la información del producto proporcionada por los laboratorios titulares de las autorizaciones de comercialización de paracetamol (con un solo ingrediente y combinaciones a dosis fijas): Haleon; Upsa SAS; Opella Healthcare; Teva; Zentiva; Laboratoires SMB; GlaxoSmithKline; Angelini Pharma; Stada y Johnson & Johnson.

El PRAC ha acordado que los titulares de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos que contienen paracetamol (combinaciones de un solo ingrediente y de dosis fija), incluidos los titulares de las autorizaciones de comercialización mencionados en el párrafo anterior, deben presentar una modificación en el plazo de dos meses a partir de la publicación de la recomendación del PRAC (25-11-2024) para modificar la información del producto, tal como se describe a continuación. Teniendo en cuenta la redacción ya existente en algunos productos autorizados a nivel nacional, es posible que los titulares de las autorizaciones de comercializa-

ción deban adaptar el texto a productos individuales.

En las fichas técnicas de los medicamentos con paracetamol, en la sección de advertencias al usar paracetamol, se incluye:

- Riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDA): en pacientes con enfermedad grave como insuficiencia renal grave, sepsis, malnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico) o que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina, o en aquellos que utilizan dosis diarias máximas de paracetamol durante un periodo prolongado. Los síntomas de acidosis metabólica son: dificultad respiratoria grave con respiración profunda y rápida, somnolencia, sensación de malestar (náuseas) y vómitos. Si se sospecha AMDA, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia.

- Interacción con otros medicamentos: precaución al usar paracetamol junto con flucloxacilina debido al riesgo de AMDAA. La flucloxacilina se encuentra como “medicamento en situaciones especiales”, como medicamento extranjero, con marca Floxapen®, en países europeos como Austria, Bélgica, Eslovenia, Países Bajos y Portugal.

RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Tal como se describe en la ficha técnica de los medicamentos con paracetamol, se recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDA) debido a acidosis piroglutámica especialmente en pacientes que tomen flucloxacilina, con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico) que hayan sido tratados

con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia.

- La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de AMDAA en pacientes con múltiples factores de riesgo. NOTA: en algunos medicamentos con paracetamol se indica por error el acrónimo HAGMA en lugar de AMDAA.

- Tras la administración conjunta de flucloxacilina y paracetamol, se recomienda una vigilancia estrecha para detectar la aparición de trastornos acidobásicos, en concreto, AMDAA, incluida la búsqueda de 5-oxoprolina urinaria.

Si se continúa con la administración de flucloxacilina tras la suspensión del paracetamol, es recomendable asegurarse de que no haya signos de AMDAA, pues existe la posibilidad de que la flucloxacilina mantenga el cuadro clínico de este trastorno (ver sección 4.5 de sus fichas técnicas).

RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

Los pacientes que vayan a utilizar medicamentos con paracetamol deben saber:

- Es importante informar al médico si se presentan enfermedades graves, como insuficiencia renal grave o sepsis, o si se padece malnutrición o alcoholismo crónico, y si se está tomando flucloxacilina.
- En los medicamentos con paracetamol sin receta médica, deberá ser responsabilidad del farmacéutico asegurar que el paciente no presenta enfermedad grave, como insuficiencia renal grave o sepsis, o si padece malnutrición o alcoholismo crónico, y si está tomando el antibiótico flucloxacilina.
- En caso de presentar síntomas de acidosis metabólica como dificultad respiratoria grave con respiración profunda y rápida, somnolencia, sensación de malestar (náuseas) y vómitos, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y consultar con atención médica, para una posible estrecha vigilancia.

Referencias

Arnold JFH, Jonker N, Bouwhuis JW, Groeneveld PHP. Een metabole acidose met een verhoogde anion-gap ten gevolge van een zeldzame complicatie van de behandeling van een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie. *Tijdschr Infect* 2013;8 (6): 202-8.

Dempsey GA, Lyall HJ, Corke CF, Scheinkestel CD. Pyroglutamic acidemia: a cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med*. 2000; 28(6): 1803-7. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00018.

European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on safety signals. Adopted at the 28-31 October 2024 PRAC meeting. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac-meeting_en.pdf (consultado el 05 de marzo de 2025).

Hunter RW, Lawson C, Galitsiou E, Gifford F, Neary JJ. Pyroglutamic acidosis in association with therapeutic paracetamol use. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16(6): 524-9. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-524.

Jessurun N, van Marum R, Hermens W, van Puijenbroek E.

Advanced Age and Female Sex As Risk Factors for High Anion Gap Metabolic Acidosis After a Drug Interaction Between Paracetamol and Flucloxacillin: A Case Series. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64(10): e90-e93. DOI: 10.1111/jgs.14332.

Lanoy C, Bouckaert Y. Metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria induced by flucloxacillin and acetaminophen: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10(1): 184. DOI: 10.1186/s13256-016-0964-x.

Pitt JJ, Hauser S. Transient 5-oxoprolinuria and high anion gap metabolic acidosis: clinical and biochemical findings in eleven subjects. *Clin Chem*. 1998; 44(7): 1497-503.

Van den Bergh FA, Klooster PM, ten Bos R, Straathof-Galema L. 5-Oxoprolinurie: een verworven stofwisselingsstoornis door behandeling met flucloxacilline en paracetamol. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33: 39-42.