



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE

PROCEDURA AZIENDALE

GESTIONE IN URGENZA DELLE CONVULSIONI IN ETA'

PEDIATRICA IN PRONTO SOCCORSO

Rev. 00/RM Del 29/01/ /2019	Approvata da: Comitato Rischio Clinico	Verificato da: Direttore Sanitario Aziendale Dott. E. Cassarà	Autorizzato alla diffusione da: Commissario Straordinario Arch. Angelo Aliquò
Pag. 1 di 22		<i>Comitato Rischio Clinico</i>	

Sommario

1. <u>Background</u>	3
2. <u>Obiettivi e campo di applicazione</u>	4
3. <u>Classificazioni</u>	4
<u>CONVULSIONI FEBBRILI</u>	4
<u>STATO DI MALE</u>	5
4. <u>Matrice delle Responsabilità</u>	8
5. <u>Modalità operativa</u>	9
<u>EPISODIO CRITICO – approccio in PS</u>	9
<u>Farmaci di 1° livello</u>	10
<u>Fase post-critica – criteri per la dimissione</u>	13
<u>STATO EPILETTICO</u>	10
<u>Trattamento</u>	Errore. Il segnalibro non è definito.
<u>Farmaci di 2° livello</u>	10
<u>Farmaci di terzo livello</u>	12
<u>Esami strumentali nello stato epilettico</u>	13
<u>Criteri per il trasporto presso centro di terzo livello in urgenza sono:</u>	13
6. <u>Gruppo di lavoro</u>	14
7. <u>Allegati</u>	14
<u>ALLEGATO 1</u>	15
<u>Allegato 2 - Farmaci</u>	16
<u>Allegato 3 - Midazolam</u>	17
<u>Allegato 4 – Flow Chart Convulsioni</u>	18
8. <u>Appendice - Farmaci di III linea - posologia e indicazioni</u>	19
9. <u>Riferimenti bibliografici</u>	22

1. Background

La crisi convulsiva è un evento comune nella popolazione pediatrica (3-5%). Le convulsioni febbrili, in particolare, rappresentano il disturbo neurologico più frequente in età pediatrica, interessano il 5% dei bambini entro il terzo anno di vita e rappresentano una importante quota degli accessi in Pronto Soccorso.

La convulsione rappresenta l'espressione clinica di una scarica di neuroni della corteccia cerebrale anomala, eccessiva e sincrona. Questa attività anomala parossistica è intermittente e generalmente autolimitantesi, durando da secondi ad alcuni minuti. Quando la crisi è prolungata o immediatamente ricorrente senza ritorno allo stato di coscienza si parla di stato epilettico.

Le crisi convulsive vengono definite *parziali* quando l'attività elettrica anomala origina da una precisa e circoscritta area corticale, *generalizzate* quando l'attività elettrica anomala origina da una vasta area corticale di entrambi gli emisferi. Le crisi parziali a loro volta vengono suddivise in crisi *parziali semplici* che si manifestano senza alterazione della coscienza e crisi *parziali complesse* nelle quali la coscienza è più o meno compromessa o persa. Le crisi parziali semplici possono diffondersi e diventare crisi parziali complesse o *secondariamente generalizzate*. Le crisi *generalizzate* comportano sempre la perdita della coscienza.

Una serie di fattori rende ragione in età evolutiva di un'aumentata suscettibilità a manifestazioni di tipo convulsivo rispetto all'età adulta. La maturazione delle sinapsi eccitatorie più precoce di quelle inibitorie, la maggiore suscettibilità e concentrazione dei recettori per neurotrasmettitori eccitatori, la peculiare composizione delle subunità recettoriali (tale da rendere meno rapida ed efficace la risposta inibitoria) causano nel bambino un'elevata incidenza di stato epilettico. Nel 10-20% dei casi lo Stato di Male Epilettico (SME) costituisce la modalità di esordio di una epilessia. Sequele neurologiche sono presenti in una percentuale variabile di pazienti. Lo SME costituisce una emergenza medica.

La suddivisione in stato epilettico focale e generalizzato, convulsivo e non convulsivo trova applicazione anche in età evolutiva, così come la distinzione in tre differenti stadi in base al tempo trascorso dall'inizio delle manifestazioni e alla risposta ai farmaci utilizzati (stato epilettico iniziale, definito e refrattario). In età evolutiva è accettata inoltre una definizione operativa ("operational definition") finalizzata all'avvio tempestivo del trattamento (5-10 minuti). Le convulsioni prolungate determinano complicanze sistemiche quali l'ipossiemia, l'acidosi, l'ipoglicemia, l'aumento della pressione intracranica, l'ipotensione. Possono dare rhabdomiolisi con conseguente iperkaliemia e mioglobinuria con conseguente danno renale.

2. Obiettivi e campo di applicazione

Il presente documento è stato elaborato per uniformare i comportamenti del personale nella gestione di un bambino con convulsioni di natura non determinata e fornire la migliore assistenza con la corretta suddivisione delle competenze.

La procedura trova applicazione nelle UUOO di MCAU, Pediatria, Anestesia e Rianimazione della ASP 7 di Ragusa nel trattamento dei pazienti di età uguale o superiore a 29 giorni di vita.

I pazienti da 0 a 28 giorni di vita vengono assistiti con procedura diversa (da definirsi) e non rientra nell'obiettivo della procedura presente.-

La presente procedura è destinata al personale medico e infermieristico delle UUOO suddette.

3. Classificazioni

Le convulsioni possono avere espressione clinica variabile (clinica, minima, subclinica). Vengono classificate sulla base della sintomatologia e dei reperti elettroencefalografici; la classificazione più utilizzata è quella proposta dalla ILAE (International League Against Epilepsy) che riconosce quattro gruppi di crisi epilettiche: focali, generalizzate, sconosciute (es. spasmi infantili), non classificate. Alcune forme di epilessia rientrano nell'ambito di sindromi epilettiche con spettro clinico ed età d'esordio ben definiti.

CONVULSIONI FEBBRILI

Le convulsioni febbrili (CF) sono eventi parossistici convulsivi occasionali che si verificano tra i 6 mesi e i 5 anni di vita durante episodi febbrili, con temperatura corporea superiore a 38°, in bambini che non presentano segni di infezione acuta del sistema nervoso centrale e che non presentano rilievo anamnestico di precedente convulsione in assenza di rialzo termico.

Le CF si possono convenzionalmente distinguere in convulsioni febbrili semplici e complesse.

Le CF semplici (CFS) sono caratterizzate da crisi generalizzate, di durata inferiore ai 15 minuti e che si verificano una sola volta nell'arco di 24 ore.

Le CF complesse (CFC) sono crisi parziali o con segni di focalità nella fase post-critica (come la paralisi di Todd), oppure crisi di durata superiore ai 15 minuti o più crisi che si ripetono nell'arco di 24 ore.

Tutte le convulsioni febbrili si associano a perdita di coscienza e manifestazioni motorie. Si riconoscono le seguenti forme cliniche: atoniche – ipotoniche, cloniche, toniche, tonico-cloniche.

In alcuni casi quando la crisi supera i 15-20 minuti oppure quando si presentano crisi brevi ma subentranti, senza ripresa del normale stato di coscienza tra una e l'altra, si configura un quadro di stato di male.

Le CF costituiscono un evento benigno, con prognosi eccellente in oltre il 95% dei casi e non sono causa di danno cerebrale o deficit intellettivo.

Il rischio di ricorrenza dopo una prima CF si aggira, in generale, intorno al 30-40% e aumenta con l'aumentare del numero dei fattori di rischio considerati, ovvero

- ❖ epilessia in parenti di primo grado;
- ❖ età precoce di insorgenza (≤ 15 mesi);
- ❖ CF in parenti di primo grado;
- ❖ primo episodio di CF complessa;
- ❖ frequenza dell'asilo nido o della scuola materna.

Il rischio di evoluzione verso l'epilessia nei soggetti con CFS viene stimato intorno a 1-1.5%, ovvero solo di poco superiore all'incidenza nella popolazione generale (0.5%) mentre nei soggetti con CFC viene, invece, stimato tra il 4 ed il 15%. I principali fattori di rischio per epilessia sono: la presenza di una pregressa patologia del SNC, familiarità per epilessia, CFC.

Un episodio critico in corso di rialzo termico impone una attenta diagnosi differenziale. I principali fattori che possono indirizzare verso il corretto inquadramento diagnostico sono: età del paziente, anamnesi dell'episodio critico, anamnesi familiare e personale per precedenti episodi critici febbrili, segni clinici associati.

Le condizioni da porre in diagnosi differenziale sono:

- Eventuali eventi non convulsivi, come sincopi febbrili, brividi, mioclono febbrile
- Infezioni a carico del SNC
- Altre forme di epilessia

STATO DI MALE

Nel corso degli ultimi cinquant'anni sono state elaborate e pubblicate numerose definizioni di stato epilettico (SE). Ad oggi però non esiste ancora una definizione universalmente condivisa, in

particolare circa la durata delle manifestazioni cliniche epilettiche, necessaria e sufficiente per poter parlare di SE. L'elemento essenziale di tali definizioni è quello relativo al criterio temporale scelto, scaturito dall'evidenza clinica e sperimentale che un'attività epilettica persistente (in particolare oltre i 20 - 30 minuti), prevalentemente di tipo convulsivo, è potenzialmente in grado non solo di determinare un danno neuronale diretto, ma anche di provocare effetti sistemici potenzialmente dannosi per il SNC.

Per quanto riguarda in particolare lo SE convulsivo, accanto a queste definizioni cosiddette "injury based", l'evidenza che una singola crisi convulsiva raramente dura più di 2 - 10 minuti, ha suggerito l'opportunità di introdurre di una definizione operativa finalizzata all'avvio tempestivo del trattamento e che quindi limiti il criterio temporale. In questa prospettiva si inserisce l'intervento di Shinnar secondo cui la scelta di un cut off temporale di 5-10 minuti per la definizione dello SE può essere appropriato nel momento in cui questo viene definito sulla base di quando è opportuno iniziare il trattamento.

Lo SE può essere classificato in base a diversi parametri: semeiologia della crisi, durata ed eziologia. Sebbene vi siano state nel corso degli anni diverse classificazioni che hanno cercato di inquadrare il tipo di SE a seconda della sindrome epilettica sottostante, una prima e fondamentale suddivisione di fronte al soggetto che ha una crisi è la distinzione di SE convulsivo (CSE) e non convulsivo (NCSE). Quest'ultimo, comprendente situazioni epilettiche differenti principalmente caratterizzate da alterazione dello stato di coscienza (es. assenza, obtundimento, rallentamento psicomotorio) associata a ridotta e a minima attività motoria di tipo critico (clonie ritmiche focali, blinking reiterato, automatismi gestuali semplici o complessi) o assente. E' importante però ricordare che il trattamento farmacologico iniziale di uno CSE può decapitare le manifestazioni motorie pur persistendo un'attività elettrica critica compatibile con un NCSE.

Nell'ambito dello CSE la presenza o meno di manifestazioni cliniche motorie unilaterali o bilaterali e l'aspetto focale o generalizzato dell'attività elettrica permette di distinguere lo stato di male in generalizzato e parziale; distinzione questa necessaria ad indirizzare in maniera appropriata gli accertamenti diagnostici.

In base alla durata delle manifestazioni, che riflette la risposta al trattamento, lo CSE può essere schematicamente distinto in iniziale (durata inferiore a 20'-30'); definito (durata compresa tra 30'-60'); refrattario nel caso di persistenza oltre i 60'-90'.

In età pediatrica la frequenza delle varie eziologie di SE è diversa in rapporto all'età del bambino. In particolare le convulsioni febbrili prolungate che realizzano uno SE rappresentano 1/3 dei casi di SE in età pediatrica e la percentuale di casi di SE secondari a infezioni del sistema nervoso centrale è pari al 10% circa. Quanto più a lungo dura uno SE, tanto più esso risulterà refrattario al trattamento e grave potrà risultare il danno cerebrale; per questo è necessario un trattamento aggressivo e immediato in tutti gli SE e in tutte quelle situazioni comiziali che potrebbero progredire in uno SE, prima che si verifichi la cascata delle disfunzioni neurochimiche. Un trattamento precoce, effettuato entro 20', determina la risoluzione dello SE nell'80% circa dei casi.

4. Matrice delle Responsabilità

	Infermiere MCAU	Medico MCAU	Medico Pediatria	Consulente rianimazione
Rilevazione parametri vitali al PS	R	C		
Rilevazione AVPU-GCS al PS	C	R		
Anamnesi al PS	C	R		
Procedura BLS in PS	C	R		
Esame Obiettivo in PS		R		
Convocazione rianimatore e pediatra in PS		R		
Prescrizione farmaci in PS	C	R		
Utilizzo farmaci di secondo livello in PS				R
Supporto al rianimatore in PS	C	C	R	
R= responsabile C=coinvolto				

5. Modalità operativa

EPISODIO CRITICO – approccio in PS (Flow Chart allegato 1)

L'approccio al paziente è costituito dai seguenti punti:

1. l'infermiere di MCAU rileva i parametri vitali (temperatura corporea, frequenza cardiaca, saturazione O₂, frequenza respiratoria, pressione arteriosa); annota eventuali terapie somministrate a domicilio e/o dal personale del 118.
2. il medico si occupa della valutazione clinica e dello stato di coscienza (Glasgow Coma Scale– AVPU);
3. il team di primo soccorso, costituito da medico e infermiere di MCAU, si occupa della prima assistenza (eventuale disostruzione delle vie aeree mediante idoneo posizionamento del capo ed eventuale posizionamento di cannula orofaringea, della somministrazione di O₂ a flusso libero o con pallone e maschera a seconda dello stato di coscienza in caso di desaturazione, dispnea e/o cianosi); somministra terapia anticonvulsivante per via endorettale, mucosale o ev a seconda della disponibilità di un accesso venoso periferico.
4. In caso di episodio non responsivo a due dosi congrue di benzodiazepine il team di PS:
 - a. reperisce un accesso venoso se non presente
 - b. in caso di iperpiressia somministra antipiretico.
 - c. convoca il medico rianimatore in PS e il pediatra per consulenza.
5. **In caso di risoluzione dell'episodio critico il medico, sulla base delle indicazioni “fase post critica”(vedi oltre), invia il paziente in regime di OBI presso la UO di pediatria.** E' opportuno che il paziente venga condotto presso il reparto di degenza con l'assistenza dell'infermiere di PS.
6. In caso di mancata risoluzione dopo la seconda dose di benzodiazepine, il paziente è preso in carico dal pediatra e dal rianimatore che coadiuvati dall'infermiere di PS e dall'infermiere di rianimazione (ove possibile) proseguiranno nell'assistenza.
7. Solo dopo stabilizzazione il paziente verrà trasferito in OBI pediatrica; ove fosse necessaria assistenza ventilatoria, questa verrà erogata presso la U.O. di Rianimazione, restando a carico dello specialista Pediatra la definizione del successivo percorso diagnostico /terapeutico.

Farmaci di 1° livello in Pronto Soccorso

Se la crisi dura da oltre 2 minuti (compreso il tragitto per giungere al PS) in attesa di reperire un accesso venoso, si raccomanda di somministrare:

Diazepam rettale alla dose di 0,5 mg/kg

Se la crisi persiste:

1. in assenza di accesso venoso: **Diazepam rettale alla dose di 0,5 mg/kg**
2. se è disponibile accesso venoso monitorando i parametri vitali:
 - a. Diazepam 0,3 mg/kg
 - Oppure
 - b. Midazolam 0,2 mg/kg

Vedi allegato 2.

Non somministrare in totale più di due dosi di benzodiazepine, tenuto conto di quanto somministrato eventualmente in fase pre-ospedaliera e della congruità delle somministrazioni.

Farmaci di 2° livello

Se la crisi non si arresta dopo le prime due dosi di benzodiazepine, parliamo di stato epilettico il paziente viene assistito dal rianimatore con consulenza del pediatra che sostituiscono il medico di PS e disporranno i successivi provvedimenti.

E' indispensabile il reperimento di un accesso venoso, o in alternativa intraosseo.

Le opzioni terapeutiche per il II livello sono le seguenti:

- fenitoina,
- fenobarbital,
- piridossina (nei bambini tra 1 e 12 mesi di età)
- midazolam in infusione continua (secondo alcuni protocolli III livello di trattamento)

La scelta del tipo di farmaco da utilizzare è dettata dall'età del paziente, dalla situazione clinica specifica, dalla presenza di eventuali comorbidità e dall'esperienza personale nell'impiego.

La fenitoina è preferita per la scarsa sedazione e il minor rischio di depressione cardiorespiratoria rispetto al fenobarbital, tranne che nel neonato.

Il fenobarbital risulta particolarmente efficace nel caso di SE febbrile in bambini di età inferiore all'anno, è riportato occasionalmente il suo utilizzo intramuscolare in assenza di accesso venoso.

Il midazolam a dosaggi sub anestetici presenta i seguenti vantaggi: rapido inizio d'azione, breve emivita, più bassa incidenza di depressione cardiovascolare. In infusione continua trova indicazione nei bambini che presentano crisi convulsive subentranti che cessano dopo il bolo per poi ripresentarsi al terminare della sua azione.

Nel bambino di età compresa tra 1 e 12 mesi è indicata la somministrazione, al persistere della crisi, di piridossina 100 mg e.v. o piridossalfofato (nella rara ipotesi di epilessia congenita piridossino dipendente).

Fenitoina sodica e.v.:

- dosaggio consigliato: 15-20 mg/kg e.v. (dose max 1 gr);
- **SOMMINISTRARE** a velocità non superiore a 1 mg/kg/minuto (in genere in almeno 20 minuti);
- **DILUIRE** ad almeno una concentrazione di 10 mg/ml con soluzione fisiologica (non somministrare a concentrazione superiore a 10 mg in 1 ml);
- **NON DILUIRE** in soluzione glucosata perché la soluzione precipita;
- infondere utilizzando un accesso venoso indipendente; preferibilmente in vaso di grosso calibro per ridurre il rischio di flebite (compatibilmente con l'età del bambino);
- **MONITORARE** la frequenza cardiaca e pressione arteriosa;
- la depressione respiratoria è teoricamente possibile, ma estremamente rara;
- è controindicata in presenza di blocco atrio-ventricolare di II grado o grave ipotensione;

Fenobarbitale e.v.:

- dosaggio consigliato: 15-20 mg/kg e.v. (dose max 1 gr);
- **SOMMINISTRARE** a velocità non superiore a 1 mg/kg/minuto (in genere in almeno 20 minuti);

- DILUIRE ad almeno una concentrazione di 10 mg/ml con acqua per preparazioni iniettabili (non somministrare a concentrazione superiore a 10 mg in 1 ml);
- MONITORARE la frequenza cardiaca e pressione arteriosa;
- può indurre effetti collaterali quali sedazione, depressione respiratoria; ipotensione;
- nel paziente in respiro spontaneo, deve essere somministrato previa presenza del rianimatore per eventuale supporto avanzato della ventilazione e trattamento dell'eventuale ipotensione arteriosa;

Midazolam e.v.:

- dosaggio consigliato:
 - o bolo di 0,2 mg/Kg; se vi è interruzione clinica e/o elettrica della crisi proseguire con mantenimento di 0.06mg/Kg/h;
 - o dopo 15 minuti se non vi è risposta, somministrare secondo bolo di 0,2 mg/Kg e portare infusione a 0,5 mg/Kg/h;
 - o dopo altri 15 minuti se non vi è risposta aumentare infusione a 1 mg/Kg/h e valutare risposta;
- DILUIRE 10 mg in 100 ml di sol fisiologica (concentrazione finale: 0,1 mg/ml) per i boli, per infusione continua vedi tabelle in allegato 3;
- può determinare depressione respiratoria, se utilizzato in paziente in respiro spontaneo;
- può determinare acidosi metabolica, reversibile alla sospensione, ed ipotensione.

Farmaci di 3° livello

- Il loro utilizzo va considerato dopo il fallimento dei farmaci di primo e secondo livello, trascorsi almeno 30 minuti dall'inizio del trattamento parenterale.
- Utilizzo solo da parte del rianimatore.
- Sono in prima battuta il thiopentale sodico e il midazolam utilizzato in infusione continua.
- Altre opzioni terapeutiche sono il fenobarbital ad alte dosi, il levetiracetam, il topiramato, la ketamina, l'isoflurano e la lidocaina.

Vedi elenco in allegato 4.

Esami strumentali nello stato epilettico

La indicazione alle indagini di laboratori o e strumentali verrà stabilita dallo specialista Pediatra.

Nello SE definito o, nel dubbio che possa essersi instaurato uno SE elettrico, va iniziato il monitoraggio EEG non appena disponibile.

L'esecuzione della TC encefalo va valutata in urgenza in relazione alla clinica del paziente e alla storia anamnestica.

La puntura lombare è indicata in lattanti di età < 6 mesi con SE per escludere processi flogistici a carico del SNC. La sua esecuzione va comunque valutata in tutti i pazienti in relazione alla clinica e all'anamnesi.

Criteri per il trasporto presso centro di terzo livello in urgenza sono:

- persistenza dell'attività convulsivante (SE definito)
- mancata ripresa della coscienza dopo la cessazione della convulsione non giustificata dalla terapia farmacologica o dallo stato post critico.
- ricorrenza delle crisi
- esecuzione di indagini di approfondimento da concordare con il centro ricevente
- paziente con encefalopatia epilettogena nota e anamnesi di pregresso SE, dopo accordo con il centro di riferimento

Fase post-critica – criteri per la dimissione

Se la crisi va incontro a risoluzione, è opportuna l'osservazione clinica in OB per almeno 24 ore per valutare la presenza di eventuali infezioni acute del SNC. Non sono raccomandati esami di laboratorio, se non per identificare la causa della febbre e chiarire eventuali sospetti diagnostici, né esami strumentali: la necessità di esami verrà stabilita dallo specialista Pediatra in fase di OB.

L'EEG nei soggetti con CF semplici appare essere di limitato valore diagnostico e può essere addirittura fuorviante (può mostrare un diffuso rallentamento che potrebbe essere interpretato erroneamente come segno di sofferenza cerebrale o di infezione del SNC).

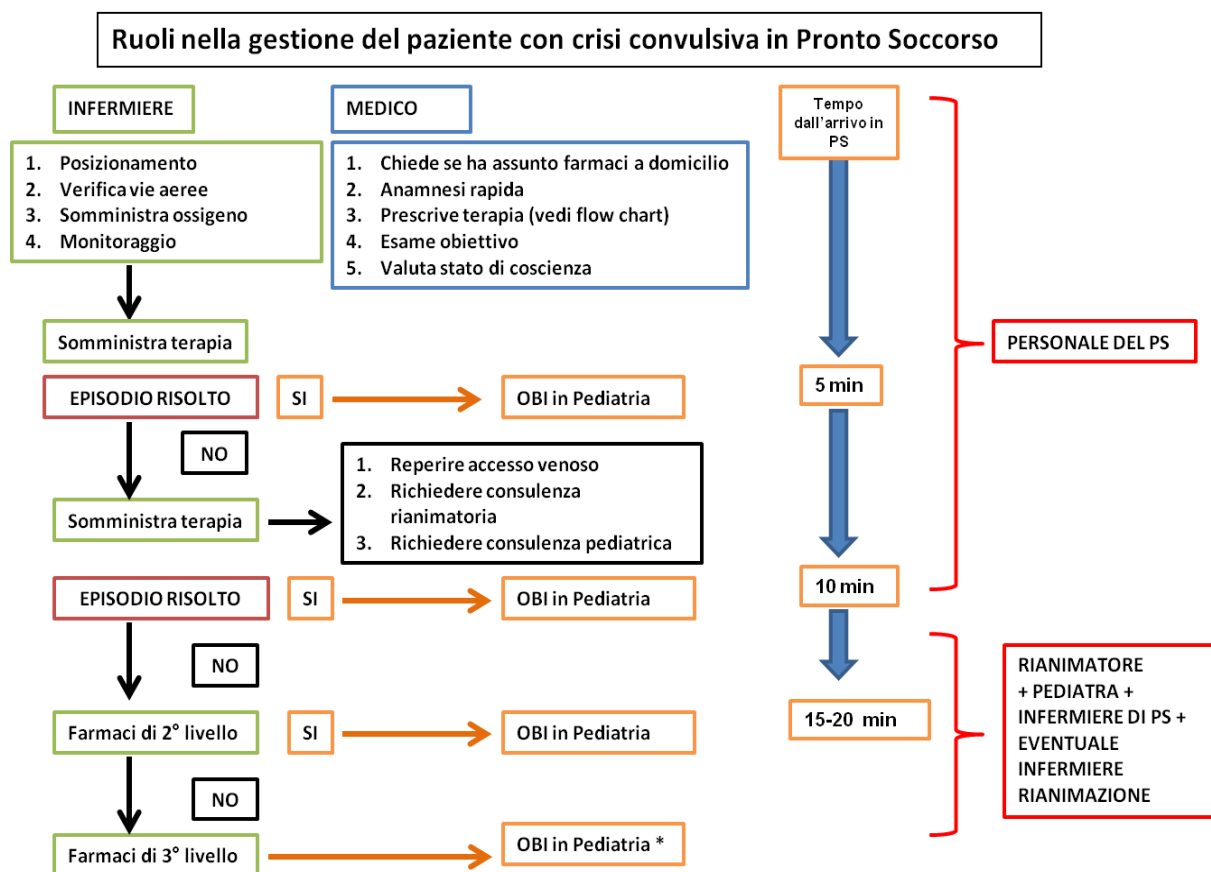
Nelle CF complesse sono raccomandate l'esecuzione di esami ematochimici per chiarire l'etiologia della febbre, l'EEG che può essere utile all'inquadramento diagnostico, così come le indagini di neuroimaging. In tutti i pazienti con sospetto di infezione del SNC l'esecuzione della puntura lombare è fortemente raccomandata. Anche in questo caso le indagini necessarie verranno stabilite e richieste dallo specialista Pediatra.

6. Gruppo di lavoro

Gruppo di Lavoro	
Pediatria-Neonatologia P.O. Guzzardi	Dott.ssa Cristina Trigilia - Dr. Fabrizio Comisi
Pediatria-Neonatologia P.O. Maggiore	Dr. Carlo Vitali
Pediatria – P.O. Giovanni Paolo II Ragusa	Dr. Salvo Rosario
Pronto Soccorso PO Guzzardi Vittoria	Dr . Carmelo Scarso
Pronto soccorso PO Maggiore Modica	Dr. Romualdo Polara
Pronto soccorso Giovanni Paolo II Ragusa	Dr. Giovanni Noto
Anestesia- Rianimazione P.O. Giovanni Paolo II Ragusa	Dr. Luigi Rabito
Anestesia-Rianimazione P.O. Guzzardi	Dr. Sebastiano Tiralongo
Anestesia-Rianimazione P.O. Maggiore	Dr. Rosario Trombadore
Radiodiagnostica	Dr. Guido Romeo

7. Allegati

ALLEGATO 1



* Dopo stabilizzazione il paziente esce dal Pronto Soccorso e viene sempre affidato al pediatra in regime di OBI;
In caso necessità di assistenza ventilatoria, questa verrà erogata presso la rianimazione. Sarà cura del Pediatra definire tempi e modalità di indagine e/o trasferimento presso centro specialistico.

Allegato 2 - Farmaci

Farmaci	Dose (e.v. io.)	Velocità di infusione	Dose massima	Inizio effetto	Durata effetto
I livello					
Midazolam	0,2 mg/Kg anche i.m. e.n. 0,5 mg/kg buccale	< 2 mg/min	5 mg/dose 10 mg/dose	1,5 – 5 min	1 – 5 ore
Diazepam	0,3 mg/Kg 0,5 mg/kg e.r.	< 2 mg/min	10 mg/dose	1 – 3 min.	5 – 15 ore
II livello					
Fenitoina	15-20 mg/Kg	in 20-30 min < 50 mg/min	1 gr.	10 – 30 min	12 – 24 ore
Fenobarbitale	15-20 mg/Kg	in 10-20 min < 100 mg/min	1 gr.	10 – 20 min	1 – 3 giorni
Midazolam in infusione continua (per crisi convulsive subentranti)		0,06 mg/kg/h (incrementi possibili ogni 5-10 minuti di 0,01 mg/Kg/h)	0,1 mg/Kg/h		
Piridossina	100 mg ev		500 mg		

III livello: principio attivo, meccanismo d'azione, posologia, effetti collaterali

MIDAZOLAM	rec GABA _A	infusione continua ev 0,2-2 mg/kg/ora	depressione respiratoria, ipotensione
TIOPIENTAL	rec GABA _A	bolo 3-5 mg/kg ev infusione da 1 mg/kg/h a salire	depressione respiratoria ipotensione bassa gittata edema polmonare epatotossicità ileo immunodepressione
KETAMINA	rec glutammato (NMDA)	bolo 1-2 mg/kg ev infusione 0,25-5 mg/kg/ora	laringospasmo aumento secrezioni
LIDOCAINA	canali sodio	bolo 2 mg/kg ev (max 100 mg) in 10 min infusione continua a 6 mg/kg/ora per 6 ore, 4 mg/kg/ora per 12 ore, 2 mg/kg/ora per 12 ore	braditrmie

Allegato 3 - Midazolam

Tabella per la somministrazione in infusione continua del Midazolam

Preparazione della flebo (1):

- nel flacone da 250 cc di soluzione fisiologica si aggiungono 2 ml di Midazolam = 10 mg
volume totale portato a 250 ml $\rightarrow 1 \text{ ml} = 0,04 \text{ mg}$
- è meglio utilizzare la pompa di infusione
- velocità della flebo in ml / ora a seconda del peso del bambino e del dosaggio utilizzato

se dose	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg	30 kg
1 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 1,5 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	15 cc / ora	22,5 cc	30 cc	37,5 cc	45 cc
2 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 3 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	30 cc	45 cc	60 cc	75 cc	90 cc
3 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 4,5 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	45 cc	67,5 cc	90 cc	112,5 cc	135 cc
4 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 6 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	60 cc	90 cc	120 cc	150 cc	180 cc

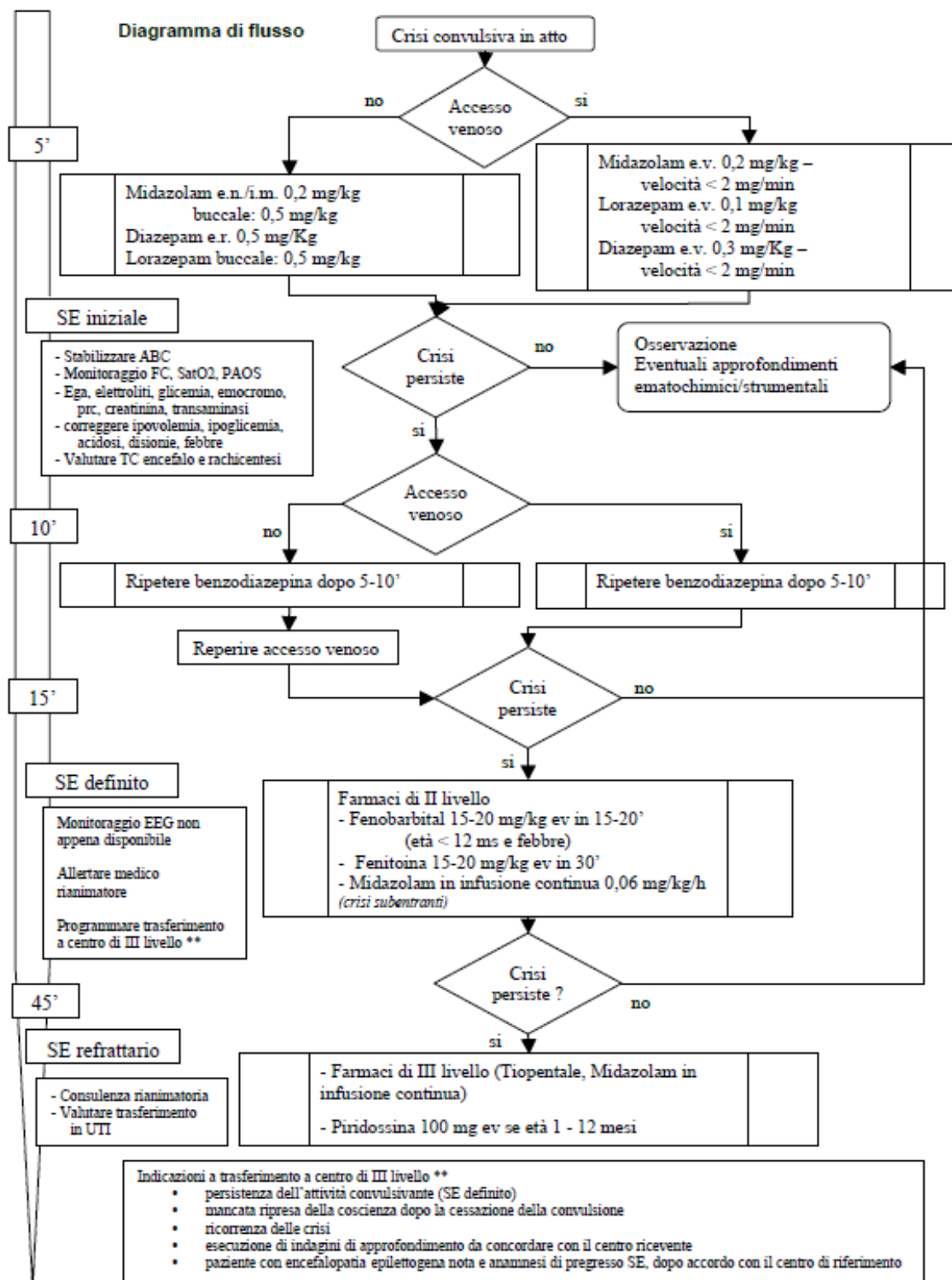
- 1 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min}$ corrisponde ad una dose di 0,06 mg /Kg/h 1 $\mu\text{gr} = 0,001 \text{ mg}$
- 2 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min}$ corrisponde ad una dose di 0,12 mg /Kg/h

Preparazione della flebo (2):

- Nel flacone da 100 cc di soluzione fisiologica e si aggiungono 2 ml di midazolam = 10 mg
volume totale portato a 100 ml $\rightarrow 1 \text{ ml} = 0,1 \text{ mg}$

se dose	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg	30 kg
1 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 0,6 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	6 cc / ora	9 cc	12 cc	15 cc	18 cc
2 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 1,2 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	12 cc	18 cc	24 cc	30 cc	36 cc
3 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 1,8 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	18 cc	27 cc	36 cc	45 cc	54 cc
4 $\mu\text{gr} / \text{kg} / \text{min} = 2,4 \text{ cc} / \text{kg} / \text{h}$	24 cc	36 cc	48 cc	60 cc	72 cc

Allegato 4 – Flow Chart Convulsioni



8. Appendice - Farmaci di III linea - posologia e indicazioni

Thiopentale sodico e.v.:

- induzione coma barbiturico: bolo di 3 mg/Kg, ripetibile dopo 2 minuti, e seguito da mantenimento (1-15 mg/Kg/h) che permetta il controllo delle crisi e/o il raggiungimento di tracciato EEG a tipo “suppression-burst” (aumenti di 1mg/Kg/h ogni 2’);
- la successiva infusione di mantenimento deve proseguire per 12-48 ore;
- in corso di infusione deve essere mantenuto monitoraggio dell’attività elettrica cerebrale continua con EEG;
- determina depressione respiratoria per cui generalmente l’induzione è attuata in paziente già intubato e ventilato; può indurre inoltre ipotensione, insufficienza cardiaca per cui è talora necessario sostenere farmacologicamente pressione e circolo;

Propofol e.v.:

- 1-5 mg/kg in bolo (ripetibili) seguiti da infusione continua fino a massimo 5 mg/kg/h;
- necessario monitoraggio EEG continuo;
- può indurre ipotensione e aritmie per cui è necessario monitoraggio continuo della frequenza e ritmo cardiaco e della pressione arteriosa per porre in atto misure farmacologiche compensative;
- può indurre “sindrome da Propofol”, se utilizzato ad alte dosi e per periodo prolungato, caratterizzata da: acidosi metabolica, rabdomiolisi, aritmie, insufficienza cardiaca, insufficienza renale epatomegalia con possibile decesso;
- problemi epatici possono essere presenti isolati (ipertrigliceridemia) o associati a problemi sistemici.

Valproato di sodio (non registrato in Italia per il trattamento dello SE):

- carico con 30-45 mg/kg (dose massima di 1,5 grammi) in infusione endovenosa in 15 minuti;
- il carico può essere seguito da una infusione continua pari a 1-2 mg/kg/ora a seconda dell’evoluzione clinica;

- il valproato di sodio ha il vantaggio di non indurre generalmente ipotensione, depressione respiratoria o eccessiva sedazione (occasionale ipotensione/depressione respiratoria durante infusione);
- tale farmaco è controindicato in caso di epatopatia, di sospetta malattia metabolica ed è comunque da evitare o da usare con estrema cautela nei bambini, specie sotto i 3 anni, se l'eziologia dello SE è sconosciuta.

Fenobarbitale e.v. ad alte dosi:

- bolo di 20mg/Kg seguito da mantenimento che permetta il raggiungimento di livello plasmatico almeno superiore a 100 mcg/mL (max posologia giornaliera 80-120 mg/Kg);
- da utilizzare in paziente intubato e ventilato dopo fallimento di farmaci di prima e seconda
- possibili effetti collaterali: ipotensione, infezioni respiratorie;
- alla sospensione possibile effetto sedativo prolungato.

Levetiracetam :

- carico con 13-70 mg/kg (dose massima di 4 grammi), in genere dose iniziale 30 mg/kg in infusione endovenosa in 15 minuti (da 5 min a 60 min) per un volume totale di infusione di 100 cc (ma somministrato anche ad alta concentrazione e basso volume: 50 mg/cc);
- tale farmaco è somministrabile anche per sondino naso-gastrico;
- in caso di efficacia la cessazione dello stato avviene in 25-30 minuti se somministrato per via endovenosa e in 1,5 giorni per sondino naso-gastrico;
- tale farmaco offre la possibilità di continuare la terapia per os, non dà significativi effetti collaterali, necessità di controllo preliminare della funzione renale;
- tale farmaco non è registrato per lo CSE in Italia.

Topiramato:

- somministrazione per sondino naso-gastrico in caso di CSE refrattario alla dose iniziale di 5-10 mg/Kg/die per due giorni seguito, se vi è risposta, da mantenimento a 5 mg/Kg/die;
- risposta possibile in 24-48 ore;
- possibili effetti collaterali: acidosi metabolica, iposudorazione, glaucoma.

Isoflurano:

- somministrato a 0.8-2 vol %, con eventuali variazioni sufficienti per mantenere un quadro EEG definito come “suppression-burst”;
- può indurre ipotensione per cui è necessario stretto monitoraggio emodinamico e terapia inotropica;
- può indurre atelettasia, ileo paralitico e trombosi venosa profonda.

Utilizzo da valutare dopo il fallimento o controindicazione dei farmaci per CSE refrattario, valutando rischi e benefici per il paziente e in presenza di personale medico esperto nell’uso di tale farmaco.

Lidocaina:

- 2 mg/kg in bolo e.v. a una velocità non superiore a 50 mg/min. Il bolo può essere ripetuto una volta se necessario e seguito da mantenimento di 2mg/Kg/h.
- può indurre ipotonia, allucinazioni e bradiaritmie.

L’uso di lidocaina è sconsigliato in età pediatrica data la scarsità di dati della letteratura in età evolutiva

Ketamina:

- possibile utilizzo per os a 1,5 mg/Kg/die per 2-5 giorni;
- possibile utilizzo e.v. a 2 µg/Kg seguito in caso di efficacia da mantenimento e.v. di max 7µg/Kg/h;
- possibile tossicità cerebellare

9. Riferimenti bibliografici

1. La gestione del bambino con convulsioni febbrili - Linea Guida della Società Italiana di Pediatria (SIP) Prospettive in Pediatria, Gennaio-Marzo 2009 • Vol. 39 • N. 153 • Pp. 73-78
LINEE GUIDA
2. Pediatric Advanced Life Support PALS. Ed. IRC/SIMEUP. Ed. Masson 2008.
3. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. Lancet 2006;368:222-9.
4. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia 1999;40:120-22. 9.
5. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2013;54 (Suppl 7):23-34.