

**GESTIONE DEL BAMBINO CON CONVULSIONI
SUBENTRANTI O STATO DI MALE EPILETTICO DAL
TERRITORIO AI PRONTO SOCCORSO PEDIATRICI
DEGLI OSPEDALI PIEMONTESI**

Approvazione contenuti del documento	
Dr. C. Arioni	
Dr. L. Besenzone	
Prof. G. Bona	
Dr. D. Bono	
Dr. A. Brach del Prever	
Dr. P. Capalbo	
Dr. M. Frigerio	
Dr. G. Galvagno	
Dr. P. Gianino	
Dr. A. Guala	
Dr. M. Lanza	
Dr. A. Marra	
Dr. M. Nangeroni	
Dr. F. Pesce	
Dr. M. Rocca	
Dr. S. Santovito	
Dr. A. Serra	
Dr. A. Urbino	
Dr. L. Vivalda	

Data di emissione: 04/01/2016

Data di scadenza: 04/01/2019

1. PREMESSA

Lo SE è un'urgenza medica e neurologica associata ad una significativa morbilità e mortalità. L'incidenza nella popolazione pediatrica è pari a 18-20 casi/100.000 casi/anno, superiore all'età adulta. In particolare l'incidenza appare più elevata nel primo anno di vita rispetto alle età successive (51/100000 bambini/anno).

Si definisce stato di male epilettico (SE) la comparsa di convulsioni di durata uguale o superiore ai 30 minuti, ovvero convulsioni intermittenti di durata superiore ai 30 minuti senza recupero dello stato di coscienza tra una crisi e l'altra. In base alla risposta al trattamento, lo SE potrà quindi essere definito iniziale (durata inferiore ai 20-30'); definito (durata compresa tra 30-60'); refrattario in caso di persistenza oltre i 60-90'.

La definizione operativa di SE correntemente più utilizzata è di una "crisi di durata superiore ai 5' o la ricorrenza di due o più crisi, tra le quali manca un recupero completo della coscienza".

Nella pratica clinica quando un bambino giunge in Pronto Soccorso con crisi in atto deve essere considerato un potenziale SE.

2. GRUPPO DI LAVORO

Nome e Cognome	Struttura di appartenenza	Ruolo
dr. Antonella Aimar	Dirigente Medico – Ospedale SS. Annunziata Savigliano – ASLCN1	Componente
dr. Paola Barone	Dirigente Medico – Ospedale Maggiore di Chieri – ASLTO5	Componente
dr. Stefania Bezzio	Dirigente Medico – Ospedale S. Croce Moncalieri – ASLTO5	Componente
dr. Claudia Bondone	Dirigente Medico – Ospedale Infantile Regina Margherita – AOU Città della Salute e della Scienza	Componente
dr. Valeria De Donno	Dirigente Medico – Ospedale S. Croce e Carle Cuneo -	Componente
dr. Marco Erbeia	Dirigente Medico – ASO Maggiore della Carità – Novara	Componente
Dr. Barbara Lauria	Dirigente Medico – Ospedale Infantile Regina Margherita – AOU Città della Salute e della Scienza	Componente
dr. Maddalena Lupica	Dirigente Medico – Ospedale degli Infermi – ASLTO3	Componente
dr. Cinzia Marciano	Dirigente Medico – Ospedale SS. Biagio e Arrigo – Alessandria	Componente
Dr. Federica Mignone	Dirigente Medico – Ospedale Cardinal Massaia Asti - ASLAT	Componente
dr. Fulvia Negro	Dirigente Medico – Ospedale Infantile Regina Margherita – AOU Città della Salute e della Scienza	Componente
dr. Manuela Pagano	Dirigente Medico – Ospedale – Ciriè	Componente
dr. Maurizio Pescarmona	Dirigente Medico – Ospedale – Ivrea	Componente
dr. Paola Pistamiglio	Dirigente Medico – Ospedale Martini – ASLTO1	Componente
Dr. Luca Roasio	Dirigente Medico – Ospedale di Pinerolo – ASLTO3	Componente
dr. Giuseppe Signorile	Dirigente Medico – Ospedale Maria Vittoria – ASLTO2	Componente



Percorso
diagnostico
terapeutico
assistenziale

Gestione del bambino con convulsioni o stato di male
epilettico nei Pronto Soccorso pediatrici degli ospedali
piemontesi



Data: 07/09/2016

Pagina 3 di 12

dr. Eleonora Tappi	Dirigente Medico – Ospedale Infantile Regina Margherita – AOU Città della Salute e della Scienza Presidente SIMEUP – Regione Piemonte	Componente
dr. Ciriaco Persichilli	Dirigente medico _ AOU Città della salute e della scienza di Torino. S.C. Emergenza territoriale 118	Componente
dr. Roberta Vittorini	Dirigente Medico – S.C.U. Neuropsichiatria Infantile - Ospedale Infantile Regina Margherita – AOU Città della Salute e della Scienza	Componente

3. SCOPO

Scopo di questo percorso è fornire al bambino con convulsioni o stato di male epilettico che accede in un qualunque pronto soccorso pediatrico piemontese un corretto e tempestivo approccio diagnostico e terapeutico, al fine di prevenire potenziali evoluzioni sfavorevoli dello SE prolungato e comorbidità iatrogene (depressione respiratoria, necessità di intubazione orotracheale), favorendo ove possibile la gestione del bambino nel presidio di accesso.

La condivisione dello stesso percorso diagnostico terapeutico tra ospedali diversi ha l'obiettivo di garantire, ove si renda necessario il trasporto del bambino a un centro di terzo livello, di lavorare in modo coordinato e secondo schemi condivisi.

4. CAMPO DI APPLICAZIONE

Tutti i bambini gestiti da Sistema 118 e/o che accedono ai Pronto soccorso pediatrici dei diversi ospedali piemontesi con crisi convulsiva in atto o in stato di male epilettico, esclusi i neonati (età < 28 giorni).

5. RESPONSABILITA'

I responsabili dell'applicazione della procedura sono i medici e gli infermieri del 118 e dei Presidi Ospedalieri rappresentati nel gruppo di lavoro, che accolgono un bambino con crisi convulsiva o in stato di male epilettico.

I Direttori delle SS.CC. interessate sono responsabili della verifica dell'applicazione della procedura, ciascuno per il proprio ambito di competenza.

6. DEFINIZIONI ED ACRONIMI

Abbreviazione	Descrizione
SE	Stato di male epilettico
LG	Linee guida
e.v.	Via endovenosa
e.n.	Via endonasale
i.m.	Via intramuscolare
i.o.	Via intraossea
e.r.	Via endoretale
fl	Fiale
EEG	Elettroencefalogramma
SNC	Sistema nervoso centrale
EGA	Emogasanalisi
PCR	Proteina C reattiva
NPI	Neuropsichiatria infantile
UTI	Unità di Terapia Intensiva

Abbreviazione	Descrizione
SS.CC.	Strutture Complesse
FC	Frequenza cardiaca
satO2	Saturazione transcutanea di ossigeno
PAO	Pressione arteriosa omerale
MDZ	Midazolam

7. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

- 1) **Linee guida di riferimento sono le LG LICE 2011** (Capovilla G, Vecchi M, Beccaria F, Sartori S, Minicucci F e Vigeveno F. Trattamento dello stato epilettico convulsivo nel bambino. Raccomandazioni della lega italiana contro l'epilessia. 2011).

Sono state utilizzate inoltre le seguenti fonti bibliografiche:

- Vecchi M, Sartori S, Boniver C. trattamento dello stato di male epilettico in età pediatrica: revisione della letteratura e proposta di Linee Guida. Prospettive in Pediatria 2009(39); 94-100
- Palmieri A, Buratti S, Striano P et al. Lo stato di male in Pediatria d'Urgenza. Percorsi interdisciplinari. Rivista di emergenza-urgenza pediatrica, 2014
- Lee J, Huh L, Korn P, Farrell K. Guideline for the management of convulsive status epilepticus in infants and children. BC medical Journal, 53 (6), 2011
- NICE guidelines CG137. Protocols for treating convulsive status epilepticus in adults and children, Jan 2012
- Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dell'epilessia, ARESS Regione Piemonte, 2010

8. GENERALITA'

In pediatria la frequenza delle varie eziologie di SE è diversa in rapporto all'età del bambino (Tabella.1). 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 (SNC) 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.

Tabella 1. Eziologia dello Stato di Male Epilettico in rapporto all'età del bambino

Neonato (primo mese di vita)	Prima infanzia (fino a 6 anni)	Infanzia e adolescenza
Lesioni da parto Disordini metabolici Infezioni (meningite) Anomalie congenite Malattie metaboliche	Convulsioni febbrili Pregresse lesioni da parto Infezioni /Traumi Disturbi metabolici/Avvelenamenti Sindromi neurocutanee Cerebropatie degenerative Tumori Forme idiopatiche	Epilessia sotto-trattata Pregresse lesioni da parto Traumi Infezioni Cerebropatie degenerative Tumori Avvelenamenti Forme idiopatiche

Farmaci antiepilettici

La terapia farmacologica consiste nella pronta somministrazione di anticomiziali. L'obiettivo è raggiungere livelli terapeutici efficaci nel minor tempo possibile.

I farmaci più comunemente utilizzati sono le benzodiazepine, la fenitoina ed i barbiturici (Tabella 2).

In prima battuta (SE iniziale) si utilizzano le benzodiazepine, preferendo, se disponibile, la via endovenosa. È raccomandato non somministrare più di due dosi consecutive di benzodiazepine (comprese le dosi eventualmente somministrate in fase preospedaliera) per evitare la depressione respiratoria del paziente e per la ridotta efficacia delle somministrazioni successive e per l'effetto di redistribuzione ai tessuti con conseguente accumulo e rischio di incremento improvviso e persistente dei livelli plasmatici che può condurre al collasso cardiocircolatorio.

Nello SE definito è indispensabile il reperimento di un accesso venoso, o in alternativa intraosseo. Farmaci di secondo livello sono la fenitoina e il fenobarbital, usati in successione (in questo caso la fenitoina precede il fenobarbital) o in alternativa, a seconda dei diversi protocolli terapeutici e tenendo conto dell'esperienza e consuetudine del medico nell'impiego dei due farmaci, nonché della capacità di gestirne i relativi effetti collaterali. Non esistono studi comparativi tra i due farmaci in età pediatrica. Ad eccezione del neonato, spesso la fenitoina è preferita per la scarsa sedazione e il minor rischio di depressione cardiorespiratoria rispetto al fenobarbital. Il fenobarbital si è invece rivelato particolarmente efficace nel caso di SE febbrile in bambini di età inferiore all'anno. È riportato occasionalmente l'utilizzo intramuscolare del fenobarbital in assenza di accesso venoso. Il gruppo di lavoro riporta all'unanimità una maggiore esperienza personale all'utilizzo del fenobarbital rispetto alla fenitoina.

Un'altra opzione terapeutica è il valproato, utilizzato come farmaco di secondo livello in alcuni protocolli o di terzo livello secondo altri autori. Il valproato presenta rari effetti collaterali (ipotensione, trombocitopenia, vertigine), ma per il rischio di encefalopatia in pazienti con patologia metabolica misconosciuta, il suo utilizzo è sconsigliato in pazienti di età inferiore ai 3 anni e con SE di eziologia ignota.

Alcune evidenze supportano l'uso del levetiracetam come farmaco di secondo livello, che risulta off-label per questo tipo di indicazione.

Allo stato attuale le linee guida sul trattamento dello stato epilettico non includono il midazolam (MDZ) in infusione continua tra le terapie di II livello così come non esistono in letteratura studi clinici che ne valutino la sua efficacia. Tuttavia a dosaggi subanestetici (< 0,1- 0,2 mg/Kg/h) dopo un iniziale bolo a 0,1-0,2 mg/Kg, tale modalità di somministrazione viene sempre più utilizzata nella pratica clinica in questo step di trattamento con buoni risultati e bassa morbilità. I vantaggi del MDZ sono infatti il rapido inizio d'azione, la breve emivita e una più bassa incidenza di depressione cardiovascolare. Nell'esperienza del gruppo di lavoro l'utilizzo del MDZ in infusione continua trova indicazione nei bambini che presentano crisi convulsive subentranti, che cessano dopo il bolo di MDZ per poi ripresentarsi al terminare della sua azione. In tale situazione è supponibile che il MDZ in infusione continua possa efficacemente controllare le crisi.

Farmaci di terzo livello (fase dello SE refrattario) sono in prima battuta il thiopentale sodico e il midazolam utilizzato in infusione continua. Il loro utilizzo va considerato dopo il fallimento dei farmaci di primo e secondo livello, trascorsi almeno 30' dall'inizio del trattamento parenterale. Altre opzioni terapeutiche sono il fenobarbital ad alte dosi, il levetiracetam, il topiramato, la ketamina, l'isoflurano e la lidocaina.

Nello stato refrattario sono inoltre possibili anche trial con ACTH o IgG vena, anche a cicli ripetibili.

9. MODALITA' OPERATIVE DI GESTIONE DEL PAZIENTE CON CONVULSIONE O IN STATO DI MALE EPILETTICO

9.1.1 Accettazione

A qualsiasi paziente con crisi convulsiva in atto che giunga in Pronto Soccorso viene assegnato codice di triage rosso.

Il bambino viene condotto contestualmente in sala visita/ sala di rianimazione al fine di garantire l'immediata valutazione e poter procedere al trattamento il prima possibile.

La chiamata al 118 per crisi convulsiva viene codificata con codice rosso e viene inviata ambulanza medicalizzata, in alternativa il primo mezzo disponibile, seguito dal mezzo medicalizzato.

9.1.2 Trattamento

Obiettivi del trattamento sono :

- Assicurare una adeguata ossigenazione cerebrale ed una buona funzione cardiorespiratoria
- Interrompere l'attività convulsivante, sia dal punto di vista clinico che elettrico, il più presto possibile
- Identificare e correggere i fattori precipitanti l'attività convulsivante (es. ipoglicemia, diselettrolitemia, bassi livelli di farmaci anticonvulsivanti, infezioni, febbre)
- Identificare e trattare le cause sottostanti lo SE

▪ Stabilizzare il paziente

- Assicurare la pervietà delle vie aeree
 - porre la testa del bambino in posizione neutra
 - aspirare eventuali secrezioni
 - in assenza di trauma porre il bambino in decubito laterale sinistro
 - in caso di trauma immobilizzare la colonna cervicale
 - se necessario posizionare cannula orofaringea
- Ossigenazione
 - Somministrare ossigeno puro con maschera faciale
 - Se necessario ventilazione in maschera
 - Considerare la necessità di intubazione endotracheale
- Monitorizzare i parametri vitali (FC, SatO2, PAO)
- Stabilire un accesso vascolare (venoso periferico o intraosseo)
- Eseguire non appena disponibile accesso vascolare :
 - EGA : correggere grave acidosi
 - Elettroliti : correggere disionie ,
 - Glicemia (anche da destrostix): se ipoglicemia correggere
 - Emocromo, PCR, urea, creatinina, enzimi epatici, ammonio,
 - Screening tossicologico su urine ed eventuale alcolemia
 - Dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici nei bambini in trattamento anticomiziale.
- Rilevare temperatura corporea : se febbre somministrare antipiretico

• Terapia anticomiziale

- Terapia di 1° livello : somministrare benzodiazepine non prima di 2 minuti dall'inizio della crisi ed entro i 5 minuti:

Se disponibile accesso venoso somministrare uno dei seguenti (vedi tabella 2) :

- Midazolam
- se disponibile Lorazepam
- Diazepam

In assenza di accesso vascolare somministrare benzodiazepine per altra via (vedi tabella 2).

Dopo 5 – 10 minuti al persistere dell'attività convulsivante ripetere benzodiazepina per via endovenosa se disponibile accesso; in assenza di accesso venoso somministrare benzodiazepine per altra via (vedi sopra)

Non ritardare la somministrazione di benzodiazepine in assenza di accesso vascolare.

Non somministrare in totale più di 2 dosi di benzodiazepine, tenuto conto di quanto somministrato eventualmente in fase pre-ospedaliera e della congruità delle somministrazioni.

- Terapia di 2° livello : dopo 5 minuti al persistere della convulsione somministrare uno dei seguenti (vedi tabella 2) :
 - Fenobarbital
 - Fenitoina
 - Midazolam in infusione continua (in caso di CC subentranti)

Nel bambino di età compresa tra 1 e 12 mesi somministrare al persistere della crisi piridossina 100 mg e.v. o piridossalfosfato.

Nei casi di pazienti epilettici va proseguita la terapia antiepilettica di mantenimento anche attraverso il sondino naso-gastrico.

- **Monitoraggio EEG.** Nello SE definito o, nel dubbio che possa essersi instaurato uno SE elettrico, va iniziato il monitoraggio EEG non appena disponibile.
- **Neuroimaging** L'esecuzione della TC encefalo va valutata in urgenza in relazione alla clinica del paziente e alla storia anamnestica
- **Puntura lombare:** 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.
- **Trasporto presso centro di terzo livello (riferimenti telefonici in figura 1)**

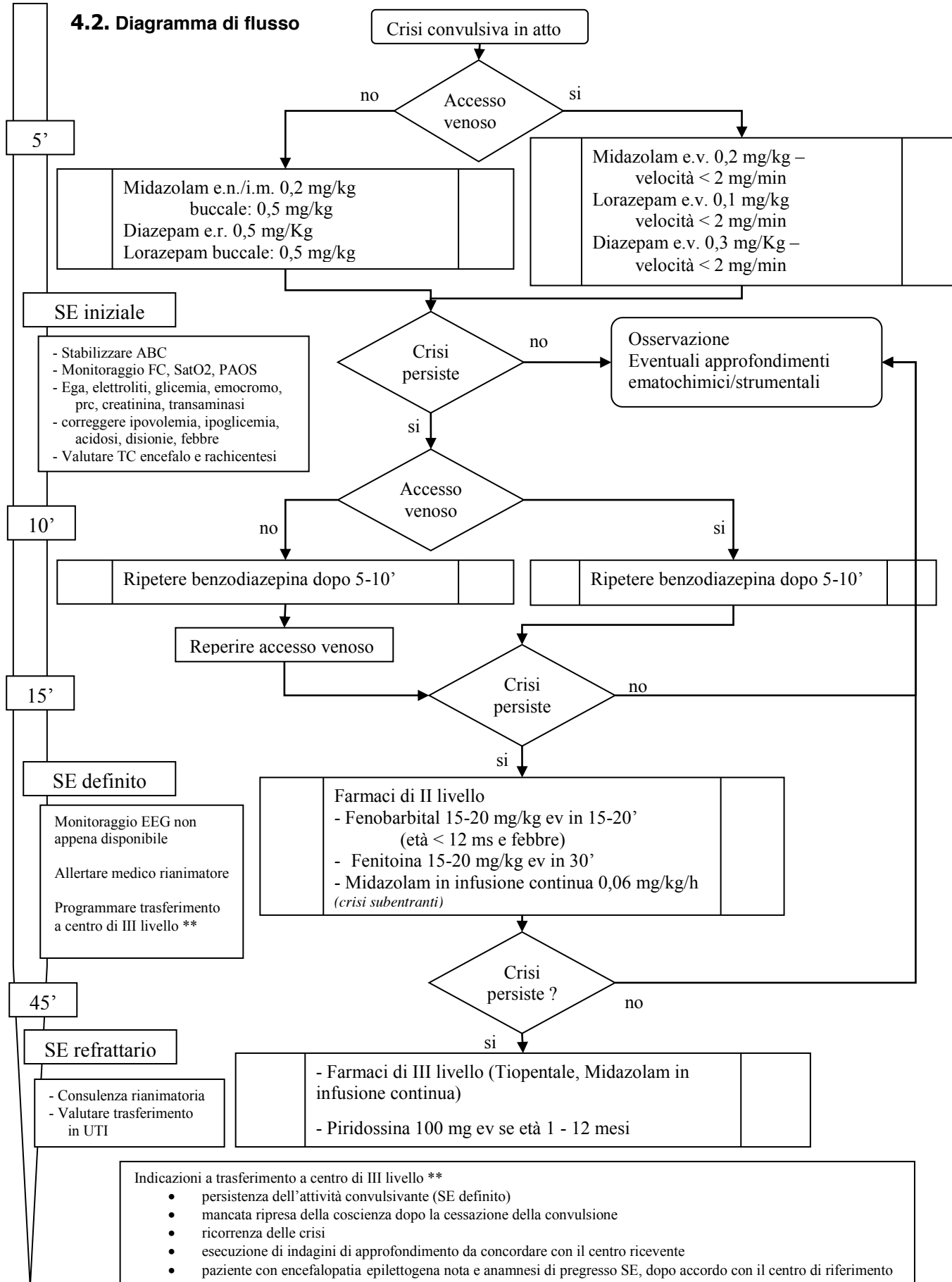
Indicazioni al trasporto presso centro di terzo livello in urgenza sono :

- 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

Tabella 2. Farmaci antiepilettici di più comune utilizzo

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
Lorazepam	0,1 mg/Kg 0,5 mg/Kg buccale	< 2 mg/min	4 mg/dose	2 – 3 min	24 – 48 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		

4.2. Diagramma di flusso





Percorso
diagnostico
terapeutico
assistenziale

Gestione del bambino con convulsioni o stato di male
epilettico nei Pronto Soccorso pediatrici degli ospedali
piemontesi



Data: 07/09/2016

Pagina 10 di 12

10. CRITICITA'

Situazioni sovente di minore gravità clinica, ma di difficile gestione sono rappresentate dall'insorgenza di crisi convulsive ripetute con recupero della coscienza tra un episodio critico e il successivo, nelle quali però il reiterarsi delle crisi pone dubbi diagnostici di difficile soluzione nei presidi periferici, dove la disponibilità di refertazione dell'EEG è limitata alle ore diurne e ai giorni feriali. Per tale motivo questi bambini vengono frequentemente trasferiti presso un Centro di riferimento, non per necessità assistenziali, ma esclusivamente per la possibilità di eseguire l'EEG e la valutazione NPI, con dispendio di risorse sanitarie e procurando disagio e allarme per la famiglia e il bambino.

D'altro canto l'esecuzione precoce dell'EEG nel paziente pediatrico risulta indicata anche in caso di crisi convulsive febbrili complesse nel PDTA dell'epilessia elaborato dall'ARESS per la Regione Piemonte.

Sul territorio piemontese risultano attualmente presenti due strutture con servizio NPI reperibile h. 24 (OIRM e Alessandria) e tre strutture con disponibilità a eseguire l'EEG h. 24 (Cuneo, Novara, Savigliano) anche grazie alla collaborazione con i Servizi di neurologia dell'adulto.

Il gruppo di lavoro pertanto ritiene fortemente indicata una maggiore disponibilità di esecuzione e refertazione dell'EEG nel paziente pediatrico che accede presso i Pronto soccorso pediatrici di I livello, proponendo di incrementare i percorsi di collaborazione con i servizi dell'adulto per l'esecuzione dell'EEG e sfruttare per la refertazione metodologie telematiche, così come già in uso per altri esami.

Figura 1. Disponibilità di esecuzione e refertazione di EEG in urgenza sul paziente pediatrico nel territorio piemontese



Centri di terzo livello :

- OIRM tel. 011 3135059 – 5063 – 5064 (PS)
011 3135812 (Neuropsichiatra di guardia) – 5242 (Reparto NPI)
- Alessandria tel. 0131 207224 (PS)
0131 206111 (Centralino)

11. ALLEGATI

11.1 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 (1 ml = 0,04 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 (1ml = 0,1 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