



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

## Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

La FDA advierte sobre una reacción grave del sistema inmunitario con el medicamento para convulsiones y enfermedades psiquiátricas lamotrigina (Lamictal).

### Anuncio de seguridad

**[04-25-2018]** La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que el medicamento lamotrigina (Lamictal) para convulsiones y el trastorno bipolar puede causar una reacción poco frecuente pero muy grave que activa excesivamente el sistema inmunitario contra las infecciones del cuerpo. Esto puede causar una inflamación grave en todo el cuerpo y derivar en la hospitalización y la muerte, especialmente si la reacción no se diagnostica y se trata con rapidez. Por consiguiente, estamos solicitando que se agregue una nueva advertencia sobre este riesgo en la información farmacológica de las [etiquetas del medicamento\\*](#) lamotrigina.

La reacción del sistema inmunitario, denominada linfocitosis hemofagocítica (HLH), causa una respuesta descontrolada del sistema inmunitario. En general, la HLH se presenta como fiebre persistente, a menudo superior a 101 °F (38.3 °C), y puede causar graves problemas en los glóbulos sanguíneos y los órganos de todo el cuerpo, como el hígado, los riñones y los pulmones.

La lamotrigina se usa sola o con otros medicamentos para tratar las convulsiones en pacientes a partir de los dos años. También se puede usar como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar para ayudar a retrasar la presencia de episodios de alteración del estado de ánimo, como depresión, manía o hipomanía. Suspender la lamotrigina sin antes hablar con el profesional que la recetó puede causar convulsiones sin control, o nuevos o peores problemas psiquiátricos. La lamotrigina se aprobó y está en el mercado desde hace 24 años y está disponible con la marca Lamictal y como genérico.

Los **profesionales de la salud** deben saber que es importante reconocer y tratar de inmediato la HLH para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad. A menudo, el diagnóstico es complicado porque los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos. La HLH también puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Evalúe de inmediato a los pacientes que presenten fiebre o sarpullido y suspenda la lamotrigina si se sospecha la presencia de HLH u otra reacción adversa inmunológica grave y no se puede establecer otra causa de los signos y los síntomas. Informe a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si presentan síntomas de HLH durante el tratamiento con lamotrigina. Se puede determinar un [diagnóstico de HLH](#) si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes ocho signos o síntomas:

- Fiebre y sarpullido;
- Esplenomegalia;
- Citopenia;
- Nivel elevado de triglicéridos o bajo nivel de fibrinógeno en sangre;
- Nivel elevado de ferritina en sangre;
- Hemofagocitosis identificada a través de una biopsia de médula ósea, bazo o un ganglio linfático;
- Menor actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella;
- Nivel elevado de CD25 en sangre, que muestra la prolongada activación de las células inmunitarias.

Los **pacientes o los cuidadores** deben comunicarse con los profesionales de la salud de inmediato si presentan algún síntoma de HLH mientras toman lamotrigina. La HLH puede manifestarse a los días o a las semanas de iniciar el tratamiento. El diagnóstico de HLH se realiza mediante un examen físico y pruebas de laboratorio específicas y otras evaluaciones. Los signos y los síntomas de la HLH son, entre otros, los siguientes:

- Fiebre;
- Hepatomegalia (los síntomas pueden incluir dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la zona del hígado, en la parte superior derecha del abdomen);
- Inflamación de los nódulos linfáticos;
- Erupción cutánea;
- Piel u ojos amarillos;
- Sangrado inusual;
- Problemas del sistema nervioso, incluidos convulsiones, dificultad para caminar y para ver, u otros trastornos visuales.

Cada vez que reciba una nueva receta médica, lea la [Guía del medicamento](#) para pacientes, la cual explica los beneficios y los riesgos de la lamotrigina, porque la información puede cambiar. No suspenda la lamotrigina sin hablar primero con su profesional de la salud porque hacerlo puede causar problemas graves.

Durante los 24 años que trascurrieron desde la aprobación de la lamotrigina en 1994, la FDA identificó ocho casos en todo el mundo de sospecha o confirmación de HLH asociada con el medicamento en adultos y niños (consulte Resumen de la información). Esta cifra solo incluye los informes presentados ante la FDA<sup>±</sup> y que figuran en la bibliografía médica; por lo tanto, es probable que existan casos adicionales de los cuales no tengamos conocimiento. Se decidió que había pruebas razonables de que la lamotrigina era la causa de la HLH en estos ocho casos según el momento de los efectos y el orden en que ocurrieron. En estos casos, los pacientes debieron hospitalizarse y recibieron medicamentos u otros tratamientos médicos y uno de ellos murió.

Con anterioridad, comunicamos información de seguridad asociada a la lamotrigina en [septiembre de 2006](#) (posible relación entre la exposición a la lamotrigina durante el embarazo y el labio leporino en recién nacidos) y en [agosto de 2010](#) (advertencia de meningitis aséptica). La lamotrigina también se incluyó dentro de una alerta de seguridad de [mayo de 2009](#) sobre pensamientos y comportamientos suicidas con toda la clase de medicamentos anticonvulsivos.

Les pedimos a los profesionales de la salud y a los pacientes que informen los efectos secundarios que surjan de la lamotrigina (Lamictal) y otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de la página.

\*Para obtener más información de la etiqueta del medicamento, busque [Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products](#) (medicamentos aprobados por la FDA).

±Los casos fueron informados al [Sistema de Notificaciones de Reacciones Adversas de la FDA \(FAERS, por sus siglas en inglés\)](#).

## **Información sobre la lamotrigina (Lamictal)**

- La lamotrigina se usa sola o con otros medicamentos para tratar las convulsiones en pacientes a partir de los dos años. El uso de lamotrigina como único medicamento para tratar convulsiones está aprobado solo en pacientes a partir de los 16 años.
- La lamotrigina también se usa como tratamiento de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar para ayudar a retrasar la presencia de episodios de alteración del estado de ánimo, como depresión, manía o hipomanía.
- Además de HLH, la lamotrigina puede causar otras reacciones adversas graves ya incluidas en la etiqueta del medicamento, como las siguientes:
  - Sarpullido, incluido sarpullido grave que puede requerir tratamiento hospitalario y puede causar incapacidad permanente o la muerte
  - Reacciones alérgicas graves que pueden causar problemas en la sangre, el hígado y otros órganos
  - Pensamientos o comportamientos suicidas
  - Meningitis aséptica, una inflamación o hinchazón grave de la membrana protectora del cerebro y la médula espinal
- Los efectos secundarios menos graves pueden incluir mareos, somnolencia, dolor de cabeza, diplopía, vista borrosa, náuseas, vómitos y pérdida de la coordinación.
- La lamotrigina está disponible en comprimidos para tragar, en comprimidos que se disuelven en la lengua (Lamictal ODT), en comprimidos masticables (Lamictal CD) y en comprimidos de liberación prolongada (Lamictal XR).

## **Información adicional para pacientes**

- El medicamento lamotrigina (Lamictal), recetado para convulsiones y trastorno bipolar, se ha asociado con una reacción poco frecuente pero grave en la que el sistema inmunitario del cuerpo se activa en forma excesiva, denominada linfocitosis hemofagocítica (HLH). Esto puede causar inflamación o hinchazón grave en todo el cuerpo y puede llevar a la hospitalización o a la muerte, especialmente si no se trata en forma rápida.
- Esta respuesta inmunológica excesiva y sin control puede causar daños o insuficiencia en muchos órganos y puede causar la muerte.
- La HLH puede ser provocada por un trastorno genético o una mutación genética subyacente o puede desencadenarse debido a diferentes afecciones, incluidas infecciones, cáncer y enfermedades autoinmunitarias. En pocos casos, puede ser causada por medicamentos, incluida la lamotrigina.

- La FDA está exigiendo que se agregue una nueva advertencia sobre el riesgo de HLH en la información farmacológica de las [etiquetas del medicamento](#) lamotrigina.
- No deje de tomar su medicamento de lamotrigina sin consultar primero a su profesional de la salud. Suspenderlo repentinamente puede causar posibles convulsiones sin control, o nuevos o peores problemas psiquiátricos.
- Se ha informado que los síntomas de HLH ocurren entre 8 y 24 días después de la primera dosis. Comuníquese con su médico de inmediato si tiene síntomas de HLH en cualquier momento mientras toma lamotrigina.
- Busque atención médica de inmediato si presenta algún síntoma de HLH mientras toma lamotrigina. Los síntomas de HLH incluyen los siguientes:
  - Fiebre, en general superior a 101 °F (38.3 °C);
  - Hepatomegalia (los síntomas pueden incluir dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la zona del hígado, en la parte superior derecha del abdomen);
  - Inflamación de los nódulos linfáticos;
  - Erupción cutánea;
  - Piel u ojos amarillos;
  - Sangrado inusual;
  - Problemas del sistema nervioso, incluidas convulsiones, dificultad para caminar y para ver u otros trastornos visuales.
- Hable con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes sobre la lamotrigina.
- Informe los efectos secundarios de la lamotrigina (Lamictal) u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de esta página.

### **Información adicional para profesionales de la salud**

- La lamotrigina (Lamictal) se ha asociado con una reacción adversa poco frecuente pero grave y mortal denominada linfocitosis hemofagocítica (HLH), que puede provocar insuficiencia en múltiples órganos y causar la hospitalización o la muerte, especialmente si se retrasa el diagnóstico.
- Realice una evaluación médica tan pronto como se informen síntomas sospechosos y suspenda la lamotrigina si se sospecha de HLH y confirme el diagnóstico con pruebas de laboratorio y otros estudios. Los pacientes con sospecha de HLH deben ser evaluados por un hematólogo.
- A menudo, el diagnóstico es complicado porque los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos y la HLH puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).
- La FDA está exigiendo que se agregue una nueva advertencia sobre el riesgo de HLH en la información farmacológica de las [etiquetas del medicamento de la lamotrigina](#).
- En los ocho casos que la FDA estudió, se informó que los síntomas de la HLH aparecieron entre 8 y 24 días posteriores al inicio del tratamiento.
- Informe a los pacientes sobre los síntomas de la HLH y dígales que busquen atención médica de inmediato si presentan estos síntomas durante el tratamiento con lamotrigina.
- Se puede determinar un diagnóstico de HLH si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes ocho signos o síntomas, según los criterios internacionales para el diagnóstico

de HLH publicados, conocidos como [Criterios para el diagnóstico de HLH-2004](#). Estos incluyen los siguientes:

1. Fiebre;
  2. Esplenomegalia;
  3. Citopenia que afecta a una cantidad igual o superior a 2 o 3 linajes de sangre periférica:
    - a. Hemoglobina  $< 90$  g/L (en bebés  $< 4$  semanas: hemoglobina  $< 100$  g/L);
    - b. Plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ;
    - c. Neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/L$ ;
  4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
    - a. Triglicéridos en ayunas  $\geq 3,0$  mmol/L (es decir,  $\geq 265$  mg/dl);
    - b. Fibrinógeno  $\leq 1,5$  g/L;
  5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos;
  6. Poca actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella;
  7. Ferritina  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$ ;
  8. CD25 soluble (es decir, receptor soluble de la IL-2)  $\geq 2.400$  U/ml.
- La lamotrigina puede causar otras reacciones adversas graves como las siguientes:
    - Sarpullido grave, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica;
    - Reacciones de hipersensibilidad e insuficiencia en múltiples órganos;
    - [Pensamientos o comportamientos suicidas](#);
    - [Meningitis aséptica](#).
  - Informe a los pacientes que suspender el tratamiento de lamotrigina repentinamente puede causar convulsiones sin control o nuevos o peores problemas psiquiátricos. Infórmeles que busquen atención médica de inmediato si presentan algún síntoma sugestivo para analizar si corresponde suspender la lamotrigina.
  - Anime a los pacientes a leer la [Guía del medicamento](#) para pacientes que reciben con las recetas de lamotrigina, la cual explica sus beneficios y sus riesgos.
  - Informe las reacciones adversas de la lamotrigina (Lamictal) u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de esta página.

## Resumen de la información

Identificamos ocho casos en todo mundo de sospecha o confirmación de linfocitosis hemofagocítica (HLH) asociada con el uso de lamotrigina en adultos y niños que se informaron en la base de datos del Sistema de Notificaciones de Reacciones Adversas de la FDA (FAERS) y/o en bibliografía médica desde diciembre de 1994 hasta septiembre de 2017. Dos casos ocurrieron en los Estados Unidos y seis en el exterior.

En cinco casos, se confirmó HLH y se reunieron cinco de los ocho [criterios para el diagnóstico de HLH-2004](#). En tres casos, se sospechó la presencia de HLH y se reunieron cuatro de los ocho criterios para el diagnóstico de HLH-2004. Los ocho casos tuvieron signos y síntomas que incluían fiebre (n=8), trombocitopenia (n=8), hiperferritinemia (n=8), hipofibrinogenemia (n=5), esplenomegalia (n=3), anemia (n=3), hipertrigliceridemia (n=2), poca actividad de los linfocitos

citolíticos naturales o ausencia de ella (n=1) y neutropenia (n=1). En la totalidad de los ocho casos, la biopsia de médula ósea dio positivo para hemofagocitosis.

En todos los casos, se informaron graves desenlaces clínicos. En los ocho casos, se informó hospitalización. En tres, se informaron otros importantes efectos médicos graves. En dos casos, se informó que el desenlace clínico puso en riesgo la vida y, en un caso, se informó la muerte. Todos los casos tuvieron una aceptable relación temporal con la lamotrigina y tuvieron lugar dentro de los 24 días de comenzado el tratamiento con ese medicamento. En los seis casos que reportaron esta información, la dosis variaba entre 25 mg día por medio hasta 250 mg una vez al día. En siete casos, la HLH mejoró después del tratamiento y la suspensión de Lamictal y, en un caso, no mejoró y hubo un desenlace clínico mortal. En ningún caso, se informó reexposición. El tratamiento informado en los ocho casos incluyó esteroides (n=6), inmunoglobulina intravenosa (n=4), hemoderivados (n=2) y quimioterapia (n=2).

En los ocho casos, se informaron medicamentos simultáneos. Ninguno de los medicamentos simultáneos está asociado con la HLH.

## Referencias

1. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases (Características clínicas del síndrome hemofagocítico en pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas: análisis de 30 casos). *Reumatología*. Noviembre de 2008;47(11):1686-91.
2. Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH-2004: pautas para el diagnóstico y el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica). *Cáncer en la sangre pediátrico*. 2007;48:124-131.
3. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis (Cómo trato la linfohistiocitosis hemofagocítica). *Sangre* 2011;118:4041-4052.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome (Síndrome hemofagocítico en adultos). *Lancet* 2014; 383: 1503–1516.

## Información relacionada

- [Linfohistiocitosis hemofagocítica](#)
- [Convulsiones](#)
- [Información sobre el trastorno bipolar y los tratamientos aprobados por la FDA](#)
- [El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: Garantizando que los medicamentos sean seguros y eficaces](#)
- [Piénselo bien: Manejo de los beneficios y los riesgos de los medicamentos](#)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean

precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

***Contáctenos***

**Para informar de un problema serio**

1-800-332-1088  
1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

**Correo normal:** Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

**Enviar por correo a:** MedWatch 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857