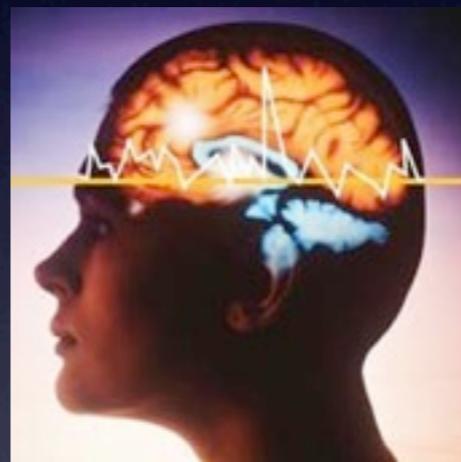


**STATO DI MALE EPILETTICO:  
DAL PRONTO SOCCORSO ALLA TERAPIA INTENSIVA**



**Pietro Tuo**

**Dipartimento Alta Intensita` di Cure e Percorso Nascita  
UOC Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica**

**IRCCS Istituto Giannina Gaslini - Genova**

## **CRISI EPILETTICA**

improvviso disturbo del movimento, del comportamento o della percezione sensitivo-sensoriale, associato o meno a compromissione della coscienza, conseguenti ad una ipersincronizzazione neuronale parossistica.

## **CRISI EPILETTICA**

improvviso disturbo del movimento, del comportamento o della percezione sensitivo-sensoriale, associato o meno a compromissione della coscienza, conseguenti ad una ipersincronizzazione neuronale parossistica.

## **STATO DI MALE EPILETTICO (SE)**

persistenza di convulsioni o ricorrenza di crisi convulsive senza recupero nel periodo intercritico di un normale stato di coscienza.

## **CRISI EPILETTICA**

improvviso disturbo del movimento, del comportamento o della percezione sensitivo-sensoriale, associato o meno a compromissione della coscienza, conseguenti ad una ipersincronizzazione neuronale parossistica.

## **STATO DI MALE EPILETTICO (SE)**

persistenza di convulsioni o ricorrenza di crisi convulsive senza recupero nel periodo intercritico di un normale stato di coscienza.

“Uno stato di male epilettico è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettica continua” (Linee Guida LICE, 2008).

## **CRISI EPILETTICA**

improvviso disturbo del movimento, del comportamento o della percezione sensitivo-sensoriale, associato o meno a compromissione della coscienza, conseguenti ad una ipersincronizzazione neuronale parossistica.

## **STATO DI MALE EPILETTICO (SE)**

persistenza di convulsioni o ricorrenza di crisi convulsive senza recupero nel periodo intercritico di un normale stato di coscienza.

“Uno stato di male epilettico è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettica continua” (Linee Guida LICE, 2008).

**INCIDENZA:** 10-20 casi per 100.000 bambini per anno

**MORTALITA':** 3-5% e 8-32% in bambini ricoverati in terapia intensiva

Sahin M, et al. *Epilepsia* 2001

Chin RF, et al. *Lancet* 2006

# Principali obiettivi del trattamento di terzo livello

1. mantenimento delle funzioni vitali
2. prevenzione e trattamento delle complicanze sistemiche
3. rapida risoluzione dell'attività convulsiva
4. riduzione della morbidità da AEDs (Anti Epileptic Drugs)
5. valutazione e trattamento delle cause



# Emergenza medica → Stabilizzazione

- funzione cardiorespiratoria - ABC
- accesso venoso sicuro
- esami di laboratorio
- correzione e prevenzione alterazioni metaboliche (idratazione, elettroliti, glucosio, lattato)

# Stabilizzazione

## ☑ A - airway



- protezione delle vie aeree (cannula orofaringea)  
(non forzare introduzione di presidi come cannula, palette, oggetti metallici;  
rischio di danno grave al cavo orale)
- ossigenazione (100%) con cannula nasale o non-rebreathing mask
- se necessario intubazione



# Stabilizzazione

✓ B - breathing



\*Supporto della ventilazione

Se la ventilazione e' inadeguata sono indicate l'intubazione e la ventilazione meccanica.

Mancata risposta a terapia medica



intubazione preventiva

Non attendere l'insorgenza di complicanze sistemiche (cianosi, acidosi severa, instabilita` emodinamica).

# Stabilizzazione

## ☑ B - breathing

elevato rischio aspirazione → intubazione in sequenza rapida

\*pressione cricoidea

\*blocco neuromuscolare:

- short acting (se necessaria valutazione clinica delle convulsioni)

- long acting (se patologia multisistemica complessa)

\*ossigenazione (100%) per prevenire ipossia e come trattamento di convulsioni secondarie a ipossigenazione corticale. Successivamente definire ossigenoterapia valutando PaO<sub>2</sub>.

# Stabilizzazione

## C - circulation

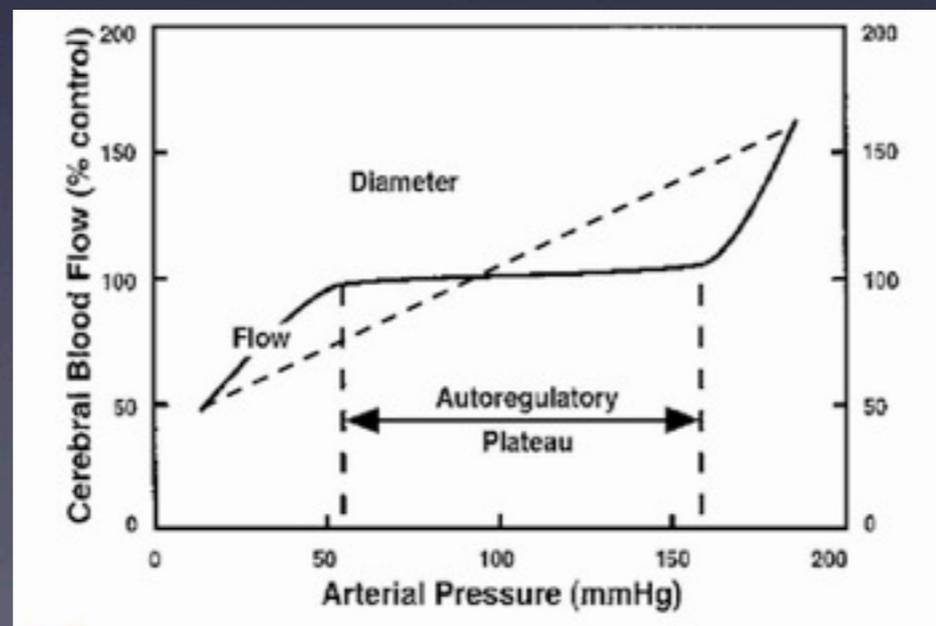
- \* onset: catecolamine → aumento PAS (>200 mmHg) e PVC
- \* >30 min: valori PA normali o subnormali
- \* attività convulsiva prolungata: ipotensione aggravata da insufficienza respiratoria ed effetto di AED (ipotensione, depressione attività cardiaca)

# Stabilizzazione

✓ C - circulation

Stato di male → perdita dell'autoregolazione cerebrale

Flusso ematico cerebrale dipende direttamente dalla pressione di perfusione



# Stabilizzazione

## ☑ C - circulation

Prevenzione dell'ipotensione

- supporto ventilatorio
- monitoraggio infusione e livelli AED
- agenti inotropi (dopamina 5-20 mcg/kg/min)

L'ipotensione persistente e resistente alla terapia di supporto e' associata a prognosi sfavorevole.

# Stabilizzazione

## ✓ Accesso vascolare



Accesso venoso centrale (per fluidi e terapia)

AEDs : rischio trombosi e flebiti gravi al sito di infusione

Accesso arterioso (per monitoraggio PA)

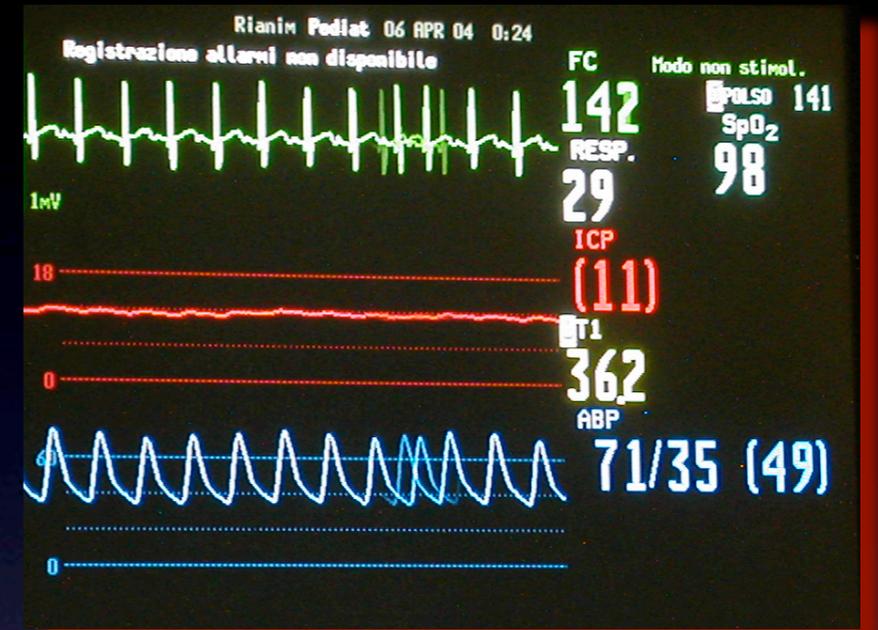
NO per infusione AEDs: rischio spasmo arterioso e necrosi tissutale

Se necessario considerare la via intraossea per la somministrazione di AEDs, inotropi e fluidi.

Modalità alternative: rettale (diazepam, valproato, tiopentale), sublinguale/transmucosa (midazolam).

La via intramuscolare non è ottimale perché l'assorbimento è variabile.

# Monitoraggio



Clinico (funzione motoria, sensoriale, pupille)

Segni vitali (PA, FC, ECG, SatO2, Temperatura)

Monitoraggio avanzato (CVP, pressione arteriosa invasiva, capnografia, Swan-Ganz)

# Esami urgenti



EGA

emocromo

livelli plasmatici di AEDs

esami tossicologici

glicemia

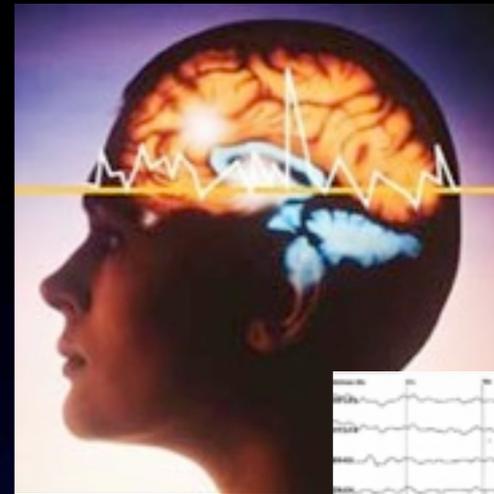
funzionalità epatica e renale

elettroliti, Ca, Mg

colture

Conservare campione di sangue per eventuali esami successivi

# Monitoraggio EEG



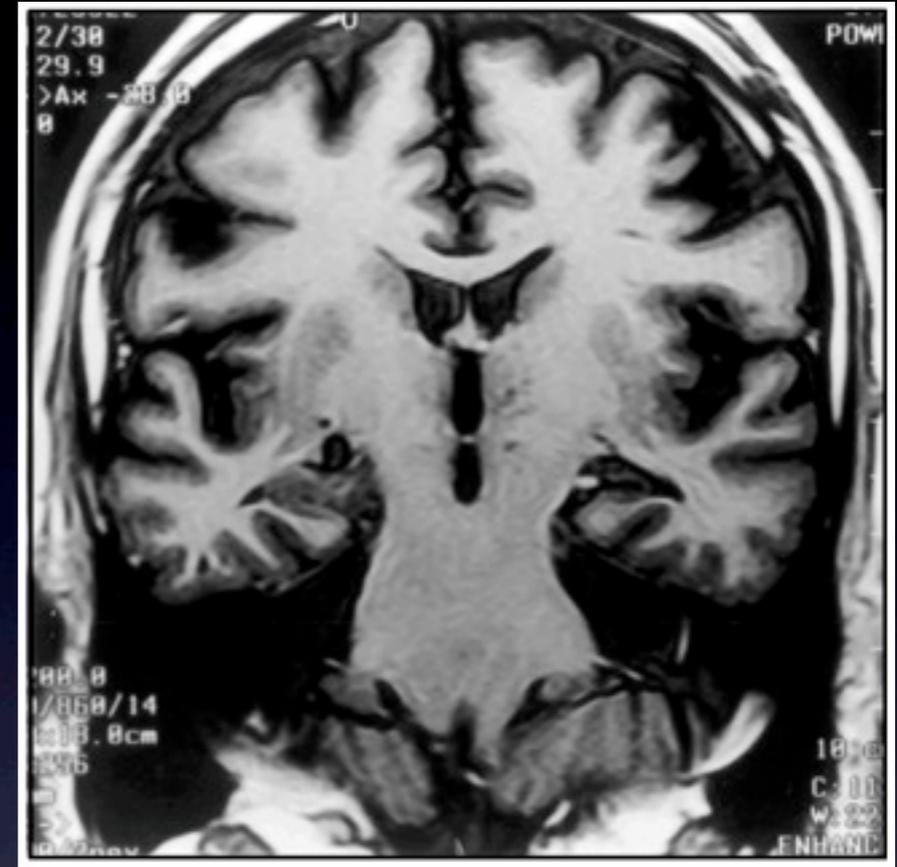
## Vantaggi:

- indicazioni diagnostiche
- monitoraggio trattamento in corso con farmaci anestetici

## Svantaggi:

- interpretazione in continuo
- quantita` di dati

# Neuroimaging



Indicato se:

- etiologia non identificata con anamnesi ed esami di laboratorio
- anomalie focali all'esame obiettivo

# TRATTAMENTO

## complicanze indotte da stato epilettico

Gli effetti sistemici delle convulsioni prolungate contribuiscono in modo significativo alla morbilità e morbidità dello SE.

Il riconoscimento precoce, l'intervento adeguato e la prevenzione delle complicanze sono imperativi DURANTE il trattamento dello SE.

# TRATTAMENTO

## complicanze indotte da stato epilettico

- ❑ ipossia e acidosi respiratoria
- ❑ acidosi metabolica
- ❑ ipoglicemia
- ❑ ipertensione polmonare, edema polmonare
- ❑ ipertermia
- ❑ CID
- ❑ insufficienza renale
- ❑ squilibri idroelettrolitici
- ❑ edema cerebrale

## DURATA ATTIVITA' CONVULSIVA

- ➔ efficacia trattamento
- ➔ morbidita'
- ➔ mortalita'

“Patients with seizures lasting more than 10 minutes should be treated.”  
Working Group on Status Epilepticus of the Epilepsy Foundation of America

### STATUS EPILEPTICUS: FASI



Modificato da: Wheless JW. Treatment of refractory convulsive status epilepticus in children: other therapies. Sem Ped Neurol 2010;17:190-194

- Epilepsia. 2011 Oct;52 Suppl 8:53-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03238.x.

## **Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation.**

Shorvon S.

### **Source**

UCL Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London, United Kingdom.  
[s.shorvon@ion.ucl.ac.uk](mailto:s.shorvon@ion.ucl.ac.uk)

### **Abstract**

Super-refractory status epilepticus (SE) is a stage of refractory SE characterized by unresponsiveness to initial anesthetic therapy. It is a new concept that has been the focus of recent basic and therapeutic work, and is defined as **"SE that continues or recurs 24 hours or more after the onset of anesthesia, including those cases in which SE recurs on the reduction or withdrawal of anesthesia."** It is encountered typically, but not exclusively, in two quite distinctive clinical situations: (1) in patients with severe acute brain injury, and (2) in patients with no history of epilepsy in whom status epilepticus develops out of the blue with no overt cause. There are a variety of treatments used, almost entirely based on open observational studies or case reports. Therapy includes anesthesia, antiepileptic drug therapy, hypothermia and ICU therapy, other medical, immunological, and physical therapies. In this review, the range of possible therapies is outlined and an approach to therapy is discussed.

*First London Colloquium on Status Epilepticus*

**‘All units should have a written protocol.**

**[...] the protocol should be staged with a **clear structured time frame.**’**

(Shorvon S, et al. *Epilepsia* 2008)

*First London Colloquium on Status Epilepticus*

**‘All units should have a written protocol.**

**[...] the protocol should be staged with a **clear structured time frame.**’**

(Shorvon S, et al. *Epilepsia* 2008)

**Istituto G. Gaslini**

**Protocollo Interdipartimentale**

U.O. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

U.O. Neuropsichiatria Infantile

U.O. Pronto Soccorso Medico e Medicina d’Urgenza

*First London Colloquium on Status Epilepticus*

**‘All units should have a written protocol.**

**[...] the protocol should be staged with a clear structured time frame.’**

(Shorvon S, et al. *Epilepsia* 2008)

**Istituto G. Gaslini**

**Protocollo Interdipartimentale**

U.O. Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica

U.O. Neuropsichiatria Infantile

U.O. Pronto Soccorso Medico e Medicina d’Urgenza

- ➔ revisione letteratura
- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilita` clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## ➔ revisione letteratura

- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

- epidemiologia
- valutazione diagnostica
- trattamento dello stato di male epilettico:

neurobiologia farmaci antiepilettici, studi di farmacocinetica, meta analisi, trials randomizzati, studi di coorte, case reports e protocolli di trattamento istituzionali

## ➔ **revisione letteratura**

- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

- epidemiologia
- valutazione diagnostica
- trattamento dello stato di male epilettico:

neurobiologia farmaci antiepilettici, studi di farmacocinetica, meta analisi, trials randomizzati, studi di coorte, case reports e protocolli di trattamento istituzionali

### **COCHRANE 2010**

#### **Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children (Review)**

Appleton R, Macleod S, Martland T

Randomized and quasi randomized controlled trial comparing any anticonvulsant drugs used for the treatment of acute tonic clonic convulsion including convulsive status epilepticus in children

4 trials - 383 patients

- 1) iv lorazepam vs iv diazepam (Appleton 1995)
- 2) buccal midazolam vs rectal diazepam (McIntyre 2005)
- 3) intranasal midazolam vs iv diazepam (Lahat 2000)
- 4) in lorazepam vs im paraldehyde (Ahmad 2006)

- revisione letteratura
- **elaborazione protocollo**
- **studio applicabilita` clinica**
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

- revisione letteratura
- **elaborazione protocollo**
- **studio applicabilita` clinica**
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## MODELLO

- revisione letteratura
- **elaborazione protocollo**
- **studio applicabilita` clinica**
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## **MODELLO**

**(Abend 2008 - Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania).**

- ➔ revisione letteratura
- ➔ **elaborazione protocollo**
- ➔ **studio applicabilita` clinica**
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## **MODELLO**

**(Abend 2008 - Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania).**

-rapida somministrazione e penetrazione del sistema nervoso centrale senza effetti collaterali sistemici prolungati;

- ➔ revisione letteratura
- ➔ **elaborazione protocollo**
- ➔ **studio applicabilita` clinica**
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## **MODELLO**

**(Abend 2008 - Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania).**

- rapida somministrazione e penetrazione del sistema nervoso centrale senza effetti collaterali sistemici prolungati;
- scelta di farmaci con un basso rischio di depressione respiratoria e instabilita` emodinamica nelle prime fasi del trattamento;

- ➔ revisione letteratura
- ➔ **elaborazione protocollo**
- ➔ **studio applicabilita` clinica**
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## **MODELLO**

**(Abend 2008 - Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania).**

- rapida somministrazione e penetrazione del sistema nervoso centrale senza effetti collaterali sistemici prolungati;
- scelta di farmaci con un basso rischio di depressione respiratoria e instabilita` emodinamica nelle prime fasi del trattamento;
- uso di farmaci con differenti meccanismi di azione nelle fasi successive dello stato epilettico.

- ➔ revisione letteratura
- ➔ **elaborazione protocollo**
- ➔ **studio applicabilita` clinica**
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## **MODELLO**

**(Abend 2008 - Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania).**

- rapida somministrazione e penetrazione del sistema nervoso centrale senza effetti collaterali sistemici prolungati;
- scelta di farmaci con un basso rischio di depressione respiratoria e instabilita` emodinamica nelle prime fasi del trattamento;
- uso di farmaci con differenti meccanismi di azione nelle fasi successive dello stato epilettico.

Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38:377-390

- ➔ revisione letteratura
- ➔ **elaborazione protocollo**
- ➔ **studio applicabilita` clinica**
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

## MODELLO

**(Abend 2008 - Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania).**

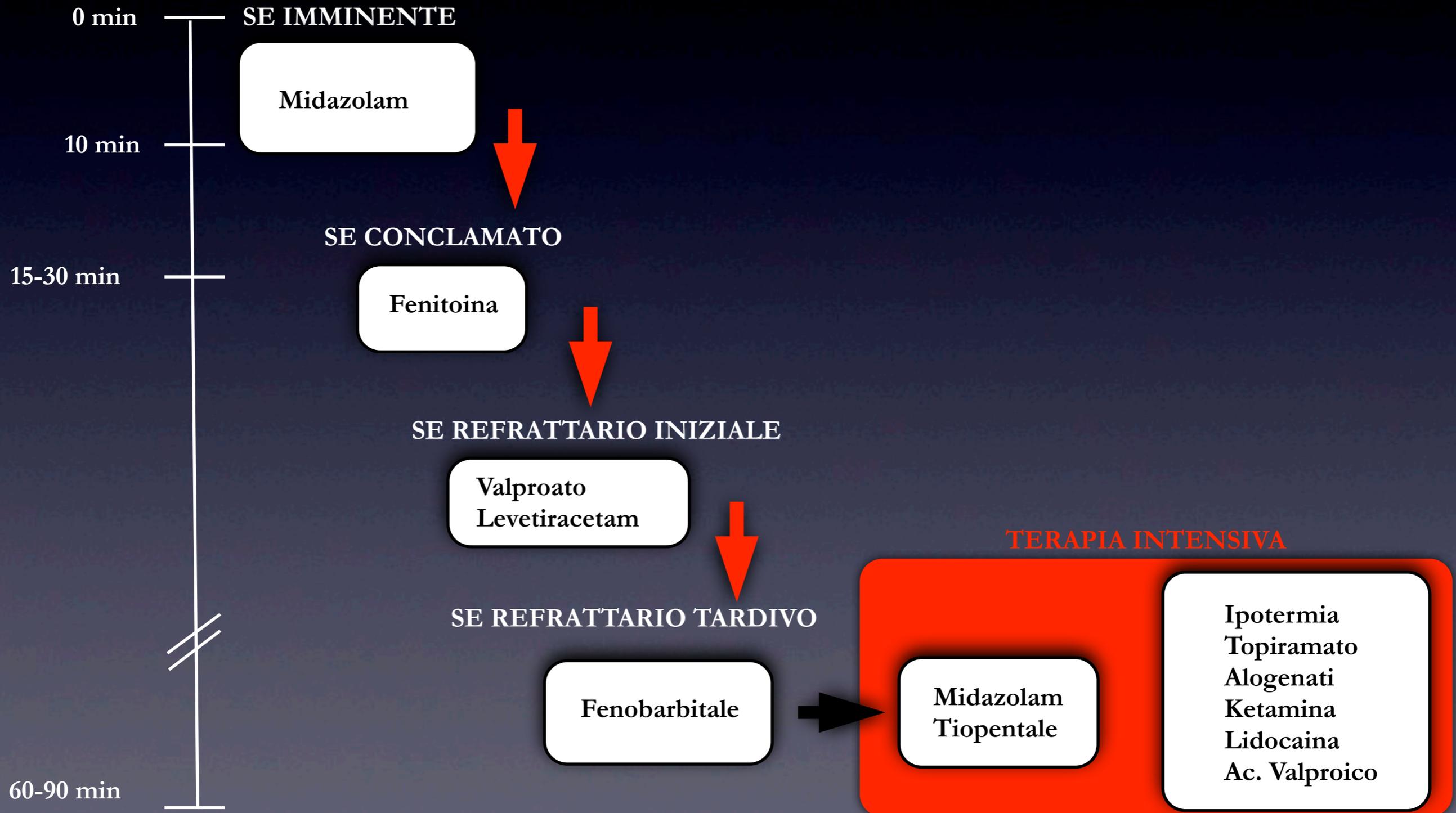
- rapida somministrazione e penetrazione del sistema nervoso centrale senza effetti collaterali sistemici prolungati;
- scelta di farmaci con un basso rischio di depressione respiratoria e instabilita` emodinamica nelle prime fasi del trattamento;
- uso di farmaci con differenti meccanismi di azione nelle fasi successive dello stato epilettico.

Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38:377-390

### Applicabilita' clinica

- disponibilita` in Italia dei farmaci proposti
- evidenze cliniche di efficacia e sicurezza
- pratica clinica corrente degli specialisti dell'Istituto G. Gaslini.

# Trattamento farmacologico



- revisione letteratura
- elaborazione protocollo
- studio applicabilità clinica
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

- revisione letteratura
- elaborazione protocollo
- studio applicabilità clinica
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

- revisione letteratura
- elaborazione protocollo
- studio applicabilità clinica
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

- revisione letteratura
- elaborazione protocollo
- studio applicabilità clinica
- periodo osservazione - analisi della casistica
- rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

**I principali problemi evidenziati sono stati:**

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

- ➔ revisione letteratura
- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

**I principali problemi evidenziati sono stati:**

- ritardo nel timing della valutazione diagnostica (EEG e neuroimaging);

- ➔ revisione letteratura
- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

**I principali problemi evidenziati sono stati:**

- ritardo nel timing della valutazione diagnostica (EEG e neuroimaging);
- multiple dosi benzodiazepine e tempi prolungati prima della somministrazione di farmaci di secondo livello e di farmaci in infusione continua;

- ➔ revisione letteratura
- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

**I principali problemi evidenziati sono stati:**

- ritardo nel timing della valutazione diagnostica (EEG e neuroimaging);
- multiple dosi benzodiazepine e tempi prolungati prima della somministrazione di farmaci di secondo livello e di farmaci in infusione continua;
- trattamento farmacologico discontinuo (reperti clinici, esperienza del medico e non reperti EEG);

- ➔ revisione letteratura
- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

**I principali problemi evidenziati sono stati:**

- ritardo nel timing della valutazione diagnostica (EEG e neuroimaging);
- multiple dosi benzodiazepine e tempi prolungati prima della somministrazione di farmaci di secondo livello e di farmaci in infusione continua;
- trattamento farmacologico discontinuo (reperti clinici, esperienza del medico e non reperti EEG);
- dosaggio (neonati-lattanti) e interazioni (complicanze);

- ➔ revisione letteratura
- ➔ elaborazione protocollo
- ➔ studio applicabilità clinica
- ➔ periodo osservazione - analisi della casistica
- ➔ rielaborazione e aggiornamento del protocollo

**Proposta protocollo:** luglio 2009

**Osservazione:** ottobre 2009 - settembre 2010:

353 accessi in PS con diagnosi di convulsioni:

15% dimissione - 42% osservazione - 43% ricovero

#### 5 RICOVERI IN TI PER SE

- encefalite erpetica
- sindrome da attivazione macrofagica
- sindrome di Rasmussen
- sindrome di Wolf
- disgenesia cerebrale

**I principali problemi evidenziati sono stati:**

- ritardo nel timing della valutazione diagnostica (EEG e neuroimaging);
- multiple dosi benzodiazepine e tempi prolungati prima della somministrazione di farmaci di secondo livello e di farmaci in infusione continua;
- trattamento farmacologico discontinuo (reperti clinici, esperienza del medico e non reperti EEG);
- dosaggio (neonati-lattanti) e interazioni (complicanze);
- scarsa compliance all'algoritmo di trattamento proposto che avrebbe permesso di intraprendere dall'esordio una terapia farmacologica tempestiva, a steps successivi e con dosaggi appropriati.

## VANTAGGI del midazolam buccale/nasale

- maggiore efficacia;
- facilita` somministrazione;
- sicurezza.

### Diazepam:

- dosi multiple di diazepam ER associate ad aumentato rischio di mortalita`;
- maggior rischio ricorrenza convulsioni.

### COCHRANE 2010

Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children (Review)

Appleton R, Macleod S, Martland T

Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial

Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al

Pediatrics 2010

Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy

Holsti M, Dudley N, Schunk J, et al.

Arch Pediatr Adolesc Med 2010

Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures

Holsti M, Sill BL, Filloux FM, et al.

Pediatr Emerg Care 2007

## **EMIVITA BENZODIAZEPINE:**

**MIDAZOLAM 2.5 ore**

**(LORAZEPAM 14 ore; non disponibile, utilizzato in US)**

**CLONAZEPAM 20-50 ore**

**DELORAZEPAM/CLORDEMETILDIAZEPAM 27-40 ore**

**DIAZEPAM 30-60 ore, desmetildiazepam 30-100 ore**

...ma emivita del diazepam nel cervello e` solo 1 ora per redistribuzione dalla sostanza grigia alla sostanza bianca, tronco encefalo e tessuto adiposo

- ▶ ridotto intervallo libero da ricorrenza
- ▶ aumento rischio depressione respiratoria

# STATO EPILETTICO

SatO2  
ECG  
dextrostick  
vena periferica  
(quando possibile  
ottenere secondo  
accesso venoso)

**ABC**  
Ossigenazione,  
protezione vie aeree  
eventuale intubazione e  
sostegno emodinamico

MIDAZOLAM BUCCALE  
all'ingresso

se accesso venoso presente all'ingresso

se persiste

dopo 5 minuti - appena disponibile accesso venoso MIDAZOLAM EV

se persiste

dopo 5 minuti ripetere dose MIDAZOLAM EV

2 dosi totali ev di  
benzodiazepine  
compreso territorio

**\*IN PZ IN TERAPIA CON  
ANTICONVULSIVANTI  
vedere programma individuale  
o consultare neurologo**

se eta` < 2 anni **PIRIDOSSINA** bolo 200 mg ev

**attivazione EEG**

se persiste

dopo 5 minuti **FENITOINA** EV

se persiste

dopo 10 minuti **ACIDO VALPROICO** EV oppure **LEVETIRACETAM** EV (secondo indicazione del neurologo)

**attivazione RM urgente  
se primo episodio di SE**

se persiste

dopo 5 minuti **FENOBARBITALE** EV

**TRASFERIMENTO IN TERAPIA INTENSIVA**

**Indagini:**

emogasanalisi  
emocromo  
coagulazione  
elettroliti, Ca, Mg  
AST ALT GGT  
CPK LDH  
bilirubina  
creatinina  
azotemia

livelli AEDs  
se in terapia

se indicato:  
es. tossicologici  
emocoltura  
liquor

conservare  
campione di sangue  
(tappo rosso)

# Posologia dei farmaci di I e II livello

## FARMACI STATO EPILETTICO

### • MIDAZOLAM BUCCALE (IPNOVEL)

**fiale da 5 mg/ml e 15 mg/3 ml**

Fiala da 5 mg in siringa da insulina (1 ml):

0.5 ml (6-12 mesi) - 1 ml (1-4 anni)

Fiala da 15 mg in siringa da 5 ml senza diluire:

1.5 ml (5-9 anni) - 2 ml (> 10 anni)

**0.5 mg/kg  
MAX 10 mg**

### • MIDAZOLAM ENDOVENOSO (IPNOVEL)

**fiale da 5 mg/ml e 15 mg/3 ml**

Paz. <10 kg. Fiala da 5 mg a 10 ml di SF: 0.5 mg/ml

Paz. > 10 kg. Fiala da 15 mg a 10 ml SF: 1.5 mg/ml

Somministrazione lenta, 1-2 minuti.

**0.2 mg/kg  
MAX 5 mg**

### • FENITOINA (AURANTIN) fiale da 250 mg/5 ml

Una fiala a 50 ml SF: 5 mg/ml (non usare sol. con glucosio!)

Usare via di infusione indipendente (se possibile vaso di grosso calibro).

**MAX 50 mg/min;** se risoluzione, continuare infusione a 25 mg/min.

Monitorare ECG e pressione arteriosa.

Controindicazioni: patologia cardiovascolare, BAV II grado, ipotensione grave.

Cautela se insufficienza epatica o renale.

Controllo livello ematico 15 minuti dopo fine infusione.

**15 mg/kg**

### • ACIDO VALPROICO (DEPAKIN)

**Polvere e solvente da 400 mg/4 ml**

Somministrare a 5 mg/kg/min.

Controindicazioni: patologie epatiche o metaboliche, coagulopatie.

Indicato se fenitoina e fenobarbitale sono controindicati

(es. reazioni allergiche, progressive myoclonus epilepsy).

Aumentare dose ac. valproico a 40 mg/kg se altri farmaci induttori P450:

carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, o se già in trattamento con ac. valproico.

**20 mg/kg**

### • LEVETIRACETAM (KEPPRA) fiale da 500 mg/5ml

Non diluire. Somministrare a 5 mg/kg/min.

Cautela se compromissione della funzione renale.

**30 mg/kg  
MAX 3 g**

### • FENOBARBITALE fiale da 100 mg/ml

Diluire 1:10 con acqua per soluzioni iniettabili

Somministrare a 2 mg/kg/min. MAX 60 mg/min

Controindicazioni: ipersensibilità, porfiria, grave insufficienza epatica.

**20 mg/kg**

# PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO IN TERAPIA INTENSIVA

# PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO IN TERAPIA INTENSIVA

## → INDUZIONE DEL COMA FARMACOLOGICO:

**Midazolam** 0.2 mg/Kg load (max 10 mg) poi 0.2-2 mg/kg/ora oppure **Tiopentale** 3-5 mg/kg load, poi 3-5 mg/kg/ora

Obiettivo: soppressione attività elettrica parossistica

Durata del coma farmacologico: almeno 24 ore dopo ultima convulsione

Monitoraggio EEG con almeno 2 refertazioni/24 ore

# PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO IN TERAPIA INTENSIVA

## → INDUZIONE DEL COMA FARMACOLOGICO:

**Midazolam** 0.2 mg/Kg load (max 10 mg) poi 0.2-2 mg/kg/ora oppure **Tiopentale** 3-5 mg/kg load, poi 3-5 mg/kg/ora

Obiettivo: soppressione attività elettrica parossistica

Durata del coma farmacologico: almeno 24 ore dopo ultima convulsione

Monitoraggio EEG con almeno 2 refertazioni/24 ore

## → WEANING

Weaning Midazolam 0.05-0.1 mg/Kg/ora ogni 3 ore

Weaning Tiopentale 0.5-1 mg/kg/ora ogni 2 ore

Sospendere drip se nessuna attività parossistica elettrica o clinica.

# PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO IN TERAPIA INTENSIVA

## → INDUZIONE DEL COMA FARMACOLOGICO:

**Midazolam** 0.2 mg/Kg load (max 10 mg) poi 0.2-2 mg/kg/ora oppure **Tiopentale** 3-5 mg/kg load, poi 3-5 mg/kg/ora

Obiettivo: soppressione attività elettrica parossistica

Durata del coma farmacologico: almeno 24 ore dopo ultima convulsione

Monitoraggio EEG con almeno 2 refertazioni/24 ore

## → WEANING

Weaning Midazolam 0.05-0.1 mg/Kg/ora ogni 3 ore

Weaning Tiopentale 0.5-1 mg/kg/ora ogni 2 ore

Sospendere drip se nessuna attività parossistica elettrica o clinica.

## → RICORRENZA (attività parossistica clinica o subclinica durante o dopo il weaning):

reinduzione del coma farmacologico con MIDAZOLAM oppure TIOPENTALE alla dose precedentemente raggiunta.

Associare **IPOTERMIA MODERATA** (core T 33.5 gradi C) per 48-72 ore.

Ripetere weaning con modalità analoghe.

# IPOTERMIA

- ➔ sopprime l'attività epilettiforme in modelli animali
- ➔ produce silenzio elettrocorticale
- ➔ neuroprotezione (arresto cardiaco)

▶ coagulopatia, TVP, acidosi, squilibri elettrolitici, instabilità emodinamica, immunodepressione



## IPOTERMIA TERAPEUTICA PER RSE

- 4 pz a 31-35 gradi C con endovascular cooling system: riduzione marcata della frequenza delle convulsioni in 4, risoluzione SE in 2

Corry JJ, et al. Neurocrit Care 2002

- riduzione della frequenza in 5/5 pz con whole head cooling

Bagic A, et al. American Epilepsy Society Meeting 2005

- 3 pz pediatrici con RSE ipotermia moderata (30-31 gradi C, surface cooling) + tiopentale (burst suppression) per 48-72 ore



sospensione tiopentale + lento rewarming



2 pz risoluzione senza ricorrenza  
1 decesso (Rasmussen's encephalopathy)

Orlowsky JP, et al. Crit Care Med 1984

- Epilepsia. 2013 Sep;54(9):1586-94. doi: 10.1111/epi.12331. Epub 2013 Aug 1.

## **Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus.**

Guilliams K, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, Shoykhet M.

### **Source**

Division of Pediatric and Developmental Neurology, Department of Neurology, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, USA. [guilliamsk@neuro.wustl.edu](mailto:guilliamsk@neuro.wustl.edu)

### **Abstract**

#### **PURPOSE:**

Refractory status epilepticus (RSE) is a life-threatening emergency, demonstrating, by definition, significant pharmacoresistance. We describe five cases of pediatric RSE treated with mild hypothermia.

#### **METHODS:**

Retrospective chart review was performed of records of children who received hypothermia for RSE at two tertiary-care pediatric hospitals between 2009 and 2012.

#### **KEY FINDINGS:**

**Five children with RSE** received mild hypothermia (32-35°C). Hypothermia reduced seizure burden during and after treatment in all cases. Prior to initiation of hypothermia, four children (80%) received pentobarbital infusions to treat RSE, but relapsed after pentobarbital discontinuation. No child relapsed after treatment with hypothermia. One child died after redirection of care. Remaining four children were discharged.

#### **SIGNIFICANCE:**

This is the largest pediatric case series reporting treatment of RSE with mild hypothermia. Hypothermia decreased seizure burden during and after pediatric RSE and may prevent RSE relapse.



Se attività parossistica persiste:

## **STATO EPILETTICO REFRATTARIO MALIGNO**

Opzioni terapeutiche:

- ➔ **Topiramato** 10 mg/kg/die NG (in due dosi) per due giorni, poi 5 mg/kg/die (in due dosi) (fino a 15-25 mg/kg/die)
  
- ➔ **Ketamina** bolo 1-2 mg/kg, poi 0.25-5 mg/kg/ora
  
- ➔ **Isoflurano** 0.8-5% titolare per ottenere burst suppression
  
- ➔ **Lidocaina** bolo 2 mg/kg (max 100 mg) in 10 min, poi infusione continua a 6 mg/kg/ora per 6 ore, 4 mg/kg/ora per 12 ore, 2 mg/kg/ora per 12 ore
  
- ➔ **Ac. Valproico** bolo 20-40 mg/kg, infusione continua 5mg/kg/ora
  
- ➔ **Propofol** bolo 3-5 mg/kg, poi 2-10 mg/kg/ora per un periodo < 24 ore (rischio propofol infusion syndrome); attualmente non raccomandato.
  
- ➔ **Altre opzioni non farmacologiche:** dieta chetogenica, terapie immunomodulanti (steroidi, ACHT, immunoglobuline, plasmaferesi)

## LIDOCAINA

### Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures

Malingre` M, Van Rooij LGM, Rademaker CMA, et al.

**Eur J Pediatr 2006**

loading dose 2 mg/kg in 10 min  
continuous infusion 6 mg/kg/h for 6 hrs  
4 mg/kg/h for 12 hrs  
2 mg/kg/h for 12 hrs

▶ to keep plasma concentration < 9 mg/L

16 treatments (pts 1-14 weeks age):

- efficacy in 78% (stop in 64%, intermediate effect in 14%)
- no cardiac arrhythmias

In previous study 20 newborns: 76% efficacy, no cardiac arrhythmias

## LIDOCAINA (sodium channel blocker)

### EFFICACY:

75-92%

### SIDE EFFECTS (reported if plasma concentration > 9mg/L)

- recurrent seizure activity
- cardiac arrhythmias (bradycardia 5%, ventricular tachycardia, heart block)

### LIPID RESCUE

### CONTRAINDICATIONS:

- congenital heart disease;
- prior use of proarrhythmic drug (phenytoin)
- liver dysfunction

! preterm neonates (higher plasma levels)

Lidocaine for the treatment of severe seizures in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1988

Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: monitoring plasma levels. *Ther Drug Monit* 1990

Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Paediatr* 2004

Intravenous lidocaine for status epilepticus during childhood. *Dev Med Child Neurol* 2006

Lidocaine treatment in pediatric convulsive status epilepticus. *Pediatr Int* 2008

# STATO EPILETTICO

SatO2  
ECG  
dextrostick  
vena periferica  
(quando possibile  
ottenere secondo  
accesso venoso)

**ABC**  
Ossigenazione,  
protezione vie aeree  
eventuale intubazione e  
sostegno emodinamico

MIDAZOLAM BUCCALE  
all'ingresso

se accesso venoso presente all'ingresso

se persiste

dopo 5 minuti - appena disponibile accesso venoso MIDAZOLAM EV

se persiste

dopo 5 minuti ripetere dose MIDAZOLAM EV

2 dosi totali ev di  
benzodiazepine  
compreso territorio

**\*IN PZ IN TERAPIA CON  
ANTICONVULSIVANTI  
vedere programma individuale  
o consultare neurologo**

se eta` < 2 anni **PIRIDOSSINA** bolo 200 mg ev

se persiste

dopo 5 minuti **FENITOINA** EV

**attivazione EEG**

se persiste

dopo 10 minuti **ACIDO VALPROICO** EV oppure **LEVETIRACETAM** EV (secondo indicazione del neurologo)

**attivazione RM urgente  
se primo episodio di SE**

se persiste

dopo 5 minuti **FENOBARBITALE** EV

**TRASFERIMENTO IN TERAPIA INTENSIVA**

**Indagini:**

emogasanalisi  
emocromo  
coagulazione  
elettroliti, Ca, Mg  
AST ALT GGT  
CPK LDH  
bilirubina  
creatinina  
azotemia

livelli AEDs  
se in terapia

se indicato:  
es. tossicologici  
emocoltura  
liquor

conservare  
campione di sangue  
(tappo rosso)