

# **INFORME RAPIDO SOBRE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DEL USO DE FENITOÍNA PARA HACER FRENTE AL STATUS EPILÉPTICO (2ª LÍNEA) EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD.**

---

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Dirección Médica de la Gerencia de Atención Primaria de Tenerife.

---

En este informe se identifica, evalúa críticamente y sintetiza narrativamente el conocimiento científico disponible sobre el uso de la fenitoína para el tratamiento, dentro de la segunda línea terapéutica, del status epiléptico en Atención Primaria de Salud. Las recomendaciones de este informe son responsabilidad de sus autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas recuperadas y han sido formuladas a partir del conocimiento de mayor validez científica; si bien la rapidez de su elaboración incorpora riesgos de pérdida de algún posible estudio (Quick and dirty reviews). No se ha llevado a cabo revisión externa por parte de expertos, debido al carácter ultra rápido con el que se ha elaborado el informe. Dada la reducida extensión de este informe, no se incluye resumen ejecutivo.

---

**Fecha de solicitud del informe:** 25 de abril de 2017

**Fecha de primera versión del informe:** 28 abril de 2017

**Fecha de informe definitivo:** 22 de mayo de 2017

---

**Responsable y persona de contacto:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

**Colaboradores en la elaboración del informe:** Estefanía Herrera Ramos y Carlos González Rodríguez

## **1.- Antecedentes:**

### **1.1.- Descripción del problema de salud y organizativo**

El Status epilepticus (SE) es una emergencia neurológica que incide, aproximadamente, sobre el 20/100.000 de la población; provocando complicaciones graves (en algún caso fallecimiento) en un porcentaje importante de estos (3-40%), que varía ampliamente, dependiendo de la causa, la edad del paciente, el tipo de status y su duración (1). El status convulsivo generalizado tónico-clónico, en particular, requiere atención inmediata, efectiva y agresiva, para detener la actividad y evitar tanto el posible daño neuronal, como otras complicaciones sistémicas o la muerte.

El tratamiento inicial o de primera línea del status epiléptico descansa sobre las benzodiacepinas, que se han consolidado como estándar terapéutico internacional en las fases precoces del trastorno. Sin embargo, el status epiléptico refractario a las benzodiacepinas ha recibido menos atención por parte de los investigadores; a pesar de que sus complicaciones (morbi-mortalidad) se incrementan dramáticamente con la duración del status convulsivo (2).

Para hacer frente a este problema de salud, el Servicio Canario de Salud, desarrolló un protocolo de actuación que contempla el uso de fenitoína endovenosa (EV) como tratamiento de segunda línea en Atención Primaria de Salud, para el status epiléptico refractario al tratamiento de primera línea con benzodiacepinas en el paciente adulto o infantil. Sin embargo, la administración de fenitoína requiere disponer de equipos de protección para los profesionales que lo administran y de sistemas de monitorización cardíaca del paciente para detectar posibles arritmias como eventos adversos asociados a la fenitoína. El coste de adquisición y mantenimiento de estos equipos en todos los centros es considerable y difícil de asumir por los presupuestos disponibles en las gerencias de Atención Primaria del Servicio Canario de Salud.

Este informe ultra-rápido de evaluación de tecnologías sanitarias ha sido solicitado por la Dirección Médica de la Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, que se cuestiona la necesidad de incorporar esta tecnología de segunda línea en Atención Primaria, tanto por los requerimientos de protección para los profesionales, como por los riesgos de posibles eventos adversos para los pacientes.

### **1.2.- Descripción de la tecnología:**

La fenitoína o difenilhidantoína es un antiepiléptico de uso común, aprobado desde 1.953 por la Federal Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos de América, para tratar las convulsiones epilépticas. Actúa bloqueando la actividad cerebral no deseada mediante la reducción de la conductividad eléctrica, inhibiendo la propagación de la actividad convulsivante en la corteza motora cerebral entre las neuronas, al bloquear los canales de sodio sensibles al voltaje. Como bloqueador de los canales de sodio cardíacos, la fenitoína también tiene efectos como agente antiarrítmico al estabilizar las células del miocardio.

Si bien durante mucho tiempo la fenitoína se utilizó como fármaco de primera línea para tratar las crisis epilépticas convulsivas en general y la situación más grave de "status epiléptico", en particular; en la actualidad su uso se ha visto limitado como fármaco de segunda línea. En el status epiléptico refractario se administra vía endovenosa (EV) y su utilización comporta algunos riesgos para el personal de enfermería. Por esta razón, recientemente, el Instituto

Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) ha incluido a la fenitoína en su listado de medicamentos peligrosos para los trabajadores; estableciendo una serie de normas y requisitos para mejorar la seguridad en la administración y evitar riesgos para los trabajadores de la salud. Estas recomendaciones incluyen el disponer de cabinas de seguridad biológica clase IIb o aislador estéril de presión negativa en los que poder abrir y manipular las ampollas, con doble guante, bata y mascarilla. Si no fuera posible preparar el fármaco en cabina, habría que garantizar el disponer de medidas de protección ocular y respiratoria. La administración del medicamento se debería llevar a cabo igualmente con doble guante y bata; utilizando protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.

El National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) clasifica a la fenitoína en el grupo 2, que corresponde a fármacos no antineoplásicos que cumplen, al menos, uno de los criterios de riesgo contenidos en la tabla 1 (3).

**Tabla 1. Características a contemplar para clasificar un medicamento como peligroso**

• Carcinogenicidad
• Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo
• Toxicidad reproductiva
• Toxicidad en órganos a bajas dosis
• Genotoxicidad
• Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se determinaron como peligrosos según los criterios anteriores

La clasificación de riesgo carcinogénico en humanos según la International Agency for Research on Cancer (IARC), clasifica a la fenitoína en el grupo 2B, por ser "posiblemente carcinógeno para el ser humano", al haber algunas pruebas de que puede causar cáncer a los humanos aunque, en la actualidad, estén lejos de ser concluyentes.

A su vez, la FDA incorpora a la fenitoína en la categoría de riesgo para el embarazo "D"; al existir evidencia positiva de riesgo fetal en humanos.

## **2.- Objetivos:**

Este informe tiene por objeto revisar el conocimiento científico disponible sobre la eficacia, efectividad, seguridad y coste-efectividad del uso de fenitoína EV en el tratamiento del status epiléptico en el ámbito extrahospitalario de Atención Primaria de Salud.

## **3.- Métodos:**

Para satisfacer los objetivos de este informe de ETS, con prontitud, hemos diseñado y ejecutado tres estrategias de búsqueda diferentes, haciendo uso de las mismas palabras clave, al objeto de localizar revisiones sistemáticas (RS), metanálisis (MA) y guías de práctica clínica

(GPC), que pudieran proporcionar información sobre el uso de fenitoína en el tratamiento del status epiléptico refractario al tratamiento de 1ª línea en el ámbito extrahospitalario de Atención Primaria. Todas las búsquedas se limitaron a los últimos 10 años, para controlar el volumen de hallazgos a gestionar en fechas más cercanas a la actualidad.

Las búsquedas se efectuaron en MEDLINE y PREMEDLINE por medio de PubMed, EMBASE, y bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination, así como en los repositorios internacionales de GPC (National Guidelines Clearinghouse; Scottish Intercollegiate Guidelines Network; National Institute for Clinical Excellence; y GuíasSalud); hasta el 10 mayo de 2017. La ejecución de la estrategia de búsqueda no tuvo limitaciones idiomáticas. También se realizaron búsquedas en la base de datos de "clinicaltrials.gov" con el objetivo de identificar estudios con resultados aún no publicados en revistas por pares y estudios en marcha. Los títulos y resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares.

La calidad de las RS y MA fue evaluada con la ayuda de la Escala de Oxman (4); mientras que las GPC fueron evaluadas con la ayuda del instrumento AGREE (5).

## **4.- Resultados**

### **4.1.- Resultados de las revisiones sistemáticas:**

Los 140 hallazgos iniciales de posible interés se vieron reducidos a 103 tras eliminar duplicados. La eliminación de revisiones no sistemáticas y otro tipo de publicaciones que no se correspondían con el tipo de publicaciones de interés, logró reducir el número a 29. Este número se redujo finalmente a 4 RS, una vez analizados en detalle los contenidos de cada publicación.

La RS publicada en 2009 por Sofou et al, sobre la efectividad terapéutica en las situaciones de status epiléptico refractario al tratamiento de 1ª línea, en la etapa infantil, concluye que tanto el midazolam EV como el valproato fueron igualmente efectivos al diazepam EV; con la ventaja para el valproato de su mayor rapidez en la cesación del status convulsivo y el mejor perfil de seguridad para el paciente (6).

Meierkord et al (2010), en una RS cuya búsqueda se ejecutó hasta 2009, concluyó que en las situaciones clínicas de status epiléptico refractario al tratamiento debería considerarse la administración endovenosa de levetiracetam, fenobarbital o ácido valproico (7).

Una RS efectuada por la Colaboración Cochrane, publicada en 2014, con búsquedas hasta finales de 2013, en la que se incluyeron 18 estudios con 2755 participantes, concluyó que no existía evidencia, a favor ni en contra, de la superioridad de la fenitoína EV frente al Valproato EV, en la reducción de las convulsiones en el estatus epiléptico resistente a benzodiazepinas (RR 0.75, 95% IC: 0.28-2.00) (8).

Más recientemente, Falco-Walter et al (2016), concluyen que no se dispone de conocimiento científico válido y robusto para recomendar, preferentemente cualquiera de los siguientes fármacos anticonvulsivantes en el tratamiento del status epiléptico refractario a las benzodiazepinas de 1ª línea: fenitoína/fosfenitoína, ácido valproico, levetiracetam, fenobarbital, y lacosamida (2).

#### 4.2.- Resultados de los metanálisis:

Sólo 2 MA han sido incluidos para la elaboración de este informe, a partir de los 23 inicialmente encontrados.

Yasiry et al. un MA relativamente reciente (2014) que incluyó a 22 estudios, publicó resultados de efectividad para la reversión del status epiléptico resistente a benzodiazepinas, que, de forma decreciente, fueron: 75,7% para valproato (IC 95%: 63.7-84.8%); 73,6% para fenobarbital (IC 95%: 58.3-84.8%); 68,5% para levetiracetam (IC 95%: 56.2-78.7%); y 50,2% para fenitoína (IC 95%: 34.2-66.1%). Recomendando que en los casos de resistencia conocida a las benzodiazepinas, se utilice preferentemente, como primera línea, valproato, levetiracetam o fenobarbital (9).

Brigo et al, más recientemente (2016), publicaron otro MA en el que llevaron a cabo comparaciones directas entre los resultados proporcionados por 2 ECA que compararon levetiracetam endovenoso (EV) y fenitoína EV (144 episodios de estatus epiléptico; OR: 1.18; 95% IC: 0.50-2.79); y 3 ECA que compararon valproato EV y fenitoína EV (227 episodios; OR: 1.07; 95% IC: 0.57-2.03 ); sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en las tasas de cesación. Es posible que las limitaciones de poder estadístico, puedan haber contribuido a explicar la ausencia de diferencias estadísticas (10).

#### 4.3.- Resultados de las guías de práctica clínica:

La GPC de la Sociedad Americana de la Epilepsia (SAE), publicada en 2016 sobre el tratamiento del status epiléptico, incluyó un total de 38 ECAs; de los que sólo 4 ECA ofrecieron información correspondiente a nivel de evidencia I sobre eficacia. Dos estudios proporcionaron información de nivel de evidencia II; y los 32 restantes ECAs fueron clasificados de nivel de evidencia III (11). Esta información permite recomendar, con las limitaciones señaladas, que para el tratamiento del estatus epiléptico refractario a las benzodiazepinas en adultos (segunda línea de terapia), las opciones más razonables de tratamiento son ácido valproico (nivel B, 1 estudio clase II); fosfenitoína (nivel U), y levetiracetam (nivel U). Si bien no existe evidencia de la superioridad de ninguna de estas tres opciones; el ensayo clínico en curso “Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT)” podría proporcionarnos algunas respuestas en los próximos años (12). Si ninguna de estas tres terapias estuviera disponible, el fenobarbital EV es una opción aceptable de 2ª línea (nivel B, 1 estudio clase II) (11).

La GPC de la SAE, recomienda el siguiente algoritmo terapéutico frente al status epiléptico en el adulto: Como terapia inicial: Dos ECAs de moderada calidad (clase III), que evaluaron la eficacia de ácido valproico vs. fenitoína en el tratamiento inicial del status epiléptico en adultos, informaron que el ac. valproico mostró una eficacia superior a fenitoína en un estudio (a. valproico: 66%, vs fenitoína: 42%; p = 0.046) (13); y fue similar a fenitoína en el otro estudio (a. valproico: 87.8%, vs fenitoína: 88%) (14). Otros 2 ECAs (15,16), ambos de clase III, evaluaron la eficacia las terapias de segunda línea en los adultos que nos respondieron al tratamiento inicial con benzodiazepinas. La eficacia del a. valproico EV fue similar a la de fenitoína EV (88% vs 84%) en un estudio (15); y similar a la infusión continua de diazepam EV (56% vs 50%) en el segundo estudio (16). Estos resultados permiten considerar que el a.

valproico EV tienen una eficacia similar a la fenitoína EV o a la infusión continua de diazepam EV, como segunda línea terapéutica tras el fallo de respuesta a las benzodiazepinas de 1ª línea (level C). La información científicamente válida sobre la eficacia de levetiracetam para ser utilizado en la 1ª o 2ª línea terapéutica del status epiléptico en los adultos, es aún insuficiente (level U).

Las recomendaciones terapéuticas de 1ª línea en la etapa infantil se basan en: un ECA que comparó la eficacia del a. valproico EV (20 mg/kg) con diazepam (0.3 mg/kg) (n = 16) frente a fenitoína EV (20 mg/kg) con diazepam (0.3 mg/kg) (n = 17) (16), en niños con status epiléptico; sin que se observaran diferencias en las medidas de resultados de eficacia entre ambos brazos (17). El único ECA pediátrico clase III en el que no se incluyó ninguna benzodiazepina, comparó fenitoína EV (n = 33) con a. valproico EV (n = 35); observando una mayor eficacia para el a. valproico (a. valproico: 66%, vs fenitoína: 42%; p = 0.046). Hay que hacer notar, sin embargo, que únicamente el 23% y 12% de las cohortes tenían 15 años de edad o menos, y no se llevó a cabo ningún tipo de ajuste estadístico para hacer comparables ambas poblaciones (13). Para la segunda línea terapéutica en la etapa infantil: Dos ECAs (clase II y clase III) evaluaron la eficacia terapéutica para niños con status epiléptico refractario a benzodiazepinas. El estudio clase II comparó a. valproico EV (20 mg/kg, n = 30) con fenobarbital EV (20 mg/kg, n = 30) en niños de 3-16 años que no respondieron a diazepam EV (0.2 mg/kg) en 5 minutos; sin que se observaran diferencias en la eficacia para detener las convulsiones en 20 minutos. Sin embargo se observaron menos eventos secundarios relevantes en el grupo de valproico (24% vs 74%; p < 0.001) (18). El 2º estudio involucró a adultos y niños; observando una eficacia similar para el a. valproico EV y la fenitoína EV (88% vs 84%) en pacientes con status refractario a 0.2 mg/kg of diazepam EV (15).

Otras GPC publicadas recientemente por organizaciones expertas en su elaboración (NICE, SIGN) coinciden al limitar el uso de fármacos de segunda línea para el estatus epiléptico refractario al tratamiento, al ámbito hospitalario. En estos casos de refractariedad a los fármacos de 1ª línea, se cuestiona la que ha sido la elección tradicional (Fenitoína EV), en base a la evidencia procedente de un ECA que comparó directamente al eficacia de Fenitoína vs. ácido Valproico, constatando niveles similares de eficacia con menor riesgo de eventos adversos para el a. Valproico. Otros estudios menores también han sugerido el valor del Levetiracetam EV en comparación con Lorazepam o Valproato sódico (19,20).

## 5.- Conclusiones:

- Las GPC sitúan la activación de la segunda línea terapéutica frente al status epiléptico en el ámbito hospitalario
- No existe evidencia consistente ni robusta, a favor ni en contra, de la superioridad de la fenitoína EV frente al Valproato EV, en la cesación del estatus epiléptico resistente a benzodiazepinas, ni en la etapa infantil ni en la del adulto.
- La utilización preferente del Ac. Valproico se explica en base a su mayor rapidez en la cesación del status convulsivo y el mejor perfil de seguridad para el paciente.

## 6.- Recomendaciones:

- Limitar, siempre que sea posible, el tratamiento del status epiléptico en Atención Primaria a la utilización de benzodiazepinas de primera línea.
- Activar a tiempo los dispositivos de transporte urgente en los casos de mayor riesgo.
- Cuando sea necesario administrar terapia de 2ª línea en el ámbito de Atención Primaria, se recomienda utilizar preferentemente ácido valproico, por no requerir mecanismos de protección especiales (a menos que se esté en situación de riesgo reproductivo). Caso de que existiera alguna circunstancia de riesgo reproductivo para el personal sanitario, se recomienda Levetiracetam EV.

## 7.- Referencias :

- 1.- Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May; 15 (1): 10-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.027. Epub 2009 Feb 21.
- 2.- Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med.* 2016 Apr 25; 5 (5). pii: E49. doi: 10.3390/jcm5050049.
- 3.- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). C/ Torrelaguna, 73 - 28027 Madrid. 2016. [www.insht.es](http://www.insht.es). Barcelona.
- 4.- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH: User's Guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994, 272(17):1367-1371.
- 5.- The AGREE Collaboration: AGREE Instrument Spanish version, Appraisal of guidelines for research and evaluation.[<http://www.agreetrust.org/>].
- 6.- Sofou K, Kristjánisdóttir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P. Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood: a systematic review. *J Child Neurol.* 2009 Aug;24(8):918-26. doi: 10.1177/0883073809332768. Epub 2009 Mar 30.
- 7.- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010 Mar;17(3):348-55. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x. Epub 2009 Dec 30.
- 8.- Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 10;(9):CD003723. doi: 10.1002/14651858.CD003723.pub3.
- 9.- Yasiry Z, Shorvon SD The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014 Mar;23(3):167-74. doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.007. Epub 2013 Dec 25.
- 10.- Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):110-115. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.030. Epub 2016 Oct 11.
- 11.- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, y Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 2016: January/February, Vol. 16, No. 1, pp. 48-61.
- 12.- Bleck T, Cock H, Chamberlain J, Cloyd J, Connor J, Elm J, Fountain N, Jones E, Lowenstein D, Shinnar S, Silbergleit R, Treiman D, Trinka E, Kapur J. The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia* 2013; 54 (suppl 6): 89–92.
- 13.- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340–342.



- 14.- Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118:296–300.
- 15.- Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 527–532.
- 16.- Chen WB, Gao R, Su YY, Zhao JW, Zhang YZ, Wang L, Ren Y, Fan CQ. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: A pilot study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1391–1396.
- 17.- Rai A, Aggarwal A, Mittal H, Sharma S. Comparative efficacy and safety of intravenous valproate and phenytoin in children. *Pediatr Neurol* 2011;45:300–304.
- 18.- Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkhah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: A randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:536–541.
- 19.- National Institute for Health and Clinical Excellence 2011. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137] Published date: January 2012 Last updated: February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#prolonged-or-repeated-seizures-and-convulsive-status-epilepticus-2>.
- 20.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.