

Linee Guida AIPE 2013

Sommario

IDENTIFICAZIONE DELLE PAZIENTI A RISCHIO PER PREECLAMPSIA E STRATEGIE PROFILATTICHE	pag. 3
Adriana Valcamonico, Tiziana Frusca	
IPERTENSIONE GESTAZIONALE LIEVE	pag. 9
Nicola Rizzo, Giuliana Simonazzi	
LA PREECLAMPSIA	pag. 13
Luca Marozio, Chiara Benedetto	
ECLAMPSIA E ALTRE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA PREECLAMPSIA	pag. 24
Massimo Lovotti	
LA SINDROME HELLP	pag. 32
Andrea L. Tranquilli, Stefano R. Giannubilo	
IPERTENSIONE CRONICA IN GRAVIDANZA	pag. 38
Herbert Valensise, Barbara Vasapollo	
CID E PREECLAMPSIA	pag. 48
Sergio Ferrazzani, Giorgio Mello	

IDENTIFICAZIONE DELLE PAZIENTI A RISCHIO PER PREECLAMPSIA E STRATEGIE PROFILATTICHE

Adriana Valcamonico, Tiziana Frusca

*Clinica Ostetrica e Ginecologica, Unità di Medicina Materno-Fetale, Università degli Studi di Brescia
Spedali Civili di Brescia*

E' possibile una prevenzione della preeclampsia?

Attuare una prevenzione nei confronti della preeclampsia significa innanzitutto identificare la popolazione di gravide a rischio per tale patologia; in presenza di possibili fattori di rischio, infatti, le donne possono essere destinate a una sorveglianza prenatale intensiva e ad interventi di tipo profilattico (prevenzione secondaria). Purtroppo siamo ancora lontani dal poter predire e prevenire con successo la preeclampsia.

Molte raccomandazioni da parte di autorevoli società scientifiche (NICE) si basano prevalentemente su fattori di rischio anamnestici, anche se una simile strategia definisce fino al 60% di donne come "a rischio" per preeclampsia, ma identifica veramente solo il 30% di quelle che davvero svilupperanno la patologia (1).

La possibilità di identificare precocemente le gravide che svilupperanno preeclampsia è importante per diversi motivi:

- permetterebbe di ridistribuire meglio le risorse concentrando in queste gravide una sorveglianza più intensiva, riducendo i controlli di quelle a basso rischio;
- consentirebbe un'eventuale strategia preventiva destinata ad avere maggior successo poichè iniziata nel primo trimestre, quando vi è ancora la possibilità di modificare un anomalo processo di placentazione;
- permetterebbe di effettuare studi su eventuali strategie preventive.

Fattori anamnestici e clinici

I principali fattori di rischio anamnestici implicati nello sviluppo della preeclampsia sono stati schematicamente riassunti in due categorie principali, ciascuna con sottogruppi più specifici: fattori di rischio preconcezionali (e/o fattori di rischio cronici) e fattori di rischio correlati alla gravidanza (2) (Tab. 1). Tra i diversi fattori di rischio identificati alcuni hanno in realtà un'incidenza molto bassa, mentre per altri è stata dimostrata un'associazione significativa con lo sviluppo di preeclampsia ($RR \geq 2$).

La ricerca di fattori di rischio per preeclampsia va effettuata fin dalle prime settimane di gravidanza al fine di poter indirizzare la donna ad ambulatori specialistici e trattamenti profilattici e/o farmacologici entro la 20a settimana. I fattori di rischio per i quali l'associazione con lo sviluppo di preeclampsia è risultata particolarmente elevata sono riassunti in tabella 2 (3).

Tabella 1 - Principali fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia

<i>Preconcezionali</i>	<i>Correlati alla gravidanza</i>
a. nulliparità/primi parità	Gravidanza multipla
a. Specifici materni	
Età < 20 e > 35 anni	
Obesità (BMI > 30)	
Familiarità per preeclampsia	
Precedente preeclampsia, HELLP, eclampsia	
b. Patologie croniche	
Ipertensione cronica	
Patologie renali	
Trombofilie o condizioni trombotiche	
Insulinoresistenza, diabete gestazionale, diabete mellito tipo I	

Tabella II: fattori di rischio maggiori per preeclampsia

- Presenza di anticorpi antifosfolipidi
 - Pregressa preeclampsia
 - Diabete pregravidico
 - Ipertensione preesistente alla gravidanza
 - Gravidanza plurima
 - Patologia renale preesistente alla gravidanza
-

Esistono test di screening per identificare le pazienti a rischio per preeclampsia?

Negli ultimi anni sono state impiegate molte risorse al fine di individuare un test di screening di tipo biofisico e biochimico che fosse in grado di identificare le donne a maggior rischio di preeclampsia, ma nessuno di questi ha dimostrato un valore predittivo significativo e pochi sono usati nella pratica clinica (4,5); questo dipende soprattutto dal fatto che le cause di preeclampsia non sono a tutt'oggi ancora note.

A tutt'oggi nessun marker biochimico tra i numerosi studiati ha dimostrato, da solo, sufficiente capacità di predire la preeclampsia tale da entrare nella pratica clinica ed è ormai chiaro che la strategia del futuro, vista anche la complessità della patologia, sarà quella di individuare markers biochimici e biofisici diversi che in associazione possano identificare la popolazione veramente a rischio di preeclampsia.

Fattori angiogenetici e placentari.

Il *placental growth factor (PlGF)* e il *vascular endothelial growth factor (VEGF)* sono entrambi potenti fattori angiogenetici con un ruolo cruciale nella normale vasculogenesi della gravidanza e nella normale funzionalità endoteliale. Come dimostrano ormai numerosi studi, queste molecole risultano significativamente ridotte nel plasma di donne che svilupperanno preeclampsia, mentre altre ad azione antiangiogenetica, come il *sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase)* e *l'endoglina (sEng)* presentano una concentrazione plasmatica significativamente elevata. Nessuno di questi tuttavia, nonostante numerosi e promettenti studi recentemente pubblicati, è ancora utilizzato nella pratica clinica come marker di predittività della preeclampsia sulla popolazione generale (6).

Alcuni peptidi di origine placentare (prodotti dal sincizio trofoblasto) dosati nel siero materno come la *pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)* e la *plasma protein 13 (PP-13)* sono ridotti sin dal primo trimestre nel siero di donne che svilupperanno preeclampsia anche se da solo nessuno di questi markers è ancora sufficientemente predittivo da essere utilizzabile come test di screening (7,8).

Recentemente è stato proposto dagli autori inglesi (9) un metodo di screening della preeclampsia basato non solo sulla storia materna (parità, BMI, patologie croniche, storia di preeclampsia, etnia), ma associato al dosaggio di PAPP-A e PlGF nel sangue materno, alla velocimetria Doppler nella circolazione uterina e alla pressione arteriosa media (MAP) riscontrata alla prima visita in gravidanza. Questa combinazione di fattori sembra di gran lunga più predittivo della sola anamnesi con una detection rate del 93% per la preeclampsia precoce. Questi risultati sono estremamente promettenti e la metodica facilmente applicabile, anche se andrà validata da altri studi e su differenti popolazioni prima di venire universalmente applicata. L'associazione di markers biochimici e metodiche strumentali sembra comunque la via da perseguire per identificare le gravide davvero a rischio di sviluppare preeclampsia.

Doppler velocimetria della circolazione utero-placentare.

La preeclampsia è caratterizzata da un'anomala placentazione dovuta al fallimento dell'invasione trofoblastica e all'insufficiente trasformazione del circolo utero-placentare in un circolo a basse resistenze. Il tutto si traduce in un'inadeguata perfusione utero placentare con un circolo ad elevate resistenze. La velocimetria Doppler delle arterie uterine si è dimostrata una metodica non invasiva e accurata per valutare il circolo utero placentare, mostrando una correlazione positiva tra aumentate resistenze nelle arterie uterine e sviluppo di preeclampsia: un aumento delle resistenze al flusso nelle arterie uterine nel secondo trimestre di gravidanza aumenta di circa 6 volte il rischio di preeclampsia, soprattutto nella popolazione ad alto rischio (10).

Il gold standard per lo screening Doppler-velocimetrico delle arterie uterine è a 24 settimane di gestazione, quando si considera concluso il processo di placentazione. Tuttavia un'eventuale profilassi nelle pazienti a rischio a questa epoca di gravidanza sarebbe troppo tardiva e quindi non sufficientemente efficace.

Questo è il motivo per cui più recentemente l'interesse per la velocimetria Doppler delle arterie uterine come metodica di screening si è spostato nel primo trimestre e più studi hanno ormai dimostrato come essa abbia una

buona sensibilità nell'identificare la preeclampsia ad esordio precoce soprattutto se associata ad alcuni markers biochimici, anche se non quanto quella dello studio a 24w (11).

Per concludere, poiché gli studi attualmente pubblicati non forniscono sufficiente evidenza che la velocimetria Doppler della circolazione placentare eseguita nel secondo trimestre abbia un diretto impatto sulla pratica clinica, questa metodica al momento non è ancora da raccomandare (12). E' invece una metodica da utilizzare nelle gravide a rischio anamnestico di outcome sfavorevole per problematiche placentari (pregressa PE e/o IUGR precoci, ipertese croniche) poichè in questi gruppi di pazienti presenta una elevata Likelihood ratio per esiti sfavorevoli.

Quale monitoraggio della gravida a rischio per preeclampsia?

1. **Monitoraggio della pressione arteriosa:** a tutte le gravide, specialmente se a rischio per preeclampsia, va raccomandato il monitoraggio periodico della pressione arteriosa fin dalle prime settimane di gravidanza. La comparsa di ipertensione entro la 32a settimana di gravidanza è associata a sviluppo di preeclampsia nel 50% dei casi e se l'ipertensione insorge tra 24-28 settimane si accompagna in genere a preeclampsia severa (2). In particolare attenzione va posta alla pressione arteriosa media (MAP) nel primo trimestre poiché valori elevati sembrano essere correlati a una più alta incidenza di preeclampsia.

2. Il controllo mensile della **proteinuria:** in caso di proteinuria significativa nel singolo campione d'urina o di positività all'analisi multistick è necessaria comunque la successiva conferma con il campione nelle 24 ore che costituisce il metodo più attendibile per quantificare l'escrezione proteica con le urine.

3. **Visite ambulatoriali:** pazienti con fattori di rischio accertati per preeclampsia vanno valutate ambulatorialmente ogni 3-4 settimane prima di 32 settimane e ogni 2-3 settimane dalla 32a settimana fino al termine (salvo i casi in cui sussistano i fattori di rischio maggiori per cui l'assistenza va personalizzata).

Ad ogni controllo ambulatoriale sarà opportuno verificare la situazione clinica materno/fetale:

- verifica dell'andamento pressorio;
- verifica della funzionalità renale (creatininemia, esame urine)
- eventuale richiesta di indagini clinico-strumentali di approfondimento solo in caso di particolari condizioni croniche e/o di severità:
 - ECG e visita cardiologica, ecocardiografia,
 - monitoraggio pressorio delle 24 h,
 - analisi del fondo oculare,
 - ecografia renale
- consulenza specialistica (nefrologica, internistica, immunologica, ecc.) nei casi selezionati.
- eventuale richiesta di ricovero per inquadramento clinico;
- in alcune categorie di pazienti con fattori di rischio maggiori per preeclampsia (anamnesi ostetrica positiva per preeclampsia precoce e/o severa - < 32 settimane - sindrome HELLP o eclampsia) inquadramento per trombofilia e patologia autoimmune.

Quali farmaci per prevenire la preeclampsia?

Diversi farmaci e supplementazioni dietetiche, nonché modifiche dello stile di vita sono stati oggetto di studio come metodiche di prevenzione della preeclampsia.

Stili di vita: né il riposo né un regolare esercizio fisico si sono dimostrati in qualche modo utili nel ridurre l'incidenza di preeclampsia e quindi non sono raccomandati in gravidanza (13,14). Allo stesso modo una dieta iposodica non si è dimostrata in alcun modo in grado di prevenire preeclampsia e non è quindi consigliata in gravidanza (15).

Calcio: una supplementazione di calcio con la dieta è stata proposta dopo aver osservato una bassa incidenza di preeclampsia nelle popolazioni con diete ad alto contenuto di calcio e aver dimostrato che il basso contenuto di calcio dietetico può stimolare la sintesi di paratormone o di renina e causare un aumento del calcio intracellulare nella parete muscolare dei vasi provocando vasocostrizione. In realtà sia una revisione della Cochrane (16) sia un trial clinico su un gruppo numeroso di gravide (17) non hanno dimostrato alcuna evidenza di una riduzione della incidenza, della severità e una diversa epoca di esordio della preeclampsia in donne sottoposte a supplementazione di calcio rispetto ai controlli. Una review più recente (18) ha in realtà dimostrato una riduzione significativa dello sviluppo di preeclampsia solo nelle donne con basso contenuto di calcio nella dieta. Ecco perché la supplementazione con calcio potrebbe eventualmente rivelarsi utile soltanto nelle popolazioni a basso regime dietetico (< 900 mg/die) e a dosi superiori a 2000 mg/die.

Acidi grassi polinsaturi e antiossidanti: il rationale dell'utilizzo di acidi grassi polinsaturi a lunga catena nella prevenzione della preeclampsia si basa sull'osservazione che questi riducono la sintesi di trombano e favoriscono la via metabolica che porta alla sintesi di prostaglandine. Tuttavia una revisione della Cochrane (19) e una di sei trials multicentrici europei (20) non hanno dimostrato un effetto preventivo nei confronti della preeclampsia e dell'ipertensione indotta dalla gravidanza. Neppure una review molto recente sui suoi potenziali effetti benefici sulla gravidanza e sul neonato è riuscita a dimostrarne un qualche effetto che ne giustifichi l'utilizzo come profilassi della preeclampsia (21).

Poichè lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo importante nella genesi della preeclampsia, sono emerse evidenze a favore del ruolo degli antiossidanti, come le vitamine C ed E, nella sua prevenzione. In realtà un trial randomizzato controllato su 2.410 gravide a rischio di preeclampsia (22) non ha dimostrato alcun effetto preventivo di questi antiossidanti, dato questo che è stato confermato da un altro ampio recente studio (23) e che ne ha quindi sconsigliato l'utilizzo in gravidanza come prevenzione della preeclampsia.

Acido Acetilsalicilico: l'evidenza che l'aspirina in basse dosi blocchi selettivamente la cicloossigenasi piastrinica e quindi la sintesi di trombano, senza interferire con la sintesi endoteliale di prostaglandine, fu l'ipotesi sulla quale sin dalla fine degli anni '80 si basarono numerosissimi studi per dimostrarne l'efficacia come farmaco in grado di prevenire la preeclampsia, in pazienti a rischio. La più recente revisione pubblicata dalla Cochrane Database (24) su 43 trials randomizzati e più di 32.000 pazienti sulla reale efficacia dell'aspirina nella profilassi della preeclampsia nelle gravide a rischio, ha concluso che vi è una riduzione del 10% nell'incidenza della patologia nelle donne trattate rispetto ai controlli. La riduzione sembrerebbe anche significativamente maggiore se il dosaggio è superiore a 75 mg/die (25). Quindi, sebbene altre linee guida (NICE) suggeriscano un utilizzo molto più esteso delle basse dosi di aspirina come prevenzione della preeclampsia (1), la sua efficacia è attualmente dimostrata solo nelle pazienti definite ad alto rischio (anamnesi ostetrica di preeclampsia e/o IUGR ad esordio precoce, ovvero prima della 34a settimana, pazienti con ipertensione cronica in trattamento antipertensivo) e quindi il suo utilizzo è indicato in tali pazienti. Il dosaggio consigliato non deve essere inferiore a 100 mg e l'epoca gestazionale ideale per l'inizio della profilassi dovrebbe essere sicuramente prima della 16a settimana, probabilmente entro la 12a settimana, epoca in cui l'invasione trofoblastica non è ancora completa e le modificazioni indotte dal farmaco possono ancora avvenire (26). Poichè tuttavia non sono mai stati riportati effetti negativi sullo sviluppo fetale dall'utilizzo della profilassi con aspirina nel primo trimestre, tale profilassi può essere iniziata anche molto precocemente. Una categoria di pazienti a parte è quella costituita dalle gravide con trombofilia o patologia autoimmune per le quali la necessità e il tipo di profilassi vanno modulate sulla base del tipo di trombofilia e sulla anamnesi ostetrica e personale.

Eparina: non esistono dimostrate evidenze cliniche sull'efficacia della profilassi con eparina per la prevenzione della preeclampsia. Il suo utilizzo si sta diffondendo nelle pazienti con insuccessi gravidici ed accertata trombofilia, anche se non vi sono a tutt'oggi risultati conclusivi sul suo uso e sulla sua utilità in questa categoria di pazienti. Pertanto l'utilizzo di eparina in gravide con una anamnesi ostetrica sfavorevole (preeclampsia precoce e severa, soprattutto se associata a IUGR) e trombofilia accertata è ancora controverso, non codificato e tutt'ora oggetto di studio (27).

Ancora meno evidenze esistono nelle gravide a rischio di ricorrenza di preeclampsia senza alterazioni trombofiliche.

Una review della Cochrane molto recente (29) ha dimostrato una riduzione significativa nell'incidenza di preeclampsia nelle gravide profilassate con eparina a basso peso molecolare, ma le conclusioni degli autori sono che i numeri sono troppo piccoli e troppo poche le conoscenze sugli effetti collaterali a breve e lungo termine sui neonati per poterla consigliare come profilassi efficace.

Nello studio FRUIT, multicentrico randomizzato, su 139 donne con trombofilia e pregressi eventi ostetrici avversi (preeclampsia e SGA prima della 34 settimana), l'associazione di eparina a basse dosi di aspirina prima della 12settimana, ha dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di ricorrenza degli eventi avversi rispetto alla sola profilassi con aspirina. (32)

Un altro studio caso controllo su un piccolo numero di pazienti ma non trombofiliche che ha confrontato l'utilizzo di eparina associata ad aspirina versus sola aspirina nel prevenire la ricorrenza di preeclampsia su un campione di 54 gravide con anamnesi di pregressa preeclampsia precoce e severa, ha dimostrato la maggior efficacia preventiva dell'associazione di aspirina-eparina nei confronti della sola aspirina (28). Conclusioni a cui giunge anche un altro piccolo studio di pazienti ad alto rischio di complicanze legate a vasculopatia placentare, ma non trombofiliche, trattate con sola eparina sin dal primo trimestre (33).

Un recentissimo studio multicentrico randomizzato italiano, per altro interrotto dopo la prima analisi ad interim,

che ha confrontato l'efficacia della eparina a basso peso molecolare in una popolazione di gravide con anamnesi di eventi ostetrici avversi su causa placentare, ha invece concluso che l'utilizzo dell'eparina non riduce in maniera significativa, in queste pazienti, gli eventi avversi della gravidanza (30), anche se molte critiche sono state rivolte a questo studio, in particolare per la eterogeneità e disomogeneità della popolazione randomizzata

Sembra addirittura, secondo altri Autori, che l'eparina aumenti le concentrazioni del sFlt-1 circolante, un fattore antiangiogenetico che sembra coinvolto nella patogenesi della preeclampsia (31).

A tutt'oggi quindi le conclusioni dei lavori più recenti sono che studi più ampi sono necessari per confermare l'efficacia dell'eparina nella prevenzione della ricorrenza di preeclampsia e consigliarne quindi l'utilizzo in gravidanza.

Bibliografia

1. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman CG62. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; www.nice.org.uk.
2. Gus Dekker, Baha Sibai Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209-15.
3. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson-Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330: 576-580.
4. Scazzocchio E and Francesco Figueras. Contemporary prediction of preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011; 23: 65-71.
5. Kuc S, Wortelboer EJ, Van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Shielen CJ. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery doppler ultrasound for first trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey* 2011; 66: 4.
6. Zhong Y, Tuuli M & Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2010; 30: 293-308.
7. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 128-134.
8. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K et al. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn* 2009; 29: 781-789.
9. Poon LC, Kametas NA, Maiz N et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 12-18.
10. Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaidis KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; Vol. 18 (3): 383-396
11. Plasencia W, Maiz N, Bonino S et al. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-749.
12. Linee guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica e Metodologie Biofisiche Edizione 2010.
13. Herrera JA. Nutritional factors and rest reduce pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia in positive roll-over test primagravidas. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41: 31-35. 64.
14. Clapp III JF & Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of metabolic markers tumour necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 300-306. 65.
15. Duley L & Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2. CD001687.
16. Atallah AN, Hoffmer GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1.
17. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.
18. Hofmeyr G, Duley L & Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG* 2007; 114: 933-943.
19. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Fish oil and other prostaglandin precursor supplementation during pregnancy for reducing preeclampsia, preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4.
20. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382-395.
21. Ellen L. Mozurkewich and Chelsea Klemensb Omega-3 fatty acids and pregnancy: current implications for practice *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012, 24:00.
22. Poston L, Briley AL, Seeds PT, Kelly FJ, Shennan AH for the Vitamins in Preeclampsia (VIP). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-54.
23. Roberts JM, Myatt L, Spong CY et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010; 362: 1282-1291.
24. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2). CD004659.
25. Uzan S. Aspirin and prevention of vascular complications: there are still indications. *Ultras Obstet Gynecol* 2000.
26. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-414.

27. Walker MC, Ferguson SE, Allen MV. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias (Review) Cochrane Database Syst Rev 2003; 2.
28. Ferrazzani S et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*. 2006; 25 (2): 115-27.
29. Dodd JM, MacLeod A, Windrim RC et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6. CD006780.
30. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, La Sala GB, Bozzo M, Rampello S, Marozio L, Diadei O, Gherardi G, Carminati S, Remuzzi G, Mannucci PM. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012 Jan 30.
31. Rosenberg VA, Buhimschi IA, Lockwood CJ, Paidas MJ, Dulay AT, Ramma W, Abdel-Razeq SS, Zhao G, Ahmad S, Ahmed A, Buhimschi CS. Heparin elevates circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 immunoreactivity in pregnant women receiving anticoagulation therapy. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2543-53.
32. de Vries JIP, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; on behalf of FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 64–72
33. Michael Kupfermanc, Eli Rimon, Ariel Many, Sharon Maslovitz, Joseph B. Lessing and Ronni Gamzu Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2011, 22:123–126

IPERTENSIONE GESTAZIONALE LIEVE

Nicola Rizzo, Giuliana Simonazzi

UO Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale
Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna

Diagnosi e management

Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

Si parla di ipertensione gestazionale in presenza di valori di pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg e/o di pressione diastolica ≥ 90 mmHg, in almeno due misurazioni consecutive, a distanza di almeno 6 ore l'una dall'altra, dopo la 20a settimana di gravidanza, in una donna normotesa prima della gravidanza e prima della 20a settimana (1). L'ipertensione gestazionale viene considerata **severa** quando la pressione sistolica e/o diastolica raggiungono rispettivamente 160 mmHg e 110 mmHg (2). Le pazienti con ipertensione severa dovrebbero essere gestite come quelle affette da preeclampsia severa (vedi raccomandazioni preeclampsia severa).

L'ipertensione gestazionale lieve ha una frequenza del 6-17% nelle nullipare e del 2-4% nelle pluripare; la frequenza aumenta ulteriormente nelle donne con precedente preeclampsia e nelle gravidanze gemellari (3). Alcune pazienti con ipertensione gestazionale lieve svilupperanno in seguito una preeclampsia; la probabilità che questo avvenga dipende dall'epoca gestazionale al momento della diagnosi di ipertensione gestazionale ed è circa del 50% se la diagnosi viene posta prima della 30a settimana di gravidanza (4).

L'ipertensione gestazionale lieve entra in diagnosi differenziale con le forme di ipertensione presenti prima della gravidanza e prima della 20a settimana (ipertensione cronica essenziale o secondaria a malattia renale, ipertensione nefro-vascolare, iperaldosteronismo, sindrome di Cushing, feocromocitoma) e con la preeclampsia.

Il management prevede l'ospedalizzazione della paziente?

Il trattamento ideale delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve è controverso; in particolare non c'è accordo riguardo ai possibili benefici derivanti dall'ospedalizzazione e dall'impiego di farmaci anti-ipertensivi.

L'ospedalizzazione dovrebbe da un lato ridurre la probabilità di progressione verso le forme severe della malattia, dall'altro consentire un rapido intervento in caso di complicanze quali crisi ipertensive, eclampsia, distacco intempestivo di placenta (1). Occorre, tuttavia, sottolineare che tali complicanze sono estremamente rare nelle pazienti con una buona compliance, affette da ipertensione gestazionale lieve, non associata ad altri sintomi. Dai risultati di due trials randomizzati e di numerosi studi osservazionali (5) si evince che la maggior parte di queste pazienti può essere gestita in regime extra-ospedaliero, mediante controlli frequenti del benessere materno e fetale.

Anche per quanto riguarda il riposo a letto, protratto per l'intera durata della gravidanza, il cosiddetto "bed rest", non ci sono evidenze che migliori l'esito delle gravidanze con ipertensione gestazionale lieve (6), mentre tale pratica aumenta certamente il rischio di eventi tromboembolici.

La condotta più indicata sembra essere quella della gestione ambulatoriale delle pazienti, dopo aver verificato le condizioni cliniche materne e il benessere fetale.

E' indicata e qual è la terapia medica ottimale?

Esistono numerosi trial randomizzati sull'uso dei farmaci anti-ipertensivi versus nessuna terapia o l'impiego del placebo nel trattamento dell'ipertensione gestazionale di grado lieve. L'utilità della terapia anti-ipertensiva nelle pazienti con ipertensione lieve resta incerta; il razionale del trattamento sarebbe di ritardare la progressione della malattia verso le forme più severe, migliorando, allo stesso tempo, l'outcome perinatale. Tale aspetto è stato oggetto di una recente review della Cochrane Collaboration, che include 46 studi per un totale di 4282 pazienti (7). Dal confronto fra l'uso di farmaci anti-ipertensivi versus placebo/nessuna terapia (28 studi, 3200 pazienti) emerge una riduzione del 50% del rischio di sviluppare un'ipertensione severa, associata all'impiego della terapia, mentre il rischio di preeclampsia resta sostanzialmente immutato. Non si osserva, inoltre, un effetto protettivo degli anti-ipertensivi nei confronti delle morti fetali e neonatali, dei parti pretermine e della nascita di bambini piccoli per l'epoca gestazionale. Per quanto riguarda il confronto tra i diversi farmaci anti-ipertensivi usati in gravidanza (beta-bloccanti, metildopa, calcio-antagonisti, idralazina), dalla review, che ha incluso 19 trials per un totale di 1282 pazienti, i beta-bloccanti sembrano più efficaci della metildopa nel ridurre il rischio di sviluppare ipertensione severa.

Nessuna differenza è stata evidenziata tra i farmaci considerati in termini di riduzione del rischio di sviluppare proteinuria/pre-eclampsia. Gli Autori concludono che allo stato attuale resta incerta l'utilità della terapia farmacologica nella ipertensione gestazionale lieve. Non ci sono, inoltre, evidenze a favore di un farmaco rispetto a un altro. La scelta, pertanto, dovrebbe dipendere dall'esperienza del clinico e della preferenza della paziente.

Un altro aspetto che viene preso in esame nella stessa review (7) e che merita di essere considerato è l'associazione tra bambini piccoli per l'epoca gestazionale e farmaci anti-ipertensivi. In generale, il rischio relativo di avere un bambino piccolo per l'epoca gestazionale non sembra aumentato nelle pazienti trattate (19 trials, 2437 donne, RR 1.04; 95% CI 0.84 to 1.27), con l'eccezione del confronto tra assunzione di beta-bloccanti versus nessuna terapia, in cui si osserva un trend verso l'aumento di questo fenomeno (9 trials, 904 donne; RR 1.38; 95% CI 0.99 to 1.92). Resta, tuttavia, da chiarire se l'associazione con i feti piccoli per l'epoca dipenda realmente dal tipo di farmaco utilizzato o piuttosto sia legata all'entità della riduzione farmacologica della pressione arteriosa, come emerso da precedenti meta-analisi (8). In ogni caso, il possibile effetto negativo degli anti-ipertensivi in generale sulla crescita fetale non va sottovalutato, alla luce dei minimi benefici della terapia medica nei casi ipertensione gestazionale lieve e del fatto che una ridotta crescita intrauterina comporta una più alta probabilità di malattia cardiovascolare nella vita adulta.

Quali devono essere le caratteristiche del controllo clinico-laboratoristico materno?

L'obiettivo del monitoraggio delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve è quello di cogliere in maniera tempestiva la progressione verso l'ipertensione severa o la preeclampsia (1, 2, 9)

Clinicamente, le pazienti devono essere valutate per la comparsa di sintomi di disfunzione d'organo, quali cefalea grave, dolore epigastrico o al quadrante superiore destro dell'addome, nausea, vomito, disturbi del visus, riduzione delle diuresi, dispnea (1).

Dal punto di vista laboratoristico, sono indicati controlli periodici di emoglobina ed ematocrito, conta piastrinica, enzimi epatici, creatinina sierica, uricemia ed esame delle urine (3). I test coagulativi non sono necessari se piastrine e transaminasi si mantengono normali (10).

Quali devono essere le caratteristiche del controllo fetale?

Non esiste accordo unanime su quale sia il test migliore e con quale frequenza dovrebbe essere utilizzato per monitorizzare il benessere fetale nelle gravidanze con ipertensione gestazione lieve.

Il suggerimento del gruppo di estensori delle linee guida è di eseguire, in occasione del primo riscontro di ipertensione gestazionale, indipendentemente dall'epoca di amenorrea, un'ecografia ostetrica eventualmente completata dalla valutazione della doppler-velocimetria a livello delle arterie uterine, dal momento che in alcune di queste pazienti si osserva una riduzione del flusso di sangue nel distretto utero-placentare. La crescita fetale e la quantità di liquido amniotico devono, quindi, essere controllate periodicamente. In presenza di una restrizione della crescita fetale o di oligoidramnios è indicato un monitoraggio del benessere fetale più intensivo.

Qualsiasi peggioramento clinico o laboratoristico della malattia (progressione verso la preeclampsia o l'ipertensione severa) impone l'immediata valutazione del benessere fetale.

Qual è il timing e quali le modalità del parto?

Indipendentemente dall'eventuale trattamento antiipertensivo, le pazienti con ipertensione gestazionale lieve, non dovrebbero partorire prima della 37° settimana (9). Di recente sono stati pubblicati i risultati di un trial randomizzato multicentrico, lo studio HYPITAT (11), che ha confrontato i rischi e i benefici dell'induzione del travaglio di parto nei confronti della condotta d'attesa nelle gravidanze singole complicate da ipertensione gestazionale o preeclampsia lieve, insorta dopo la 36a settimana. L'induzione del travaglio di parto dopo la 37° settimana si associa a un miglioramento degli esiti materni, prevenendo la progressione verso le forme severe della malattia, senza comportare un aumento del tasso di tagli cesarei e di esiti neonati sfavorevoli. E' tuttora in corso la seconda parte del medesimo studio (12) per valutare il timing del parto nelle gravidanze complicate da ipertensione gestazionale e preeclampsia lieve tra la 34° e la 37° settimana di gravidanza. In queste pazienti, sulla base di studi retrospettivi e osservazionali (13), sembra al momento preferibile una condotta di attesa, sapendo che la probabilità di progressione della malattia verso forme severe di ipertensione e/o preeclampsia è circa del 15-30% ed esiste un lieve incremento del rischio di distacco intempestivo di placenta (0.5-2%), HELLP sindrome e ritardo di crescita intrauterino (10-12%).

Il parto vaginale sembra preferibile al taglio cesareo. L'espletamento del parto deve essere preso in considerazione in caso di peggioramento delle condizioni materne o fetali. Nelle pazienti ipertese non è controindicato l'uso delle prostaglandine per indurre la maturazione della cervice uterina.

Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?

Nelle gravidanze complicate da ipertensione, le riserve fetali possono essere ridotte, soprattutto se è presente IUGR, e il rischio che si verifichi un distacco di placenta è aumentato. In questi casi è, quindi, indicato, nella fase attiva del travaglio, il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca fetale e della attività contrattile uterina, ponendo particolare attenzione all'insorgenza di una iperstimolazione o di sanguinamenti vaginali nel corso del travaglio (3). La presenza di ipercontrattilità uterina e/o di decelerazioni variabili ripetute o tardive possono essere i primi segni di un distacco di placenta. Alcune donne con ipertensione lieve possono progredire verso le forme severe della malattia proprio nel corso del travaglio, per effetto delle modificazioni della gittata cardiaca e dell'assetto ormonale. Pertanto, la pressione dovrà essere misurata frequentemente e la paziente dovrà essere interrogata circa la possibile comparsa di sintomi suggestivi di un peggioramento della malattia (3) .

Che tipo di anestesia mettere in atto?

Nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve il sollievo dal dolore nel corso del travaglio può essere ottenuto sia mediante la somministrazione sistemica di oppioidi sia mediante l'analgia epidurale, che rappresenta comunque la modalità di scelta (14).

In caso di taglio cesareo, possono ugualmente essere impiegate l'anestesia epidurale, spinale o le due tecniche combinate. In caso di anestesia generale, occorre tenere presente che, nelle pazienti ipertese, si può verificare un significativo aumento della pressione arteriosa in seguito all'intubazione tracheale.

Sintesi delle raccomandazioni

Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche valide e consistenti (Livello A):

- La maggior parte delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve può essere gestita in regime extra-ospedaliero
- Il “*bed rest*” non deve essere raccomandato nelle gravidanze complicate da ipertensione gestazionale lieve
- L'uso di farmaci anti-ipertensivi versus placebo/nessuna terapia riduce del 50% il rischio di sviluppare un'ipertensione severa, ma non modifica gli esiti perinatali né la probabilità che insorga una preeclampsia. Non ci sono evidenze a favore di un farmaco rispetto ad un altro
- Indipendentemente dal tipo di anti-ipertensivo, esiste un'associazione tra bambini piccoli per l'epoca gestazionale ed entità della riduzione farmacologica della pressione arteriosa
- L'induzione del travaglio di parto dopo la 37° settimana si associa ad un miglioramento degli esiti materni, prevenendo la progressione verso le forme severe della malattia, senza comportare un aumento del tasso di tagli cesarei e di esiti neonati sfavorevoli.
- L'analgia epidurale è più efficace della somministrazione sistemica di oppioidi nell'alleviare il dolore durante il travaglio di parto nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve

Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B):

- In caso di ipertensione gestazionale lieve, durante la fase attiva del travaglio è indicato il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca fetale e della attività contrattile uterina

Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C):

- La gravidanza non dovrebbe essere protratta oltre 40 settimane
- La via vaginale è la modalità di espletamento del parto preferibile nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve

Bibliografia

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report in high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000, 183: S1-22
2. ACOG Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 98: 159-67
3. Sibai BM. Diagnosis and management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92
4. Barton JR et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 979-83
5. Barton JR et al. Management of mild preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42:465-9
6. Meher S et al. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD003514.

7. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1): CD002252.
8. von Dadelszen P et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87-92
9. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy, NICE clinical guideline 107
10. Barron WM et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:364-70
11. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 19;374(9694):979-88
12. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, Porath M, Oudijk MA, Bloemenkamp KW, Groot CJ, van Beek E, van Huizen ME, Oosterbaan HP, Willekes C, Wijnen-Duvekot EJ, Franssen MT, Perquin DA, Sporken JM, Woiski MD, Bremer HA, Papatsonis DN, Brons JT, Kaplan M, Nij Bijvanck BW, Mol BW; HYPITAT-II study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Jul 7;11:50
13. Sibai BM. Induction of labour improves maternal outcomes compared with expectant monitoring in women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia. *Evid Based Med.* 2010 Feb;15(1):11-2
14. Lucas MJ et al. A randomised trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:970-5.

LA PREECLAMPSIA

Luca Marozio, Chiara Benedetto

SCDU Ginecologia e Ostetricia 1 – Università degli Studi di Torino
Ospedale S. Anna

Quali sono i criteri diagnostici?

- **pressione arteriosa** $\geq 140/90$ mmHg in due misurazioni successive ad almeno 6 ore di distanza e
- **proteinuria significativa** (≥ 0.3 g / 24 ore, o rapporto proteine:creatinina urinarie ≥ 30 mg/mmol)

comparse dopo 20 settimane di gravidanza, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche. L'esordio della malattia ad epoche gestazionali più precoci è raro, e possibile in presenza di patologia trofoblastica.

Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica

La preeclampsia può verificarsi anche in gravide affette da ipertensione preesistente alla gravidanza. Si pone diagnosi di preeclampsia sovrapposta quando:

- in gravide affette da ipertensione cronica precedentemente non proteinuriche, compare proteinuria significativa dopo 20 settimane di gestazione;
- in gravide affette da ipertensione e proteinuria preesistenti alla gravidanza, si verifica un'improvviso peggioramento dell'ipertensione e della proteinuria.

Preeclampsia lieve

Quali sono i criteri diagnostici e quali altre forme bisogna escludere?

La diagnosi di *preeclampsia lieve* si pone in presenza di:

- valori pressori sistolici 140-159 mmHg e/o diastolici 90-109 mmHg
- proteinuria >0.3 g/24 ore
- assenza dei segni e/o sintomi diagnostici di preeclampsia grave (vedi in seguito).

La diagnosi differenziale deve escludere un quadro di ipertensione cronica lieve di origine nefropatica; tale esclusione, che si basa sull'anamnesi, talora è possibile solo a posteriori, cioè dopo 12 settimane dal parto. L'evoluzione di forme di preeclampsia lieve verso quadri gravi è tanto più frequente quanto più precoce è l'esordio della malattia. Per tale motivo è necessario un adeguato follow-up della paziente.

Il management prevede l'ospedalizzazione della paziente?

La valutazione iniziale della paziente va eseguita in regime di ricovero ospedaliero o in day hospital. Per quanto riguarda il follow-up, studi osservazionali e randomizzati hanno suggerito che una valida alternativa al regime di ricovero può essere la gestione in regime di *day hospital*. Rimane tuttavia consigliabile il regime di ricovero nei casi di scarsa compliance della paziente o in presenza di un evidente aggravamento della patologia

E' indicata una terapia medica? Quale?

Trattamento farmacologico antiipertensivo

L'utilizzo dei farmaci antiipertensivi nelle donne con preeclampsia lieve non sembra migliorare l'outcome fetoneonatale, ma sembra evitare l'incremento dei valori pressori materni. Non sono disponibili indicazioni precise su quando intraprendere il trattamento; si consiglia tuttavia di intraprendere un trattamento farmacologico in caso di valori pressori $\geq 150/100$ mmHg e di adottare come obiettivo ragionevole il mantenimento dei valori pressori sistolici tra 130 e 150 mmHg e diastolici tra 80 e 100 mmHg.

Non vi sono evidenze che un farmaco sia migliore di un altro nel ridurre i valori pressori. Fino a quando non verrà dimostrata la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro, ogni singolo caso dovrà essere valutato in base all'esperienza del clinico e alla tollerabilità da parte della paziente.

Farmaci antiipertensivi impiegati:

- NIFEDIPINA a lento rilascio: 20 mg 1-2 volte/die per os fino ad un massimo di 120 mg/die.
- METILDOPA: 250-500 mg 2-4 volte/die per os fino ad un massimo di 2000 mg/die.
- LABETALOLO: 100-400 mg 2-4 volte/die per os fino a un massimo di 2400 mg/die.

Farmaci antiipertensivi controindicati:

- ACE-INIBITORI e SARTANI (antagonisti del recettore dell'angiotensina II): il loro utilizzo si associa a oligoidramnios, FGR, malformazioni ossee, insufficienza renale neonatale, anuria, disgenesia renale, persistenza di dotto arterioso pervio, ipoplasia polmonare, RDS, morti feto-neonatali. Tali effetti sono massimi se i farmaci vengono assunti nel secondo o nel terzo trimestre di gestazione.

Farmaci antiipertensivi sconsigliati:

- DIURETICI: ad esclusione di concomitanti indicazioni nefrologiche, non vi è un razionale per il loro impiego nella preeclampsia lieve.

- Alcuni β -BLOCCANTI: non sono utilizzati come farmaci di prima scelta perché possono provocare (ad eccezione dell'oxprenololo) un rallentamento della crescita fetale. Possono tuttavia essere impiegati in caso di tachicardia materna grave o come farmaci di seconda linea.

Bed rest

E' stata dimostrata la sua inefficacia.

Restrizione di sodio, diete ipocaloriche o iperproteiche

Non hanno nessun ruolo nel trattamento della preeclampsia lieve.

Solfato di magnesio (MgSO₄)

Nei soggetti con preeclampsia lieve non c'è indicazione al suo impiego.

Quali devono essere le caratteristiche del controllo clinico-laboratoristico materno?

Esame obiettivo:

- controllo della pressione arteriosa almeno quattro volte al giorno
- controllo quotidiano del peso corporeo. Il tasso di aumento del peso corporeo viene ritenuto un buon indicatore di ritenzione idrica.
- rilevamento di segni e sintomi suggestivi di evoluzione verso la preeclampsia grave quali cefalea persistente, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, alterazioni neurologiche (iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), oliguria, segni di sovraccarico polmonare.

Esami di laboratorio:

- emocromocitometrico con conta piastrinica
- AST, ALT, LDH, bilirubinemia
- Creatininemia

Gli esami di laboratorio vanno ripetuti due volte alla settimana se i valori pressori sono inferiori a 150/100 mmHg, tre volte alla settimana se i valori pressori sono superiori.

E' tuttora oggetto di discussione l'utilità della ripetizione della proteinuria/24 ore in corso di follow-up, e su questo argomento non vi è uniformità nelle differenti linee guida internazionali.

NB: L'uricemia, sebbene quasi sempre aumentata, non è utilizzata per la diagnosi e la definizione di gravità.

Quali devono essere le caratteristiche del controllo fetale?

- valutazione ecografica della crescita fetale e della quantità di liquido amniotico
- CTG computerizzato a partire da 24 settimane di EG

Non vi sono evidenze di letteratura circa la frequenza con cui ripetere tali accertamenti. La frequenza dipende dalla valutazione iniziale e dall'evoluzione dei parametri clinici e laboratoristici e va valutata caso per caso.

Non ci sono evidenze sull'utilità della dopplerflussimetria feto-placentare in assenza di alterazioni della crescita fetale.

Il gruppo di estensori delle linee guida suggerisce di eseguire, in occasione del primo riscontro di preeclampsia lieve, indipendentemente dall'epoca di amenorrea, una valutazione della doppler-velocimetria sulle arterie uterine; l'aumento delle resistenze nel distretto utero-placentare pare associata a una prognosi fetale meno favorevole.

Quali devono essere il timing e la modalità del parto?

E' indicato l'espletamento del parto in presenza di:

- età gestazionale \geq 37 settimane
- peggioramento delle condizioni materne e/o fetali (vedi paragrafo "Preeclampsia grave")

NB: il peggioramento isolato della proteinuria non è un'indicazione all'espletamento del parto.

Non vi sono trials randomizzati che abbiano valutato quale sia la modalità migliore di espletamento del parto nelle pazienti con preeclampsia lieve. La via vaginale appare tuttavia preferibile al taglio cesareo. Una volta decisa l'opportunità dell'espletamento del parto e stabilita la via vaginale, è indicata l'induzione del travaglio con l'obiettivo che questo avvenga entro 24-48 ore. Nelle pazienti ipertese non è controindicato l'uso delle prostaglandine per indurre la maturazione della cervice uterina.

Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?

Durante il travaglio è necessario misurare la pressione arteriosa una volta all'ora e sorvegliare le condizioni materne (in particolare sintomi premonitori o indicatori di aggravamento rapido). E' indicata l'esecuzione di CTG in continuo durante la fase attiva del travaglio e in periodo espulsivo.

Che tipo di analgesia/anestesia è corretto utilizzare?

Numerosi studi hanno dimostrato che non vi sono controindicazioni all'analgesia peridurale in travaglio e che in caso di taglio cesareo è preferibile l'anestesia loco-regionale a quella generale.

Quale deve essere la gestione del postpartum e del puerperio?

Sebbene l'espletamento del parto sia risolutivo, in alcune donne si può avere un peggioramento della malattia nelle prime 72 ore di puerperio. In questo periodo quindi è opportuno eseguire:

- controlli dei valori pressori almeno 4 volte al giorno e controllo della diuresi
- accertamenti laboratoristici post-partum (entro 24-48 ore): emocromo con conta piastrinica, creatininemia, AST, ALT, elettroliti. Se i parametri laboratoristici risultano normali, non è indicato ripeterli. Se risultano alterati, vanno ripetuti (anche in regime ambulatoriale) fino a normalizzazione con frequenza che dipende dalla situazione clinica.
- esame obiettivo con ricerca di segni e sintomi di eventuale aggravamento del quadro clinico.

La normalizzazione dei valori pressori dovrebbe avvenire entro 12 settimane dal parto. Si suggerisce un controllo dei valori pressori e della proteinuria (qualunque metodica) a 6-12 settimane dal parto. Nel caso in cui i valori pressori o la proteinuria rimangano elevati oltre 12 settimane, si deve considerare la possibilità di una patologia cronica.

RACCOMANDAZIONI

La gestione delle pazienti con preeclampsia lieve in regime di day hospital è una valida alternativa al ricovero, ma ciò dipende dalle disponibilità di ogni singolo centro **GRADO A**

Rimane consigliabile il regime di ricovero nei casi di scarsa compliance della paziente o in presenza di una progressione della patologia **GRADO C**

Il trattamento antiipertensivo nella preeclampsia lieve non è indicato allo scopo di migliorare l'outcome fetoneonatale **GRADO C**

Il solfato di magnesio ($MgSO_4$) non è indicato nei casi di preeclampsia lieve **GRADO B**

E' stata dimostrata l'inutilità del bed rest **GRADO A**

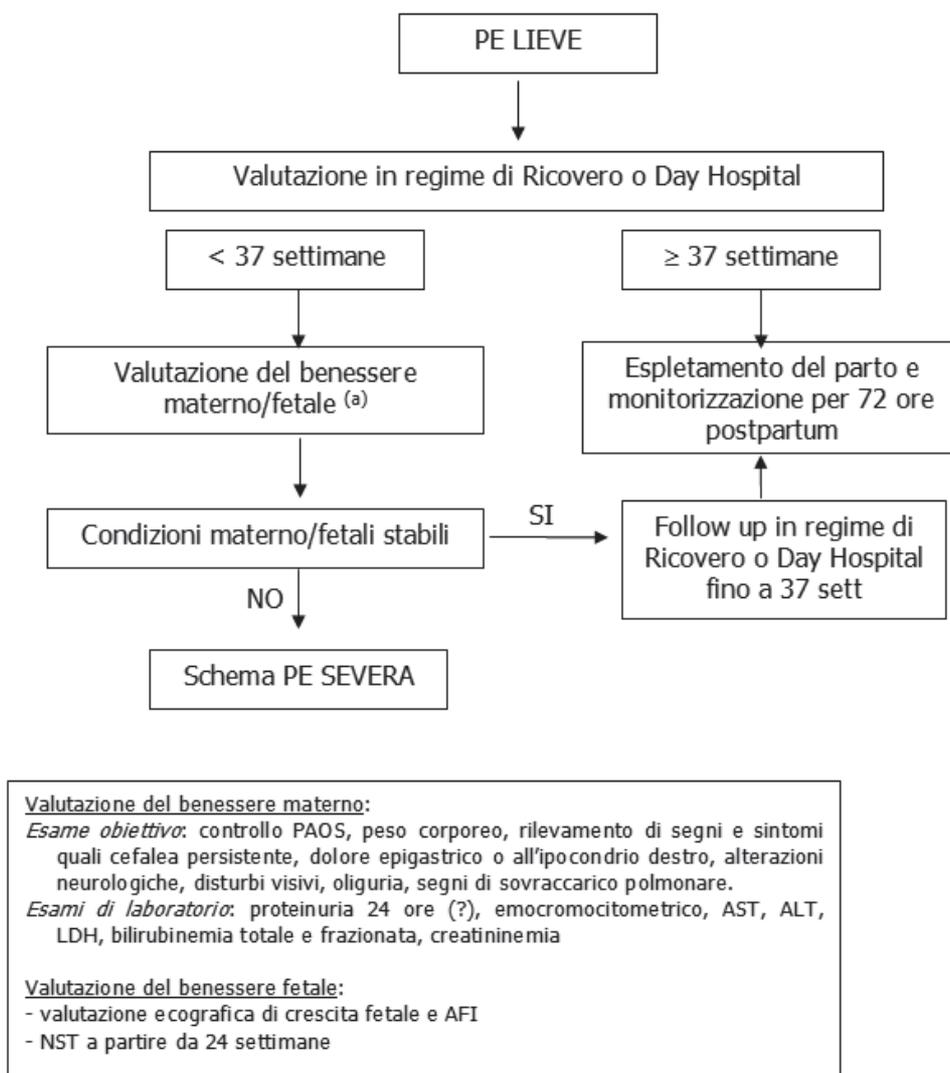
L'efficacia della restrizione di sodio e delle diete ipocaloriche o iperproteiche non è stata provata **GRADO C**

L'espletamento del parto è indicato in un'epoca gestazionale \geq 37 (?) settimane o in presenza di un peggioramento delle condizioni materne e/o fetali **GRADO A**

La via vaginale appare preferibile al taglio cesareo **GRADO C**

Non vi sono controindicazioni all'analgesia peridurale in travaglio e in caso di taglio cesareo è preferibile l'anestesia loco-regionale **GRADO A**.

Il monitoraggio delle condizioni materne va proseguito nelle prime 72 ore dopo il parto. Il controllo dei valori pressori e della proteinuria deve proseguire fino a normalizzazione degli stessi che dovrebbe avvenire entro 12 settimane **GRADO C**



Preeclampsia severa

Quali sono i criteri diagnostici e quali altre forme bisogna escludere?

Si pone diagnosi di preeclampsia severa quando una paziente preeclamptica presenta almeno uno dei seguenti segni/sintomi:

- Pressione arteriosa sistolica ≥ 160 e/o diastolica ≥ 110 mmHg.
- Oliguria (diuresi < 500 ml/24 ore o < 80 ml /4 ore).
- Disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria).
- Alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale).
- Edema polmonare, cianosi.
- Epigastralgia e/o dolore ipocondrio destro.
- Aumento degli enzimi epatici.
- Conta piastrinica $< 100.000/mm^3$.
- Restrizione della crescita fetale (FGR).
- NB: l'entità della proteinuria non è più considerata un parametro di gravità

La diagnosi differenziale deve escludere soprattutto quadri di nefropatia ipertensiva misconosciuti o esorditi nel corso della gestazione.

E' necessario il ricovero ospedaliero?

La paziente con preeclampsia grave deve essere ricoverata immediatamente, se possibile in un ospedale dotato di personale qualificato, con esperienza specifica su tale tipo di patologia e con disponibilità di unità di terapia intensiva materna e neonatale, oppure trasferita a centri di secondo livello non prima di aver stabilizzato le condi-

zioni materne (carico di 4 gr di solfato di magnesio + trattamento antiipertensivo con goal 130-150/80-100 mmHg) e controllate le condizioni fetali.

Come si valutano le condizioni materne e fetali?

Al momento dell'ospedalizzazione sono necessarie la conferma diagnostica e la definizione della gravità della *condizione clinica materna* mediante:

Esame obiettivo:

- Frequenti misurazioni della pressione arteriosa anche, se possibile, con dispositivi automatici di monitoraggio pressorio
- rilevamento di sintomi quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), edema polmonare, cianosi, epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro
- controllo della diuresi e, se indicato (ad esempio in caso di oliguria), del bilancio idrico.

Esami di laboratorio:

- valutazione della proteinuria su campione estemporaneo. Deve essere programmata l'esecuzione della proteinuria/24 ore
- emocromo con conta piastrinica
- PT, PTT, fibrinogeno
- LDH, bilirubina
- AST, ALT
- creatinina

Durante il periodo di osservazione e definizione diagnostica (da compiere possibilmente entro 2 ore) deve essere preso e mantenuto un accesso venoso periferico con otturatore.

La valutazione delle *condizioni fetali* deve essere eseguita tempestivamente mediante:

- auscultazione BCF
- CTG computerizzato in epoca gestazionale > 24 settimane (fino a 32 settimane o in caso di iposviluppo fetale noto)
- controllo ecografico della biometria fetale, della quantità di liquido amniotico ed eventuale Doppler velocimetria feto-placentare (se indicata).

E' indicato il trattamento antiipertensivo?

Il controllo della pressione arteriosa nei casi di preeclampsia grave è utile per prevenire complicanze acute materne soprattutto di tipo cerebrovascolare e cardiovascolare; non è certo invece che il trattamento antiipertensivo possa migliorare la perfusione utero-placentare e ridurre il rischio di distacco di placenta, e non sembra comunque in grado di arrestare la progressione della malattia.

E' indicato iniziare il trattamento antiipertensivo in presenza di valori pressori sistolici ³ 160 mmHg e/o diastolici \geq 110 mmHg, con l'obiettivo di mantenere i valori pressori sistolici tra 130-150 mmHg e quelli diastolici tra 80-100 mm Hg.

Fino a quando non saranno disponibili risultati conclusivi, la scelta del farmaco da utilizzare si basa sull'esperienza del clinico. Si propongono due schemi di trattamento dell'emergenza ipertensiva, da utilizzare in base all'esperienza clinica:

Schema 1:

- NIFEDIPINA A LENTO RILASCIO: 20 mg per os da ripetere ogni 30 min, fino ad un massimo di 3 somministrazioni. Ottenuta la risoluzione della crisi ipertensiva si continua con un mantenimento di 20 mg ogni 4-12 ore (fino a un massimo di 120mg/die). E' importante ricordare che l'effetto della nifedipina può essere potenziato dalla profilassi con solfato di magnesio.

- In caso di risposta insufficiente, associare LABETALOLO: 20 mg e.v. a bolo (in 1 minuto); se l'effetto non è ottimale, somministrare 40 mg dopo 15 minuti seguiti da 80 mg ogni 15 minuti per due volte consecutive fino ad un massimo di 220 mg. In alternativa è possibile effettuare una infusione continua di labetalolo in pompa ad un tasso iniziale di 4 ml/ora con la possibilità di raddoppiare la concentrazione ogni mezzora fino ad un massimo di 32 ml

(160mg)/ora, con lo scopo di ottenere una discesa della pressione sotto i valori di 160/110, idealmente attorno a 150/80.

La somministrazione di labetalolo ev deve essere eseguita in ambiente adeguatamente attrezzato. Sono contro-indicazioni l'asma e/o l'insufficienza cardiaca. Dosaggi elevati di labetalolo possono determinare bradicardia, ipotensione e ipoglicemia neonatali anche gravi. *La frequenza cardiaca materna non deve mai scendere sotto 60 battiti al minuto.* Nel caso si verifichi bradicardia o ipotensione è necessario usare come antidoto l'atropina a un dosaggio di 3mg e.v (40mcg/Kg). Lo shock cardiogeno che non risponde all'atropina e meglio trattato con una infusione e.v. di glucagone (2-10mg in glucosata al 5%)

Schema 2:

- LABETALOLO 200 mg os come farmaco di prima opzione: ciò consente di ridurre la pressione in circa 30 minuti e concede il tempo per le altre operatività. Una seconda dose può essere somministrata se necessario dopo 1 ora. Nel 50% delle gravide che richiedono un trattamento antipertensivo, la pressione viene controllata con la sola terapia orale. Il successivo mantenimento è di 200 – 800 mg ogni 8-6 ore (al massimo 2400mg)

E' necessario sottolineare che in ogni caso occorre evitare un calo eccessivamente rapido e marcato dei valori pressori che può pregiudicare la perfusione placentare, cerebrale, cardiaca o renale.

E' indicata la profilassi anticonvulsivante?

L'efficacia del $MgSO_4$ nella prevenzione della crisi eclamptica è stata definitivamente dimostrata (2, 14, 15, 16). La profilassi *deve* essere eseguita per almeno 24 ore nella fase di stabilizzazione, durante travaglio e per almeno 24 ore dopo il parto. (Vedi allegato "Schema di trattamento con $MgSO_4$ ", Capitolo Eclampsia).

NB. Il $MgSO_4$ ha un proprio effetto antipertensivo che può potenziare quello della nifedipina.

E' indicato il fluid management?

Al momento però non esiste sufficiente evidenza scientifica sugli effetti dell'espansione del volume plasmatico nelle donne preeclamptiche. Una eccessiva espansione dei volumi, associata al danno endoteliale diffuso e alla pressione colloidale osmotica ridotta, aumenta il rischio di edema polmonare e dovrebbe essere eseguita in condizioni di attenta monitoraggio della paziente. L'infusione di liquidi deve essere riservata ai casi con oliguria in fase di stabilizzazione, e non deve superare 80 ml/ora.

Come deve essere stabilito il timing del parto?

Le terapie mediche della preeclampsia grave hanno l'obiettivo di stabilizzare la paziente prima dell'espletamento del parto e di prevenire l'insorgenza di complicanze soprattutto materne nei casi in cui sia previsto un comportamento di attesa.

La stabilizzazione prevede:

- a) il controllo dei valori pressori
- b) la profilassi della crisi eclamptica
- c) se necessaria, la profilassi dell'RDS neonatale.

Questi obiettivi devono essere raggiunti prima dell'espletamento del parto, a qualunque epoca gestazionale, ad eccezione dei casi in cui l'espletamento del parto sia reso immediatamente necessario da situazioni di emergenza (ad esempio, distacco di placenta). La stabilizzazione deve essere ottenuta nel minor tempo possibile, preferibilmente entro 24-48 ore. Stabilizzata la paziente, si deve scegliere tra un comportamento d'attesa o il tempestivo espletamento del parto.

In assenza di complicazioni materne o fetali che richiedano l'espletamento del parto, il fattore più importante per la decisione terapeutica è l'epoca gestazionale.

Nei casi, peraltro rari, in cui la preeclampsia grave si manifesta *prima di 24 settimane* di gestazione, la possibilità di prolungare la gravidanza fino ad un'epoca sufficiente a garantire il benessere neonatale è bassissima. In tali casi è fondamentale fornire un corretto counselling ai genitori, che dovranno essere coinvolti nella scelta fra l'immediato espletamento del parto o la gestione conservativa, che espone al rischio di complicanze sia materne che fetoneonatali. In caso di gestione conservativa è indicata la profilassi RDS a partire da 24+0 settimane di gravidanza.

Nei casi in cui la preeclampsia grave insorge *dopo 32 settimane* gestazionali la condotta di attesa non presenta alcun vantaggio per il feto, mentre aumentano i rischi di complicanze materne. In tali casi è indicato l'espletamento del parto. Al di sotto delle 34 settimane, e fino a 38 settimane in caso di previsione di taglio cesareo elettivo, è indicata la profilassi dell'RDS neonatale con corticosteroidi.

Le pazienti in cui la preeclampsia grave insorge *tra 24 e 32 settimane* di gestazione possono essere sottoposte ad una condotta di attesa, compatibilmente con le condizioni materne e fetali. I dati ad oggi disponibili suggeriscono che il prolungamento della gravidanza di 7-15 giorni migliora significativamente gli esiti neonatali a breve termine.

Il comportamento di attesa è peraltro controindicato in presenza delle seguenti condizioni:

a) materne:

- ipertensione grave (pressione arteriosa sistolica ³ 160 e/o diastolica ³ 110 mmHg) non controllata dalla terapia antipertensiva (dose massima raccomandata di almeno 2 farmaci antiipertensivi)
- eclampsia
- edema polmonare
- oliguria (diuresi < 500 ml/24 ore o < 80ml /4 ore)
- segni di alterata funzione renale (creatininemia > 1,4 mg/dl) (o 1,2 ?)
- sintomi di eclampsia imminente quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria) e alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale)
- epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro persistenti
- piastrinopenia (<100.000/mm³) o sindrome HELLP

NB: la proteinuria ingravescente isolata non è un'indicazione all'espletamento del parto.

b) fetali:

- alterazioni cardiocografiche (decelerazioni tardive o variabili gravi ripetitive, prolungata riduzione della variabilità o variabilità a breve termine patologica)
- oligoidramnios grave
- restrizione della crescita fetale
- inversione del flusso diastolico nell'arteria ombelicale

L'obiettivo della gestione conservativa consiste nel proseguire la gravidanza in regime di accurato monitoraggio materno-fetale e nell'adeguare la terapia al fine di mantenere la stabilizzazione delle condizioni cliniche della paziente.

Nel corso della gestione clinica di attesa le valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali delle condizioni materne e fetali dovrebbero essere le seguenti:

Valutazioni materne:

- Esame obiettivo:
 - misurazioni ripetute della pressione arteriosa almeno 4 volte al giorno a seconda della condizione clinica (eventualmente mediante monitoraggio automatico continuo dei valori pressori)
 - controllo quotidiano del peso e della diuresi
 - rilevamento di sintomi e segni quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), edema polmonare, cianosi, epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro
- Esami di laboratorio:
 - con frequenza correlata alla stabilità o meno del quadro clinico, ma almeno tre volte alla settimana:
 - emocromo con conta piastrinica
 - LDH, bilirubina
 - AST, ALT
 - creatinina (clearance creatinica se creatinina > a 1,2 mg/dl)

Valutazioni fetali:

Se < 24 settimane:

- rilevamento del BCF
- biometria ecografica ogni 2 settimane

- valutazione del liquido amniotico e Doppler velocimetria feto-placentare se indicata. Non esistono evidenze specifiche circa la frequenza di ripetizione di tali esami, che deve essere stabilita caso per caso a seconda della situazione clinica

Se \geq 24 settimane:

- biometria ecografica ogni 2 settimane

- CTG computerizzato, valutazione del liquido amniotico e Doppler velocimetria feto-placentare se indicata.

Non esistono evidenze specifiche circa la frequenza di ripetizione di tali esami, che deve essere stabilita caso per caso a seconda della situazione clinica

Quando è indicata la profilassi dell'RDS neonatale?

Al di sotto delle 34 settimane, e fino a 38 settimane in caso di previsione di taglio cesareo elettivo, è indicata la profilassi dell'RDS neonatale con corticosteroidi.

Quale deve essere la modalità del parto?

Non esistono studi randomizzati che confrontino il parto vaginale con il taglio cesareo nelle donne con preeclampsia grave, ma diversi studi osservazionali riportano una elevatissima incidenza di tagli cesarei. La via vaginale dovrebbe essere tentata in tutte le gravidanze \geq 32 settimane di epoca gestazionale, con feti normosviluppati e reperto ostetrico favorevole. Non esistono controindicazioni all'uso di prostaglandine per l'induzione del travaglio. La via chirurgica è preferibile in presenza di feti con ritardo di crescita, in epoche gestazionali \leq 32 settimane, in caso di reperto ostetrico sfavorevole oltre che per indicazioni materne e/o fetali al taglio cesareo.

Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?

Durante il travaglio è necessario misurare i valori pressori almeno una volta all'ora o se possibile in continuo, e verificare la comparsa di sintomi o segni premonitori di aggravamento rapido (cefalea intensa, disturbi visivi o neurologici, epigastralgia a barra, iperreflessia, confusione mentale).

Che tipo di analgesia /anestesia è corretto utilizzare?

L'anestesia/analgesia loco-regionale sono le tecniche di scelta nelle pazienti con preeclampsia grave che non abbiano concomitanti significative alterazioni della coagulazione. L'anestesia generale in caso di taglio cesareo deve essere limitata ai casi in cui vi è controindicazione assoluta all'anestesia periferica.

Quale deve essere la gestione del postpartum e del puerperio?

L'espletamento del parto può non tradursi in un immediato miglioramento del quadro clinico della preeclampsia grave. Un terzo delle crisi eclamptiche e numerose altre complicazioni si manifestano in puerperio. Devono pertanto essere proseguite la terapia antipertensiva, la profilassi anticonvulsivante ed il monitoraggio clinico e laboratoristico materno:

- proseguire il trattamento antipertensivo usato prima del parto, riducendolo progressivamente se la pressione arteriosa scende al di sotto di 140/90 mmHg.

- proseguire la profilassi con MgSO₄ per almeno 24 ore

- controllo dei valori pressori almeno quattro volte al giorno nelle prime 72 ore di puerperio, quindi quotidianamente fino a normalizzazione

- controllo della diuresi nelle prime 24 ore di puerperio, e successivamente secondo indicazione (in presenza di oliguria)

- esame obiettivo almeno due volte al giorno con ricerca di *rilevazione dei segni di allarme (cefalea, disturbi visivi, dolore a barra... ecc)*

- esami di laboratorio (emocromo con conta piastrinica, creatininemia, AST, ALT, LDH, bilirubina; altri esami, ad esempio test di coagulazione, proteine totali, elettroliti, devono essere eseguiti solo in presenza di indicazioni specifiche) a 12-24 ore dal parto. Se tali accertamenti risultano normali, non è indicato ripeterli. Se i parametri risultano anormali ma stabili o peggiorano, devono essere ripetuti con frequenza che dipende dalle condizioni cliniche della paziente, fino a normalizzazione.

Le complicanze della preeclampsia grave possono manifestarsi anche a distanza di diversi giorni dal parto, per cui occorre che sia organizzato un follow-up della paziente sino alla normalizzazione dei valori pressori e della

proteinuria, che dovrebbe avvenire comunque entro 6-12 settimane dal parto. Pertanto è utile eseguire un controllo dei valori pressori e della proteinuria (qualunque metodica) a 6-12 settimane dal parto. Nel caso in cui i valori pressori o la proteinuria rimangano elevati oltre 12 settimane, si deve considerare la possibilità di una patologia cronica.

RACCOMANDAZIONI

La paziente deve essere ricoverata in un centro adeguato e stabilizzata prima dell'espletamento del parto.

GRADO GPP

Le pazienti con preeclampsia grave devono essere sottoposte a profilassi con solfato di magnesio per prevenire la crisi eclamptica. **GRADO A**

L'obiettivo del trattamento antiipertensivo nelle pazienti con preeclampsia grave è quello di prevenire complicanze dell'ipertensione quali eventi cerebrovascolari e/o cardiovascolari.

I farmaci di scelta sono a nifedipina a lento rilascio per os e il labetalolo per via e.v. **GRADO A**

Non esistono evidenze di efficacia del fluid management (trattamento con soluzioni per espandere il volume plasmatico). **GRADO A**

Per E.G. < **24** settimane sono indicati il counselling e l'eventuale espletamento del parto **GRADO C**

Per E.G. **24-32** settimane è indicata la condotta di attesa per almeno 24 ore perché abbia effetto la profilassi dell'RDS neonatale compatibilmente con le condizioni materne e fetali. **GRADO B**

In assenza di indicazioni materne o fetali all'espletamento immediato del parto può essere tentato il prolungamento della gravidanza per 7-15 giorni in quanto migliora gli esiti neonatali a breve termine. **GRADO A**

Per E.G. > **32** settimane è indicato l'espletamento del parto dopo stabilizzazione delle condizioni cliniche materne. **GRADO B**

La presenza di preeclampsia grave non è una indicazione assoluta al taglio cesareo, anzi è suggerita la via vaginale. La modalità del parto dovrà comunque essere scelta in base alle condizioni materne, fetali e al reperto ostetrico.

GRADO C

La tecnica anestetica/analgesica più indicata è quella loco-regionale. L'anestesia generale deve essere limitata ai casi in cui vi è controindicazione assoluta all'anestesia loco-regionale **GRADO C**.

9. Livingston JC e coll. Magnesium Sulfate in Women with Mild Preeclampsia: a Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 101, 217-20, 2003
10. ACOG Practice Bulletin, Number 29. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 98, suppl 177-85, 2001
11. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin. Perinatol.* 31;835-52;2004
12. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concept of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*, 287, 3183-5, 2002
13. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006.
14. Magpie Trial Collaboration Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 359(9321), 1877-90, 2002
15. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Guideline n: 10. July 2006.
16. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1,2006.
17. Mortl MG, Schneider MC. Key issues in assessing, managing and treating patients presenting with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2000;9:39-44.
18. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 2006.
19. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel JG et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 112;1358-68;2005.
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102, 181-92, 2003.
21. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 76, 1070-76, 1990.
22. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 818-22, 1994.
23. Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 77, 331-7,1991.
24. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia remote from term. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, 2003.
25. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin.Obstet.Gynecol.* 48;430-440;2005.
26. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM et al. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 169;1096-1101;1993.
27. Amorim MMR, Santas LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 1283-8, 1999.
28. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*, 186:1174-7; 2002.
29. Norwitz ER, et al. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 45:308-29; 2002.
30. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 122:1122-31; 2013.
31. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtrop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 19;374(9694):979-88
32. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, Porath M, Oudijk MA, Bloemenkamp KW, Groot CJ, van Beek E, van Huizen ME, Oosterbaan HP, Willekes C, Wijnen-Duvekot EJ, Franssen MT, Perquin DA, Sporken JM, Woiski MD, Bremer HA, Papatsonis DN, Brons JT, Kaplan M, Nij Bijvanck BW, Mol BW; HYPITAT-II study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Jul 7;11:50
33. Sibai BM. Induction of labour improves maternal outcomes compared with expectant monitoring in women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia. *Evid Based Med.* 2010 Feb;15(1):11-2
34. NICE Clinical Guideline Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy August 2010.

ECLAMPسيا E ALTRE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA PREECLAMPسيا

Massimo Lovotti

Unità Operativa di Ostetricia - Ospedale "Valduce" - Como

PREMESSA

Il sistema nervoso centrale è uno degli organi bersaglio del processo preeclamptico. Recenti importanti studi sperimentali su animali di laboratorio (22) hanno ben evidenziato come alla base dei sintomi neurologici della preeclampsia si trovi una condizione di edema cerebrale, conseguente a modificazioni funzionali dei vasi cerebrali che determinano uno stato di iperperfusion cerebrale.

L'aumentata pressione di perfusione cerebrale associata alla alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica, provoca il caratteristico "edema vasogenico" del tessuto cerebrale. L'intensità e l'estensione di questi fenomeni, prevalenti nelle regioni parietali e occipitali posteriori (42), spiegano bene tutta la gamma dei sintomi neurologici della preeclampsia: la cefalea, i disturbi visivi, la cecità transitoria, le convulsioni, fino alla grave complicanza delle emorragie cerebrali.

Cosa si intende per eclampsia?

Con il termine di "eclampsia" si intende la comparsa di uno o più episodi convulsivi in una gravida o puerpera che presenta i segni ed i sintomi della preeclampsia, vale a dire ipertensione e proteinuria (1, 2).

Talvolta però la crisi convulsiva non viene testimoniata, e la paziente viene trovata in uno stato di incoscienza detto stato post-critico (diversi gradi di coma): anche in questo caso si deve sospettare l'avvenuta crisi eclamptica.

In caso di convulsioni la crisi eclamptica va sempre sospettata anche quando non sono presenti ipertensione (15-20% dei casi) o proteinuria (15%) (7)

Quali sono le altre cause di convulsioni in gravidanza?

La diagnosi differenziale si pone con le manifestazioni delle diverse forme di epilessia, con altre patologie cerebrovascolari (7,23) quali le emorragie, le ischemie o le trombosi; cause meno comuni di convulsione sono i tumori cerebrali (primitivi o secondari), le malattie metaboliche che portano ipoglicemia o iponatremia, le infezioni o setticemie, l'abuso di sostanze tossiche (36).

Qual è la frequenza della eclampsia?

L'incidenza della eclampsia viene valutata in numero di casi ogni 10.000 parti: in Europa oscilla tra 2,4 e 6,2 / 10.000 parti, vale a dire circa 1 caso ogni 2000/3000 nascite (3,21,33).

L'incidenza è però molto diversa nei paesi in via di sviluppo, dove ha una frequenza 16-18 volte superiore, cioè 1-2 attacchi eclamptici ogni 100 parti (24). Questi dati confermano il concetto che l'incidenza della eclampsia sia un sensibile indicatore della qualità della assistenza alle nascite del sistema sanitario di una nazione (21).

Rispetto ai vari momenti della gravidanza, l'eclampsia si può manifestare prima del parto (45% dei casi) oppure in travaglio (19%) o dopo il parto (36%) (25). Questo stesso studio inglese del 2005 ha inoltre segnalato come le forme durante la gravidanza siano prevalenti prima della 37° settimana, mentre le forme in travaglio e del puerperio risultino più frequenti nel periodo del termine della gestazione.

Il 90% dei casi in gravidanza avviene dopo la 28a settimana; l'1% circa dei casi avviene prima della 20a settimana ed è associato alla presenza di una patologia del trofoblasto (mola) (4).

Esiste una forma "tardiva" postpartum di eclampsia che compare dopo le 48 ore dal parto e può presentarsi fino a 6 settimane dopo (5, 32). Questa forma, detta anche "late eclampsia" (6), oltre che essere percentualmente in crescita negli ultimi anni, è probabilmente ancora molto sottostimata dal punto di vista epidemiologico (20,32,33).

Si può prevedere o prevenire l'attacco eclamptico?

La crisi convulsiva in genere **non è prevedibile**: infatti in studi retrospettivi, l'eclampsia risulterebbe prevedibile solo in un 15-20% dei casi (8,9); spesso è la stessa eclampsia ad essere l'esordio della preeclampsia (fino al 60% nelle casistiche delle eclampsie) (9), in gravide che fino a quel momento non avevano manifestato alcun segno o sintomo di malattia. Alcuni sintomi (cefalea, disturbi visivi di ogni genere, stato di agitazione psico-motoria, clonie/iperclonie)

nie, epigastralgia) sono detti di **“segni di eclampsia imminente”**, in quanto sono un segnale di aumentato rischio di convulsioni (18, 20, 33). Le convulsioni possono comparire anche durante la profilassi con solfato di magnesio (10% dei casi) (8).

Se sostanzialmente imprevedibile, l'eclampsia **può invece essere prevenuta** attraverso un modello articolato di azioni curative (24) quali: a) regolari ed appropriati controlli prenatali, allo scopo di individuare precocemente le forme di ipertensione, b) pronta ospedalizzazione con seguente applicazione di protocolli di gestione clinica e farmacologica della ipertensione, c) uso adeguato della profilassi con solfato di magnesio (12).

Questo spiega perché, negli anni, l'incidenza della eclampsia nei paesi sviluppati si sia progressivamente ridotta (34), e come questa riduzione si sia molto accentuata (25,35), negli anni successivi alla pubblicazione del Magpie Trial sull'utilità della profilassi con magnesio solfato (12).

Cosa fare di fronte ad una crisi convulsiva?

Di fronte ad una crisi convulsiva la prima cosa da fare è **chiamare altre persone in aiuto**, se possibile personale esperto (ostetrici, ostetriche, anestesisti) che conosca i protocolli di azione in questa situazione di emergenza e che accorra già fornito del materiale necessario per l'assistenza, contenuto in apposita scatola di trasporto (“eclampsia box”) (Box n.5) che andrebbe tenuta in reparto e periodicamente aggiornata.

E' stato recentemente chiarito (29) che la crisi eclamptica in se può essere causa diretta di morte materna per arresto cardiorespiratorio. Per questo motivo non bisogna mai lasciare da sola la gravida/puerpera con le convulsioni: se si è stati testimoni della crisi convulsiva, bisogna infatti subito attivarsi per essere pronti a prestare una adeguata assistenza rianimatoria. Durante la crisi convulsiva altro non si deve fare che proteggere e contenere la persona che ne è colpita, per evitare che si ferisca da sola nello stato tonico-clonico. La prima crisi per fortuna è quasi sempre di breve durata (60-75 secondi) e passa da sola senza necessità di terapia farmacologica (36)

I primi gesti dell'assistenza una volta terminata la crisi sono quelli che seguono le regole dell'ABC della rianimazione:

“A” (Airway)

- Posizionare la donna su piano rigido (va bene in terra) e, se gravida, in decubito laterale sinistro o dislocando con la mano l'utero verso sinistra. Questa posizione allevia la compressione aortocavale, significativa dalla 20° settimana in poi (37), e consente di effettuare efficaci compressioni toraciche in caso sia necessario procedere ad una rianimazione primaria.

- Cercare di stabilire e in caso di mantenere la pervietà delle vie aeree (dispositivo di Guedel) (non tentare queste manovre durante la fase clonica)

- Liberare le vie aeree da ogni tipo di ostruzioni (secrezioni, vomito..)

“B” (Breathing)

- Liberare le vie aeree, controllare la ripresa della respirazione: l' attacco eclamptico avviene in apnea e spesso l'apnea prosegue nella fase post-crisi

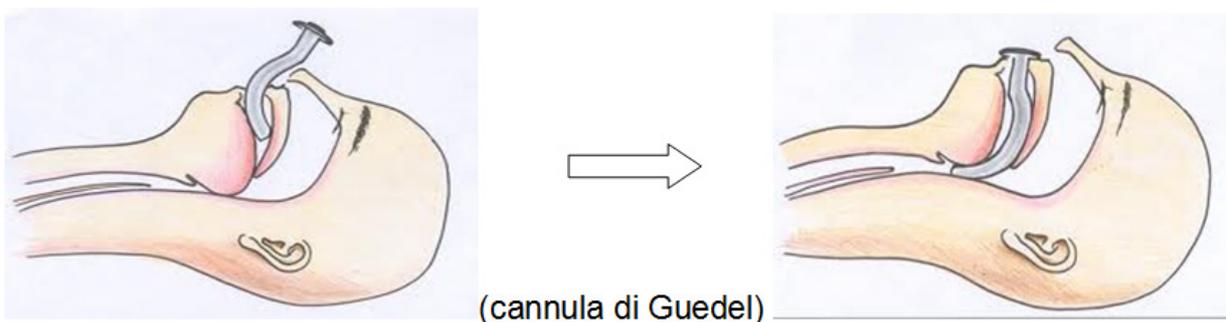
- Nel caso di assenza di ripresa del respiro spontaneo, iniziare ventilazione con ambu e somministrare ossigeno appena possibile.

“C” (Circulation)

- Controllare la presenza del polso e la pressione

- Se polso assente, iniziare rianimazione primaria (CRP) e chiamare in aiuto il team dell'arresto cardiaco (37)

- Assicurare quanto prima almeno un accesso venoso (meglio due)



Quali sono i trattamenti da mettere in atto una volta che è terminato l'evento acuto?

L'obiettivo principale dell'assistenza dopo l'evento convulsivo è quello di **stabilizzare le condizioni della gestante** (2) mediante le seguenti due azioni:

1. Prevenire la ricorrenza delle convulsioni con la somministrazione di magnesio solfato (2,11,15).(vedi box 2) **(Grado A di evidenza)**
2. Ridurre i valori della pressione arteriosa quando questi siano superiori o uguali a 160 mmHg di sistolica e a 110 mmHg di diastolica (vedi Box 3) (27)

Le linee Guida del NICE sulla ipertensione in gravidanza (26) sostengono che, pur non esistendo trial clinici randomizzati sulla necessità di trattamento delle forme gravi di ipertensione, c'è però consenso diffuso sulla necessità di ridurre i valori di pressione, anche se nessun particolare farmaco antiipertensivo si è dimostrato migliore di un altro. C'è consenso sull'uso di labetalolo (orale e endovena), nifedipina (orale) e idralazina (endovena); tra questi il labetalolo è l'unico farmaco che sia stato registrato per l'uso in gravidanza. Una metanalisi (30) ha segnalato l'associazione tra la terapia con idralazina e alcuni esiti negativi materno-fetali, legati ad un suo incontrollato ed eccessivo effetto ipotensivo.

Una recente pubblicazione ad opera dell'ACOG (27) segnala che la persistenza per oltre 15 minuti di valori di ipertensione maggiori o uguali a 160 di sistolica e/o 110 di diastolica, in gravide con preeclampsia/eclampsia, costituisce una emergenza ipertensiva che richiede un rapido ed efficace trattamento.

E' consigliabile, se la gravidanza è in corso, ridurre i valori di pressione non troppo rapidamente, allo scopo di evitare gli effetti negativi sulla perfusione placentare e cerebrale.

Come gestisco la gravidanza dopo un attacco eclamptico?

- Se l'eclampsia è avvenuta durante la gravidanza, una volta cessate le convulsioni, e messe in atto le misure di stabilizzazione materna, si devono **controllare le condizioni fetali mediante la cardiocografia**. L'ipossia materna che si instaura durante la convulsione, può causare alterazioni della frequenza cardiaca fetale oltre che del tono uterino. Dopo l'attacco eclamptico è relativamente frequente riscontrare bradicardia fetale, decelerazioni tardive, riduzione della variabilità e tachicardia compensatoria, alterazioni che si risolvono in genere entro 10-15 minuti dalla fine dell'attacco, grazie alla progressiva correzione della ipossiemia materna.

- E' importante proseguire l'**osservazione** per almeno 24-48 ore di queste pazienti secondo una modalità di sorveglianza **di tipo semintensivo**, che richiede il controllo e la registrazione su apposita scheda di monitoraggio, di alcuni parametri materni quali: la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, la presenza dei riflessi rotulei, la frequenza degli atti respiratori e la saturimetria periferica, il bilancio orario tra liquidi infusi e diuresi. E' utile aumentare la concentrazione di ossigeno (ossigeno in maschera ad alto flusso) per rispondere alla aumentata richiesta (ossimetria periferica percutanea > 97%). E' molto importante infine un attento controllo della quantità totale di liquidi infusi, in generale non superiore a 75-80 ml/ora, e della diuresi oraria.

- Riguardo alla modalità del parto, **non è mai indicato eseguire un taglio cesareo in emergenza** (1, 2) nemmeno con segnali di sofferenza fetale (28), non prima di aver stabilizzato le condizioni emodinamiche materne, vale a dire di aver instaurato la profilassi con MgSO₄ e di aver controllato farmacologicamente l'ipertensione, pena il rischio di favorire emorragie cerebrali (28-29). Una volta stabilizzata la madre, il parto per via vaginale è consentito se c'è travaglio in atto, se c'è stata una piena ripresa di coscienza o se residuano solo minime alterazioni neurologiche (stordimento), e se non sono comparse altre complicazioni. È consigliato invece il parto cesareo quando permane uno stato di incoscienza, quando si manifesta uno stato di agitazione psicomotoria che non consente collaborazione, quando compaiono segnali di complicanze (es.mettorragia), quando il parto per via vaginale sia prevedibile in tempi troppo lunghi, quando persistano segni di sofferenza fetale, e in caso di chiare indicazioni ostetriche che controindichino il parto naturale (31).

Nessuna controindicazione all'uso di prostaglandine PGE₂ e di ossitocina.

L'anestesia spinale e l'analgesia peridurale sono consigliate (17). **(grado A di evidenza)**

Procedere sempre all'espletamento del parto, anche con un apparente totale miglioramento delle condizioni materne e fetali, a qualunque epoca gestazionale.

Quali indagini e quali esami si devono effettuare?

- Le gravidanze con eclampsia sono spesso complicate da patologie quali (35) distacco di placenta (2,2 OR), necessità di ventilazione assistita (102,3 RR), RDS dell'adulto (36,2 RR), insufficienza renale acuta (20,9 RR), shock ostetrico (10,2 RR) arresto cardiaco (6,3 RR), emorragia (2,9 RR), morte materna (26,8 RR), mortalità fetale (2,4 RR) e

neonatale (2,9 RR).

- E' necessario monitorare frequentemente (in relazione alle condizioni cliniche) esami quali l'emoglobinemia e/o l'ematocrito e le piastrine, gli indici di funzionalità epatica (transaminasi, LDH e bilirubina T/D) e di funzionalità renale (creatininemia, azotemia). Le indagini della coagulazione sono indicate solo in caso di sindrome HELLP o con segni di coagulazione intravasale disseminata (CID).

- Utile eseguire un RX del torace in caso di segni persistenti di alterata saturazione d'ossigeno sia per escludere una polmonite "ab ingestis", che per identificare stati di edema-predema polmonare o versamenti pleurici o pericardici.

- La RMN, in particolare con la tecnica T2-weighted (10), è un importante mezzo diagnostico, in quanto consente, diversamente dalla TAC (16), di identificare lo stato di edema cerebrale tipico della eclampsia e di escludere altre cause di convulsione.

ALTRE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA PREECLAMPSIA

LA CEFALEA

La cefalea è il primo segno del coinvolgimento dell'encefalo nel processo preeclamptico. Gli studi eseguiti grazie alla tecnica del Doppler transcranico, hanno dimostrato come ci sia una correlazione fra la cefalea e l'aumento della pressione di perfusione cerebrale (38,39). L'alterazione dei meccanismi neuro regolatori dei vasi cerebrali e la relativa formazione dell'edema cerebrale potrebbero essere alla base della genesi della cefalea.

La cefalea è uno dei segni definiti di "eclampsia imminente"; è infatti il segno più frequentemente riscontrato prima degli attacchi eclamptici, con una percentuale intorno all' 85% dei casi (20,40).

Inoltre è indipendente sia dal livello di ipertensione (stessa percentuale con rilievi di ipertensione grave o con ipertensione moderata) che dal momento di insorgenza (ante-, intra- o postpartum)(40)

Per questi motivi, quando si manifesta, diventa una indicazione assoluta alla profilassi con solfato di magnesio.

La cefalea è infine uno dei criteri di diagnosi di forma grave di preeclampsia (2,26).

Se persiste nonostante la terapia con magnesio, diventa una indicazione all'espletamento del parto e alla cessazione della gestione di attesa delle forme di preeclampsia precoce grave (41)

I DISTURBI VISIVI

I disturbi visivi precedono nel 45% dei casi un attacco eclamptico (40). Gli studi sperimentali (42), confermati dalle immagini della RMN(13), hanno chiarito che la formazione dell'edema cerebrale non avviene in modo uniforme, ma interessa prevalentemente le regioni posteriori occipitali (nuclei genicolati laterali). Sono queste le aree della percezione visiva, il cui coinvolgimento è probabilmente alla base dei classici disturbi quali la visione annebbiata, i lampi di luce, la visione sdoppiata, la riduzione del campo visivo.

In un 1-15% delle eclampsie è stata descritta la perdita completa della vista in uno o entrambi gli occhi(14). Questa condizione, nota come amaurosi o cecità corticale, è in genere transitoria e viene recuperata con la risoluzione dell'edema cerebrale in un tempo variabile da 2 ore a 21 giorni (14). La diagnosi differenziale si pone con il distacco di retina da causa ipertensiva, situazione nella quale la perdita della visione risulta irreversibile.

I trattamenti di questi disturbi non sono diretti; è indicata la profilassi con magnesio solfato e la riduzione ed il controllo della pressione arteriosa. La presenza dei disturbi visivi fa classificare la forma di preeclampsia come grave, con tutte le conseguenze sulla sua gestione clinica (41).

L'EMORRAGIA CEREBRALE (STROKE)

Per stroke si intende la perdita improvvisa della funzione cerebrale, che si mantiene per almeno 24 ore, e che apparentemente non abbia altre cause che quelle di origine vascolare (23). Esistono diversi sottotipi di strokes : da ischemia arteriosa (vasospasmo o ostruzione), da trombosi venosa dei seni cerebrali, da emorragia intraparenchimale (malformazioni artero-venose o MAV), da emorragia sub aracnoidea (23).

L'incidenza dello stroke in gravidanza è 3 volte superiore (34,2 per 100000 parti) rispetto alla sua incidenza nella stessa fascia di età di donne non gravide (10,7 per 100.000 donne di età fra 15 e 44 anni): la metà di queste emorragie cerebrali avviene dopo il parto (43).

In gravidanza lo stroke è nel 27% dei casi per ischemia, nel 25% per emorragie, nel 2% per trombosi venosa e nel 46% dei casi per eventi cerebrovascolari legati alla gravidanza, e tra questi la patologia preeclamptica è prevalente (43). Infatti in gravide con eclampsia, al momento della crisi o poco dopo, può comparire una emorragia cerebrale massiva che porta la donna a rapida morte(44). Ci sono altresì quadri di emorragia intracranica non letali.

L'emorragia è più comune nelle donne più anziane e colpite da ipertensione cronica, verosimilmente a causa del danneggiamento prolungato delle pareti dei vasi cerebrali (44). In altri casi invece è il processo di edema e infarciamento cerebrale che può evolvere in un quadro emorragico(45); queste forme sarebbero più frequenti in donne giovani e che associano l'eclampsia alla HELLP Syndrome (44). Più rare invece, nelle donne con preeclampsia, le emorragie dovute a rottura di aneurismi, a malformazioni atero-venose, o le emorragie sub aracnoidee, queste ultime con la prognosi migliore (46).

Appena sospettata la presenza di una emorragia cerebrale, vanno applicati rapidamente i mezzi diagnostici (RMN/TAC) e le consulenze specialistiche (neurologo, neurochirurgo, neuroranimatore).

La gestione della gravidanza sarà subordinata e integrata con la gestione della patologia neurologica.

Il maggior ruolo degli ostetrici sta nella possibilità di attuare mezzi di prevenzione per questa complicanza.

La principale azione preventiva consiste nel raggiungere un controllo ottimale dei valori di ipertensione, in particolare dell'ipertensione sistolica (27). Infatti in una casistica di 28 donne con grave preeclampsia colpite da stroke, tutte tranne una avevano avuto, poco prima dello stroke, valori di pressione sistolica superiori/uguali a 160mmHg, mentre solo il 13% presentava valori di ipertensione diastolica superiori a 110 mmHg. Inoltre negli ultimi due report sulla mortalità materna in Gran Bretagna (28,29) è stato molto enfatizzato come l'emorragia intracranica sia stata la singola causa più comune di morte materna e come un inefficace controllo della pressione fosse il più frequente fattore sfavorevole associato (sub standard care). Infine recentemente (27) l'American College ha identificato nel valore di 160 mmHg il criterio per definire grave una ipertensione in donne gravide o nel postpartum.

Una seconda importante azione preventiva sta nella attenzione che va posta quando si deve eseguire una anestesia generale in un grave ipertesa preeclamptica. E' infatti ben noto agli anestesisti l'effetto ipertensivo provocato dal laringoscopia al momento della intubazione (48) e la necessità di prevenire farmacologicamente questa risposta negativa. Dovrebbero sempre essere evitate quelle azioni affrettate che potrebbero compromettere la salute materna: infatti anche nelle situazioni di emergenza dovute a pressanti motivazioni fetali, all'anestesista va concesso tutto il tempo necessario per stabilizzare le condizioni materne prima di procedere alla intubazione e alla esecuzione dell'anestesia generale (28).

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche valide e consistenti (Livello A):

- La profilassi della preeclampsia con magnesio solfato riduce il rischio di eclampsia (RR 0,52 CI 95% = 0,37-0,64). (11).
- Il farmaco di scelta per il trattamento dell'eclampsia (prevenzione delle ricorrenze) è il solfato di magnesio (RR 0,42 CI 95% = 0,23-0,76) (12).
- L'analgesia peridurale e l'anestesia spinale sono forme sicure ed indicate in caso di eclampsia (17).

Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C di evidenza)

- La cefalea è il sintomo clinico che più frequentemente precede l'attacco eclamptico (segni di eclampsia imminente) e se persistente identifica una forma grave di preeclampsia (41).
- La miglior prevenzione della grave complicanza della emorragia cerebrale è il trattamento rapido ed efficace dei valori di ipertensione sistolica superiori/uguali a 160mmHG (27,28,29).
- Agli anestesisti prima di una anestesia generale in una donna con una grave forma di preeclampsia, va concesso tutto il tempo necessario per stabilizzare la paziente e per evitare il riflesso ipertensivo della intubazione, anche in presenza di segnali non rassicuranti del benessere fetale (28).

Bibliografia

1. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402-10.
2. ACOG Practise Bulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 159-67.
3. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994; 309: 1395-1400.
4. Sibai BM, Abdella TH, Taylor HA. Eclampsia in the first half of pregnancy. *J Reprod Med* 1982; 27: 706-8.
5. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 307-12. 56 LINEE GUIDA
6. Lubarsky SL et al. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 502-5.
7. Witlin AG, Friedman SA et al. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy: beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1139-48.
8. Katz VL, Farmer R, Kuller J. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1389-96.
9. Sibai BM, Abdella TH et al. Eclampsia V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 581-6.

10. Zeeman GG et al : Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 714-20
11. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
12. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
13. Moseman CP, Shelton S : Permanent blindness as a complication of pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 943-5
14. Cunningham FG et al: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291-8
15. Lopez-Llera M. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 4-9.
16. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 935-41.
17. Wallance DH, Leveno KJ et al. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 193.
18. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruption placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1322-9.
19. Sibai MB. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1520-6.
20. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: A preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1174-7
21. Zwart JJ, Richters A, et al. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112;820-7
22. Euser AG, Cipolla MJ Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats *Hypertension* 2007; 49:334-40
23. Petitti DB et al: Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28:280-3
24. Sibai BM, Disparity in the rate of eclampsia and adverse pregnancy outcome from eclampsia *Am J Obstet Gynecol* 2011; 118: 976-7
25. Knight M, Eclampsia in United Kingdom 2005 *BJOG* 2007;114:1072-78
26. NICE Clinical Guideline Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy August 2010
27. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia Committee Opinion N. 514 ACOG *Obstet Gynecol* 2011;118:1465-8 *Obstet Gynecol* 2011;118:1465-8
28. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal death to make motherhood safer:2003-2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Death in United Kingdom. December 2007
29. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal death to make motherhood safer: 2006-2008 *BJOG* Vol.118; suppl.1; March 2011
30. Magee LA, Cham C, et al Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis *BMJ* 2003; 337:955
31. J. Moodley and G.Kalane A Review of the management of Eclampsia : Practical Issue *Hypert. In Pregn.* 2006; 25: 47-62
32. Al-Safi Z et al. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia *Obstet Gynecol* 2011; 118:1102-7
33. Andersgaard AB et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:929-36
34. Leitch CR, Cameron AD, Walker JJ The changing pattern of eclampsia over a 60-year period *BJOG* 1997; 104:917-22
35. Liu S et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118:987-94
36. Norwitz ER Eclampsia UpToDate Feb.2008
37. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Green-top Guideline n.56 Maternal Collapse in Pregnancy and Puerperium Jan.2011
38. Belfort MA et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia *BJOG* 1999;106: 814-21
39. Sherman RW et al.Cerebral haemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia as assessed by transcranial Doppler Ultrasonography. *Br J Anaesth* 2002; 89: 687-92
40. Cooray SD et al Characterization of Symptoms Immediately Preceding Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011;118:995-9
41. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indication. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 514.e1-e9
42. Cipolla MJ. Cerebrovascular Function in Pregnancy and Eclampsia. *Hypertension* 2007;50:14-24
43. James AH et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and puerperium *Obstet Gynecol* 2005; 106:509-16
44. Zeeman GG Neurologic Complication of Pre-eclampsia *Semin Perinatol* 2009; 33: 166-72
45. Salerni A, Wald S, Flanagan M : Relationship among cortical ischemia, infarction and hemorrhage in eclampsia. *Neurosurgery* 1988; 22:408-10
46. Witlin AG et al. : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy – Beyond eclampsia . *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1139-48
47. Martin JN et al. : Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 246-54
48. Allen RW, James MF, Uys PC: Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *Br J Anaesth* 1991;66:216-23

Appendice 1: Box

Box 1 :

SUCCESSIONE DELLE AZIONI IN CASO DI ATTACCO ECLAMPTICO

1. AFFRONTARE LA FASE ACUTA
2. STABILIZZARE LE CONDIZIONI MATERNE
3. CONCLUDERE LA GRAVIDANZA

Box 4 : Modalità del parto dopo eclampsia

NB : STABILIZZARE SEMPRE LE CONDIZIONI MATERNE PRIMA DI QUALUNQUE TIPO DI PARTO

Parto Vaginale se :

- in travaglio attivo
- piena ripresa di coscienza (o solo minimo deficit neurologico)
- nessuna altra complicanza

Parto Cesareo se :

- permane stato di incoscienza
- paziente non collaborante in stato di agitazione psico-motoria
- segni di insorte complicanze
- parto prevedibile in tempi lunghi (>12 ore)
- indicazioni ostetriche al cesareo
- indicazioni fetali

Box 2 : Profilassi con magnesio

- **Carico di MgSO₄ : 4gr in bolo lento e.v. in 20'**
- **Mantenimento: 1g per ora e.v.**
- **Se convulsioni continue o ricorrenti:** bolo di MgSO₄ 2g < 70 kg; bolo 4g > 70 Kg, ev come per la dose di carico, in 5-10 minuti. Se non efficace: Diazepam 10 ml ev o anestesista per tiopentone 50 mg ev (intubare)
- **Monitoraggio:** riflesso patellare diuresi, F.Resp. , sat. O₂ **ogni ora**. Valutare magneemia solo con segni di tossicità.
- **Stop infusione** e valutare livelli magneemia se:
 - a) riflessi patellari assenti
 - b) atti respiratori < 16/minuto
 - c) saturazione O₂ < 90%
- Si ha sempre la soppressione dei riflessi prima della depressione del respiro
- **Antidoto:** 10% calcio gluconato 10 ml ev in 10 minuti se FR si riduce.
- Con **oliguria** (diuresi <100ml/4h.) e **ematuria** dimezzare MgSO₄ a 0,5gr/ora (12,5ml/ora)

Box 3 : Terapia antipertensiva

- **Trattamento ipertensione** se PAS ≥ 160 e/o PAD ≥ 110 (obbiettivo : 130-150/90-100). Attenzione alle ipotensioni materne: monitorare feto in continua.
- **Labetalolo** 50mg (20mg se gravida) e.v. lento (1 min.). Se dopo 20 min. PA elevata, nuovo bolo di 50mg e.v. (max 4 boli=200mg in 2 ore) o boli crescenti (40-80-80-80) se gravida. Alternativo dopo bolo: 200mg (2 fl. da 100mg in 20ml) in 100ml fisiologica a 40mg/h. raddoppiando ogni 30 min fino al max di 160mg/h.
- **Nifedipina** (se cosciente) 10mg per via orale ogni 30 min. fino a max 40-50mg in 2 ore
- **Idralazina** bolo iniziale di 5-10mg lento e.v.; successivi boli 5mg e.v. ogni 20 min (max 25mg). Associare almeno 250ml di carico di liquidi per pericolo ipotensione

Box 5 : "ECLAMPSIA BOX"

- MgSO₄ fiale 2gr in 10ml (10 fiale)
- Labetalolo fiale 100mg in 20ml (5mg/ml) (2 fiale)
- Nifedipina cp 10mg
- Idralazina fiale e.v.
- Diazepam fiale 10mg e.v./i.m. (1-2fl)
- Calcio Gluconato fiale da 1gr in 10ml (2fl)
- N.5 Soluzione fisiologica 100ml
- N.2 Soluzione fisiologica 500ml
- Set siringhe 10/20ml
- N.2 cannule di Guedel
- Ambu con mascherina
- Aspiratori orali monouso
- Laccio emostatico
- Garze
- Copia flow-chart eclampsia

SCHEMA DI TRATTAMENTO CON MAGNESIO SOLFATO

Premessa

Lo schema proposto è quello utilizzato nello studio clinico randomizzato noto come Magpie Trial (12). Per motivi di sicurezza (errori di dosaggio nella preparazione) è vivamente consigliato tenere in reparto ed usare un solo formato di fiale di solfato di magnesio (es. 2 grammi in 10 ml di fisiologica): sono infatti possibili anche altri diversi schemi di diluizione che usano singole fiale con dosaggi diversi in diluizioni maggiori (es: 50gr in 1000cc)

Preparazione e somministrazione

CARICO INIZIALE: diluire 2 fiale di MgSO₄ (20 ml = **4 gr.**) in 80 cc. di soluzione fisiologica o Ringer (prima di aggiungere il magnesio rimuovere 20 ml dalla flebo per ottenere la giusta concentrazione). Procedere ad infusione e.v. in pompa alla velocità di 300 ml/ora (20 minuti per completare il carico).

MANTENIMENTO: diluire 10 fiale di solfato di magnesio (100 ml = 20 gr.) in 400 ml di soluzione fisiologica o Ringer (prima di aggiungere il magnesio rimuovere dalla flebo 100 ml di soluzione allo scopo di ottenere la giusta concentrazione). Procedere ad infusione e.v. in pompa alla velocità di 25 ml/ora (**1 gr./ora**) salvo diverse indicazioni.

Monitoraggio clinico del trattamento

E' noto il pericolo di un sovradosaggio del magnesio (rischio di paralisi respiratoria e di arresto cardiaco). Per evitare questo rischio è necessaria la seguente sorveglianza (è utile dotarsi di una scheda cartacea di raccolta di questi dati):

- controllare la presenza dei riflessi rotulei (sufficiente un solo arto) ogni ora;
- controllare la diuresi per rilevare tempestivamente una condizione di oliguria (meno di 100 ml in 4 ore). La diuresi può essere raccolta col dispositivo che calcola la diuresi oraria;
- controllare la frequenza degli atti respiratori prima della infusione (stabilire il ritmo di base) e poi ogni 2 ore per rilevare una eventuale riduzione della stessa.

In condizioni di normalità **non sono necessarie rilevazioni della concentrazione ematica del magnesio (magnesiemia)**: non è noto nemmeno quale sia il livello terapeutico della magnesemia.

Modifiche allo schema di infusione (comparsa di complicanze)

Assenza dei riflessi rotulei: in questa circostanza è indicato interrompere l'infusione ed eseguire un dosaggio urgente del magnesio solfato. Riprendere l'infusione di magnesio solo dopo la ricomparsa dei riflessi.

Oliguria: se sono presenti i riflessi dimezzare la dose di infusione (12 ml/ora pari a 0,5 gr/ora) da mantenere fino alla conclusione della fase di oliguria.

Riduzione degli atti respiratori (inferiori a 12-16 atti al minuto): dovrebbe essere associata all'assenza dei riflessi. Interrompere comunque l'infusione, inoculare lentamente e.v. in circa 3 minuti 10 cc di calcio gluconato al 10%, mettere O₂ in maschera (es: 6 lt/min al 40%), allertare il servizio di anestesia per una eventuale assistenza respiratoria urgente. Sospendere tali procedure alla ricomparsa di una normale frequenza respiratoria e riprendere l'infusione di magnesio alla ricomparsa dei riflessi.

Ematuria: dimezzare la dose di magnesio ed incrementare l'infusione di liquidi associata (circa 75-80 cc/ora di liquidi di supporto) fino alla ricomparsa di urine chiare.

Durata del trattamento

- Il trattamento va continuato per 24 ore.
- E' possibile ripetere il trattamento se compaiono nuove indicazioni.
- Se il trattamento precedente è terminato da sole 6-8 ore, non si deve ripetere il carico iniziale, ma si ricomincia la somministrazione di MgSO₄ secondo lo schema di mantenimento.

LA SINDROME HELLP

Andrea L. Tranquilli, Stefano R. Giannubilo

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

DIAGNOSI DI SINDROME HELLP

L'acronimo HELLP fu coniato nel 1982 (1) per descrivere una sindrome caratterizzata da Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet count. Da quel momento numerose sono state le segnalazioni in letteratura relative ad una sindrome correlata alla preeclampsia senza, tuttavia, una uniformità di diagnosi e caratterizzazione. La sindrome HELLP è una condizione esclusiva della gravidanza complicata lo 0,2-0,6% dei casi (2). Le donne a rischio sono di età avanzata, di razza bianca e multipare. Caratteristica del terzo trimestre di gravidanza si riscontra anche nel secondo trimestre con una incidenza stimata dell'11%, nel 69% dei casi si manifesta nel periodo antepartum mentre nel 31% nel post-partum, in quest'ultimo caso l'esordio tipico è entro 48 ore dal parto.

I criteri diagnostici della sindrome HELLP sono (3):

- Emolisi:

- o Anomalie allo striscio periferico
- o Bilirubina totale > 1,2 mg/dL
- o Lattico deidrogenasi (LDH) > 600 U/L

- Aumento degli enzimi epatici:

- o Aspartato aminotrasferasi (AST) > 70 U/L
- o LDH > 600 U/L

- Piastrinopenia:

- o Conta piastrinica < 100.000/mm³

Il riscontro di uno striscio periferico anomalo è un segno sensibile ma poco specifico della sindrome HELLP, l'emolisi è l'espressione di una tipica anemia microangiopatica che, infatti, include, oltre alle anomalie dello striscio periferico (presenza di schistociti ed echinociti), aumento della bilirubina sierica, bassi livelli di aptoglobina ed elevati livelli di lattico-deidrogenasi (LDH).

Esistono su questa base delle varianti della sindrome HELLP:

- EL (elevated liver enzymes)
- HEL (hemolysis and elevated liver enzymes)
- ELLP (elevated liver enzymes and low platelet count)
- LP (low platelet count)

In base alla severità, la piastrinopenia è classificata secondo Martin (4):

- CLASSE 1: PLT ≤ 50.000/mm³
- CLASSE 2: PLT > 50.000/mm³ ≤ 100.000/mm³
- CLASSE 3: PLT > 100.000/mm³ ≤ 150.000/mm³

La classificazione della sindrome HELLP secondo le classi di piastrinopenia costituisce la Mississippi-Triple Class System (5). La sindrome HELLP può presentarsi con sintomatologia molto variabile interessando diversi organi ed apparati ponendo problemi di diagnosi differenziale che frequentemente sono alla base del ritardo di diagnosi. La sindrome HELLP presentandosi con sintomatologia gastrointestinale, respiratoria ed ematologica, in associazione con disfunzione epatica e coagulativa, in assenza di ipertensione e proteinuria, può indurre ad errata diagnosi di infezione respiratoria, epatite, colecistite, pancreatite acuta, stasi epatica acuta della gravidanza (AFLP) o porpora trombocitopenica autoimmune. Il corredo di laboratorio, invece, può entrare in diagnosi differenziale con altre condizioni quali porpora trombotica trombocitopenica (TTP), la sindrome emolitico-uremica (HUS), il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS). L'accurata analisi di tutte le componenti cliniche e laboratoristiche, unitamente all'esperienza dell'ostetrico, dovrebbero consentire una precisa diagnosi differenziale tra tutte queste condizioni patologiche che richiedono specifico approccio metodologico e management ed hanno outcomes materno/fetali molto differenti (Tab. I).

La sindrome HELLP è associata ad un rischio di mortalità materna dell'1% (6-8) nonché ad un rischio di morbilità materna variabile in rapporto al tipo di complicanza:

- edema polmonare (8%) (5,7)

- insufficienza renale acuta (3%) (5,7)
- coagulazione intravascolare disseminata (CID) (15%) (5)
- distacco intempestivo di placenta (9%) (5)
- insufficienza ed emorragia epatica (1%)
- sindrome da distress respiratorio dell'adulto (< 1%)
- sepsi (< 1%)
- troke (< 1%)

Tabella 1. Diagnosi differenziale della HELLP

SEGNI CLINICI	HELLP	TTP	HUS	AFLP
Iperensione	presente	raro	presente	25-50 %
Proteinuria	presente	variabile	presente	variabile
Piastrinopenia	100 %	100 %	50 %	variabile
LDH	aumentato	aumentato	molto aumentato	aumentato
PT/PTT	stabile	stabile	stabile	aumentato
Fibrinogeno	stabile	stabile	stabile	aumentato
AT III	diminuita	stabile	stabile	diminuita
Bilirubina	aumentata	aumentata	aumentata	molto aumentata
Ammoniaca	stabile	stabile	stabile	molto aumentata
Glicemia	stabile	stabile	stabile	diminuita
Danno renale	presente	assente	presente	molto presente
Danno neurologico	presente	molto presente	assente	presente
Febbre	assente	presente	presente	assente

Le gravidanze complicate dalla sindrome HELLP, inoltre, sono a rischio di sviluppare ematomi massivi che possono richiedere terapie trasfusionali di sangue ed emoderivati. Il tasso di queste complicanze acute dipende dalla presenza di condizioni mediche preesistenti o ostetriche sopraggiunte (morte fetale, eclampsia, distacco di placenta, emorragie peri-partum), mentre lo sviluppo della sindrome nel periodo post-partum espone più frequentemente ad insufficienza renale ed edema polmonare (9,10). Le pazienti che presentano tutto il corredo diagnostico della sindrome

HELLP hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze rispetto a quelle con una HELLP parziale o con la sola disfunzione degli enzimi epatici. La mortalità perinatale si attesta tra il 7,4% e il 20,4% ed è particolarmente frequente per basse epoche gestazionali (< 28 settimane) o in presenza di importanti complicanze ostetriche quali la restrizione della crescita fetale (FGR) o il distacco di placenta (11-13).

L'incidenza del parto pretermine è di circa il 70% di cui il 15% < 28 settimane, conseguentemente risulta elevato il tasso di complicanze neonatali acute quali il distress respiratorio, la displasia broncopolmonare, l'emorragia cerebrale e l'enterocolite necrotizzante (11, 12, 14).

Management

Le pazienti in cui si sospetta una sindrome HELLP devono essere ospedalizzate ed osservate con controllo semi-intensivo, dato il tipico carattere rapidamente ingravescente della patologia.

Il trattamento iniziale prevede:

1. Trasferimento in un Centro di III livello
2. Profilassi delle convulsioni eclamptiche con MAGNESIO SOLFATO:
3. Anti-ipertensivi se P.A. > 160/110 mmHg
4. Controllo della pressione arteriosa
5. Prelievo di laboratorio: Emocromo con conta piastrinica, enzimi epatici (AST/ALT), LDH, bilirubina sierica, creatinina, uricemia, glicemia.
6. Diagnosi differenziale

Posta diagnosi di sindrome HELLP è necessario procedere alla stabilizzazione delle condizioni materne, in particolare della pressione arteriosa e delle anomalie del sistema della coagulazione. Il passo successivo è costituito dalla valutazione dello stato fetale mediante cardiocografia, valutazione del liquido amniotico e Doppler-velocimetria dei vasi fetali, la decisione ancora successiva riguarda l'espletamento del parto, tale decisione deve necessariamente tener conto dell'età gestazionale.

Il parto

Il parto deve essere espletato in tutte le pazienti con epoca gestazionale < 24 e > 32 settimane, ed in presenza di sofferenza fetale o gravi complicanze materne (eclampsia, CID, distacco di placenta, insufficienza renale acuta, distress respiratorio, sospetto di ematoma epatico). Nelle pazienti con età gestazionale compresa tra 24 e 34 settimane è necessario, se possibile, intraprendere la profilassi corticosteroidica per la maturazione polmonare fetale, il parto deve essere espletato entro le 24 ore successive alla somministrazione dell'ultima dose.

Esiste un generale consenso circa la non necessità di trasfusione profilattica di piastrine per valori > 50.000/mm³, in assenza di sanguinamento clinici o disfunzione piastrinica (15).

Per valori, invece, < 20.000/mm³ una trasfusione profilattica di piastrine deve essere considerata anche in caso di parto non operativo (16). Nel caso di una sindrome HELLP con conta piastrinica < 50.000/mm³ è stata indicata la possibilità dell'uso di corticosteroidi per il miglioramento degli indici ematologici e per aumentare le possibilità di effettuare un'anestesia loco regionale (17).

La sindrome HELLP non è un'indicazione assoluta al taglio cesareo. Nella scelta della via del parto devono essere prese in considerazione le condizioni materne e fetali.

Il taglio dovrebbe essere preso in considerazione per età gestazionali inferiori a 30 settimane in pazienti non in travaglio e con Bishop score sfavorevole e dovrebbe essere raccomandato per età gestazionali inferiori a 32 settimane in presenza di restrizione della crescita fetale o oligoamnios. Nei casi di travaglio di parto avviato o di rottura delle membrane amniocoriali, in assenza di complicanze ostetriche, è raccomandato il parto vaginale. L'eventuale induzione del travaglio di parto può essere effettuata con ossitocina o prostaglandine nelle pazienti con età gestazionale superiore alla 30a settimana senza considerare il reperto cervicale, un simile approccio può essere adottato sotto le 30 settimane ma con uno score cervicale di Bishop favorevole.

In caso di parto vaginale non è controindicato l'uso di oppioidi a basse dosi o di anestesia loco-regionale per episiotomia o riparazione di lacerazioni. L'anestesia loco-regionale in caso di taglio cesareo è controindicata per valori di conta piastrinica < 50.000/mm³ in rapporto all'elevato rischio di sanguinamento o ematoma.

Trattamento in condizioni critiche

Dopo il parto le pazienti con sindrome HELLP devono essere monitorate per i parametri vitali, l'infusione e l'output di liquidi ed i parametri di laboratorio per almeno 48 ore, tuttavia nei casi di gravi complicanze renali, coagulative o emorragiche, il post-partum può coincidere con un ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche.

Queste pazienti sono a rischio di sviluppare edema polmonare da trasfusione di sangue ed emoderivati o da incongrua infusione di liquidi in presenza di funzionalità renale compromessa, inoltre il rischio di necrosi tubulare acuta e di necessità di dialisi è elevato (9,10) per cui queste pazienti possono necessitare di monitoraggio e trattamento intensivo per diversi giorni. Citando il documento di Integrazione ed indirizzo relativo alla raccomandazione per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto, del Ministero della Salute (18), si raccomanda di indirizzare al più presto le pazienti affette da preeclampsia severa/HELLP a un centro specialistico con competenze multidisciplinari (ostetriche, anestesilogiche, neonatologiche) in cui si instaurerà un monitoraggio materno e fetale "semi-intensivo" e un trattamento finalizzato alla stabilizzazione delle condizioni dell'assistita. Poiché un'evoluzione peggiorativa del quadro patologico si può verificare nel post-partum (con una maggior frequenza durante le prime 48 ore da questo) è auspicabile che tale monitoraggio intensivo venga mantenuto anche in tale periodo.

I criteri di ricovero all'unità di terapia intensiva, sono:

- sepsi
- edema polmonare
- ipertensione arteriosa non responsiva ai farmaci
- anuria o insufficienza renale
- episodi convulsivi ripetuti
- perdita ematica massiva con CID
- disfunzione neurologiche che richiedano una assistenza ventilatoria (emorragia cerebrale, edema cerebrale)

- patologie addominali critiche (Acute fatty liver; rottura epatica o rottura di aneurisma arterioso; emorragia surrenalica) (19).

Nelle con sindrome HELLP vi possono essere maggiori problemi di infusione di liquidi a causa della associata contrazione della volemia e della aumentata permeabilità capillare, fattore di rischio per l'insorgenza di edema polmonare; è suggerito l'uso di colloidali dopo 2.000 mL di iniziale infusione di cristalloidi (20).

Si raccomanda di impiegare come trattamento di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e i collodi non proteici (21-23); l'albumina al 5% va utilizzata come seconda scelta, quando le soluzioni cristalloidi e i collodi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidali non proteici siano controindicati (24).

La sindrome HELLP, come detto, può trovare la sua prima insorgenza dopo il parto (8, 25), in un periodo che può variare da poche ore a 7 giorni, risulta fondamentale, pertanto, che tutte le puerpere e le ostetriche siano educate al riconoscere precocemente i primi segnali della sindrome. Il trattamento, in queste pazienti, è del tutto assimilabile a quello da adottare durante la gravidanza, compresa la profilassi delle convulsioni con magnesio solfato. L'anestesia generale è la tecnica di scelta.

Management conservativo

Le basi teoriche che vedono la sindrome HELLP come una complicanza infiammatoria di una preeclampsia severa (26), hanno indotto alla sperimentazione dell'uso aggressivo di cortisonici come agenti antinfiammatori ed immunosoppressivi per il miglioramento dell'outcome materno-neonatale. La review della letteratura in questo ambito identifica numerose diversità in termini di metodologia, tipo, modalità e tempi di somministrazione. I regimi indicati includono Betametasone intramuscolare, Desametasone endovenoso od entrambi (8,17,27).

Le evidenze disponibili indicano che l'uso di corticosteroidi per l'induzione della maturazione fetale migliora l'outcome perinatale in donne con sindrome HELLP prima delle 34 settimane e che questa terapia conduce ad un miglioramento nella conta piastrinica, fattore determinante in particolare per l'induzione di una anestesia epidurale, se necessaria (17). Dal momento che l'unico vantaggio clinicamente dimostrabile è l'incremento della conta piastrinica, allo stato attuale l'uso dei corticosteroidi nella sindrome HELLP può essere giustificata in situazioni cliniche in cui una maggiore percentuale di recupero di piastrine conteggio è considerato clinicamente utile (28). L'attuale indicazione del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists e del National Institute for Health and Clinical Excellence è di non utilizzare corticosteroidi come strategia di management conservativo della sindrome HELLP (29). Non esistono evidenze che l'uso di cortisonici ad alte dosi porti miglioramenti in termini di mortalità e morbilità materno-fetale (30).

Counselling

Le donne affette da sindrome HELLP hanno un aumentato rischio di sviluppare tutte le forme di preeclampsia in una gravidanza successiva, in generale tale rischio si assesta sul 20%, essendo tuttavia più elevato quando si trattava di una sindrome HELLP del secondo trimestre, il tasso

riportato di ricorrenza della HELLP stessa è del 2-19%, tuttavia appare ragionevole indicare un valore del 5%. Studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra preeclampsia/sindrome HELLP e sviluppo futuro di patologie cardiovascolari. Una metanalisi ha preso in oggetto le donne con una precedente storia di preeclampsia severa (sindrome HELLP) indicando un rischio doppio di cardiopatia, accidenti cerebrovascolari e patologia arteriosa periferica precoce (31).

Sebbene sia doveroso un counselling prenatale in questo tipo di pazienti, non esiste alcuna terapia efficace nel ridurre il rischio di ricorrenza. Dal punto di vista della predittività alcuni Autori suggeriscono che anomalie dei meccanismi di coniugazione della bilirubina rappresentino un fattore di rischio più elevato (32), in tal senso la funzionalità renale ha dimostrato scarso valore. Particolare importanza va data all'epoca di insorgenza della sindrome HELLP. Infatti nei casi di comparsa della sindrome < 28 settimane è stato stimato un rischio del 53% di sviluppare in una gravidanza successiva una parto pretermine < 37 settimane, e del 55% di sviluppare una preeclampsia severa (33).

Per quanto riguarda le strategie di prevenzione, la supplementazione farmacologica di Calcio (1 gr/die) ha dimostrato di dimezzare il rischio di preeclampsia, riducendo altresì il rischio di parto pretermine e di mortalità/morbilità neonatale, aumentando, d'altro canto, quello di sindrome HELLP (RR 2.67, 95% IC 1.05-6.82) (34).

LE SEGUENTI RACCOMANDAZIONI SONO BASATE SU EVIDENZE SCIENTIFICHE VALIDE E CONSISTENTI (LIVELLO A):

- Nelle pazienti con età gestazionale 24-34 settimane è necessario intraprendere la profilassi corticosteroidea per la maturazione polmonare fetale, il parto deve essere così espletato entro le 24 ore successive all'ultima dose
- Non esistono evidenze per affermare che l'uso di steroidi aggiuntivi in corso di sindrome HELLP riduca la mortalità e la morbilità materno-fetale
- E' indicata la profilassi delle crisi eclamptiche con magnesio solfato.

LE SEGUENTI RACCOMANDAZIONI SONO BASATE SU EVIDENZE SCIENTIFICHE LIMITATE O INCONSISTENTI (LIVELLO B):

- Il parto va espletato in tutte le pazienti < 24 e > 32 settimane, oppure in presenza di sofferenza fetale o gravi complicanze materne (eclampsia, CID, distacco di placenta, insufficienza renale acuta, di stress respiratorio, sospetto di ematoma epatico).
- La trasfusione di piastrine è raccomandata prima di un taglio cesareo o un parto vaginale per una conta < 20.000/mm³
- L'uso di corticosteroidi può essere considerate per donne con conta piastrinica < 50.000/mm³

LE SEGUENTI RACCOMANDAZIONI SONO BASATE PREVALENTEMENTE SUL CONSENSO E L'OPINIONE DEGLI ESPERTI (LIVELLO C):

- Le pazienti in cui si sospetta una sindrome HELLP devono essere ospedalizzate ed osservate in unità di travaglio-parto, è indicato il trasferimento in utero ad un Centro di III livello.
- Un taglio cesareo dovrebbe essere considerato per età gestazionali < 30 settimane in pazienti non in travaglio e con Bishop score sfavorevole; lo stesso vale, invece, per età gestazionali < 32 settimane in presenza di ritardo di crescita fetale o oligoamnios.
- La trasfusione profilattica di piastrine non è raccomandata anche prima di un taglio cesareo, se la conta è > 50.000/mm³ e non ci sono sanguinamenti o disfunzioni piastriniche.

Bibliografia

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67
2. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1167-87
3. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal/perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9
4. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737-41
5. Martin JN Jr, Rinehart K, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-84
6. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6
7. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-4
8. Martin JN Jr, Thigsen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 830-4
9. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1682-90
10. Drakeley AJ, LeRoux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 253-6
11. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221-5
12. Van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 31-6
13. Van Pampus MG, Wolf H, Ilsen A, Treffers PE. Maternal outcome following temporizing management of the (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 211-20
14. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 463-8

15. Rebulli P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001;8:249-54)(Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208
16. ACOG technical bulletin. Blood component therapy. Number 199 - November 1994 (replaces no. 78, July 1984). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48:233-8
17. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:475-9
18. Ministero della Salute Dipartimento Della Qualità Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria, Dei Livelli Di Assistenza E Dei Principi Etici Di Sistema Ufficio III Documento Di Integrazione Ed Indirizzo Relativo Alla Raccomandazione Per La Prevenzione Della Morte Materna Correlata Al Travaglio e/o Parto. 2006
19. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zeland. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy; 2008
20. Hofmeyr GJ, Mohlala BK. Hypovolaemic shock. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 645-62
21. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000567
22. Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000567
23. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
24. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Raccomandazioni per l'uso dell'albumina. In: Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al, editors. Raccomandazioni SIMTI sul Corretto Utilizzo degli Emocomponenti e dei Plasmaderivati, Milano, Italia: SIMTI Servizi Srl; 2008. p. 45-58
25. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 565-70
26. Sibai BM. The HELLP Syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets):
27. Crane JMG, Tabarsi B, Hutchens D. The maternal benefits of corticosteroids with HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 650-5
28. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD008148
29. NICE clinical guideline. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. August 2010
30. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 141-8
31. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918-930
32. Knapen M, VanAltena A, Peters WHM, Merkus HMWM, Jansen JJ, Steegers EAP. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1208-10
33. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1504-7
34. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD001059.

IPERTENSIONE CRONICA IN GRAVIDANZA

Herbert Valensise, Barbara Vasapollo

Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia Università degli studi di Roma "Tor Vergata"
e Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

L'ipertensione cronica colpisce circa il 5% delle donne in gravidanza, anche se tale percentuale varia in base alla popolazione studiata ed ai criteri diagnostici utilizzati. E' una condizione che può associarsi ad un significativo aumento della mortalità/morbidity materna, fetale e neonatale. Negli ultimi anni c'è stata notevole confusione circa la definizione ed i criteri utilizzati nella diagnosi di ipertensione cronica nonché sui potenziali benefici e sulla sicurezza dei farmaci utilizzati durante la gravidanza. Lo scopo di questo documento è di revisionare gli effetti dell'ipertensione cronica sulla gravidanza, chiarire la terminologia ed i criteri di definizione e diagnosi ed analizzare le opzioni disponibili del management.

DEFINIZIONE

Box 1. Diagnosi di ipertensione cronica in gravidanza

- Uso di terapie antipertensive prima della gravidanza
- Insorgenza di ipertensione prima della 20^a settimana di gestazione
- Persistenza di ipertensione per più di 12 settimane dopo il parto.

Criteri Diagnosi di ipertensione cronica in gravidanza

- Lieve: pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg o pressione arteriosa diastolica 90-109 mmHg
- Severa: pressione arteriosa sistolica 160 mmHg o superiore o pressione arteriosa diastolica 110 mmHg o superiore.

L'ipertensione cronica in gravidanza è definita come la presenza di ipertensione arteriosa preesistente la gravidanza o che insorge prima della 20^a settimana di gestazione. L'ipertensione arteriosa è il riscontro di una pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o una pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg. L'ipertensione cronica in gravidanza può essere classificata come "lieve" (pressione arteriosa sistolica di 140-159 mmHg o pressione arteriosa diastolica di 90-109 mmHg) e severa (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg). Per poter porre diagnosi di ipertensione cronica in gravidanza è indispensabile il riscontro di valori pressori elevati in più di una misurazione, a distanza di almeno 4-6 ore.

La diagnosi di ipertensione cronica in gravidanza è relativamente semplice nelle pazienti in terapia antipertensiva instaurata già in epoca preconcezionale. Tuttavia, nelle pazienti che manifestano elevati valori pressori in epoca avanzata di gravidanza può risultare difficile la diagnosi differenziale con l'ipertensione gestazionale e la preeclampsia. Questo è il razionale per cui la misurazione della pressione arteriosa andrebbe effettuata prima della 12^a settimana di gestazione in quanto la fisiologica riduzione della pressione in gravidanza, che ha il suo nadir tra la 16^a e la 18^a settimana di gestazione, potrebbe mascherare una condizione di ipertensione cronica non diagnosticata. In questo caso, la diagnosi di ipertensione potrebbe essere raggiunta solo quando la pressione aumenta fisiologicamente nel corso del terzo trimestre di gravidanza.

In questo scenario, anche l'ipertensione che persiste oltre il periodo del post-partum (12 settimane dopo il parto) è classificata come cronica.

Per effettuare una corretta misurazione della pressione arteriosa, si dovrebbe utilizzare un bracciale di taglia adeguata (la lunghezza deve essere 1,5 volte la circonferenza del braccio o un bracciale con una camera d'aria più dell'80% del braccio). Le misurazioni dovrebbero essere effettuate solo dopo che la paziente ha riposato (preferibilmente 10 minuti o più), in posizione seduta e con il bracciale all'altezza del cuore.

L'ipertensione cronica differisce dalla preeclampsia in quanto quest'ultima insorge tipicamente dopo la 20^a settimana di gestazione in donne precedentemente normotese e con il frequente riscontro di proteinuria. Tuttavia, circa il 30% delle pazienti affette da ipertensione gestazionale o ipertensione cronica possono sviluppare preeclampsia. Questa condizione è nota come preeclampsia sovrapposta, spesso di difficile inquadramento diagnostico. In presenza di un'insorgenza acuta di proteinuria o un improvviso incremento della proteinuria basale o dei valori pressori basali in una paziente ipertesa cronica si dovrebbe sospettare una condizione di preeclampsia sovrapposta. A tal proposito, gruppi di studio hanno iniziato a valutare l'uso della cardiografia non invasiva ad impedenza al fine di differenziare l'aggravamento dell'ipertensione cronica dalla preeclampsia sovrapposta.

EFFETTI DELL'IPERTENSIONE CRONICA SULLA GRAVIDANZA

Sebbene nella maggior parte delle donne affette da ipertensione cronica la gravidanza si instauri quando il disturbo è ancora di grado lieve, tale patologia può associarsi a numerose complicanze ostetriche quali parto prematuro, IUGR, morte intrauterina, distacco di placenta e taglio cesareo (1,13).

L'incidenza di questi eventi avversi sembra essere correlata alla durata del disturbo, alla severità dell'ipertensione e alla presenza di preeclampsia sovrapposta (4). La durata dell'ipertensione è solitamente indicativa del danno d'organo, in particolare del coinvolgimento renale e cardiaco, che dovrebbe essere valutato già in epoca gestazionale piuttosto precoce. Uno studio di popolazione composto da circa 30000 gravide affette da ipertensione cronica si è incentrato sulla valutazione dell'outcome materno e fetale (11). La mortalità materna è risultata essere circa 5 volte superiore (odds ratio OR 4,8; 95% intervallo di confidenza CI, 3.1-7.6) rispetto alle pazienti normotese, come anche il rischio di accidenti cerebrovascolari (OR, 5.3; 95% CI, 3.7-7.5) ed edema polmonare (OR, 6.0; 95% CI, 4.4-8.1). Diversi studi di popolazione e review sistematiche documentano un rischio di distacco di placenta 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione normotese (11, 13-15). In uno studio, il distacco di placenta si verifica nell'1,1% di tutte le pazienti con ipertensione cronica (16), ma se si prendono in considerazione solo quelle con ipertensione severa (pressione arteriosa di 160/100mmHg o superiore), il 50% di queste ha sviluppato preeclampsia sovrapposta e l'8.4% distacco di placenta (17). Inoltre, se confrontate con le pazienti normotese, gestanti con ipertensione cronica non complicata hanno un rischio di taglio cesareo almeno 3 volte maggiore (OR, 2.7; 95% CI, 2.4-3.0) e un rischio doppio di andare incontro ad emorragia postpartum (OR, 2.2; 95% CI, 1.4-3.7) (2).

Diversi studi, inoltre, documentano un rischio di feto SGA (Small for Gestational Age) da 2 a 5 volte maggiore rispetto alle pazienti normotese (2, 11, 18, 19). Uno studio riporta che il 16% delle pazienti con ipertensione cronica non complicata senza proteinuria ha sviluppato SGA (peso inferiore al terzo percentile) (20). Nell'ambito delle pazienti con preeclampsia sovrapposta, il rischio di feto SGA è risultato essere superiore al 50% (21). Anche il rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita e peso molto basso alla nascita è aumentato (11,20). La mortalità perinatale è risultata due-quattro volte superiore di quella osservata nella popolazione generale (2, 13, 17, 19). Dati epidemiologici recenti confermano l'esistenza di un rischio aumentato di morte intrauterina (OR, 2.04; 95% CI, 1.48-2.82) e morte neonatale (OR, 2.5; 95% CI, 1.69-3.74) indipendentemente dalla presenza di preeclampsia sovrapposta, distacco di placenta, IUGR e diabete gestazionale (22). Sebbene l'outcome globale delle gravidanze complicate da ipertensione cronica sia peggiore rispetto alle gravidanze fisiologiche, molte pazienti con ipertensione di grado lieve conducono gravidanze non complicate (9); al contrario, gravidanze complicate da ipertensione severa, anche in assenza di preeclampsia sovrapposta, mostrano sostanzialmente una maggiore morbilità, soprattutto in caso mancato controllo con la terapia farmacologica (1, 17, 23, 24).

Le gravidanze complicate da ipertensione di grado lieve mostrano un rischio di sviluppare preeclampsia pari al 20% che sale fino al 50% in presenza di ipertensione severa (1, 9). Le pazienti con forme di ipertensione ad alto rischio (ipertensione severa, danno d'organo, ipertensione secondaria) hanno un'incidenza di preeclampsia sovrapposta pari al 75% (2, 11, 16, 20, 21, 25). Altre complicanze riscontrate sono SGA (25-40%), parto pretermine (più del 67%), distacco di placenta (10-20%) e mortalità perinatale pari all'11,4% (1, 17, 23, 25-28).

EFFETTI DELLA GRAVIDANZA SULL'IPERTENSIONE

In gravidanza si verificano un insieme di numerosi cambiamenti fisiologici che influenzano una sottostante condizione di ipertensione cronica. L'aumento del volume plasmatico e la riduzione della pressione oncotica possono condurre a scompenso cardiaco (29-31). Inoltre, come accennato in precedenza, il fisiologico calo delle resistenze vascolari totali porta ad una riduzione della pressione arteriosa con un nadir tra la 16-18^a settimana di gestazione per poi ritornare ai livelli pregravidici nel corso del terzo trimestre.

CONSIDERAZIONI CLINICHE E RACCOMANDAZIONI

Nella valutazione iniziale di una paziente in gravidanza affetta da ipertensione cronica, quali sono i test clinici e di laboratorio utili per valutare la presenza di un danno d'organo?

Idealmente, una paziente affetta da ipertensione cronica dovrebbe essere valutata prima del concepimento al fine di identificare la presenza di eventuale danno d'organo o di una sottostante causa di ipertensione secondaria. In epoca preconcezionale o nelle prime settimane di gestazione dovrebbero essere condotti test di funzionalità renale, un elettrocardiogramma, un ecocardiogramma e ed una visita oculistica (23). La scelta degli esami più appropriati da condurre dipende dalla severità dell'ipertensione cronica. Essendo il danno renale una delle più precoci manifestazioni del danno d'organo e la proteinuria un criterio diagnostico chiave della preeclampsia sovrapposta, la valutazione della funzionalità renale è raccomandata nelle pazienti affette da ipertensione cronica. I test di laboratorio includono il dosaggio della creatinemia, dell'uricemia, la proteinuria delle 24 ore, il rapporto proteine/creatinina

nelle urine e la clearance della creatinina (1, 4, 9, 32-36). Le pazienti con ipertensione di lunga durata mostrano più frequentemente cardiomegalia, cardiopatia ischemica, danno renale e retinopatia e sono candidate a valutazioni aggiuntive dell'apparato visivo e cardiovascolare in epoca preconcezionale o nelle prime settimane di gravidanza. Inoltre, pazienti con marcata ipertrofia ventricolare e disfunzione cardiaca secondaria ad ipertensione sono a rischio di scompenso cardiaco a causa del fisiologico incremento del volume plasmatico e delle aumentate richieste cardiache che si verificano con l'avanzare della gestazione. La presenza di disfunzione renale aumenta il rischio di outcome ostetrico avverso. Secondo uno studio, una proteinuria significativa ($e^{>300\text{mg}}$ nelle 24 ore) tra la 13-26^a settimana di gestazione in pazienti con ipertensione cronica rappresenta un importante fattore di rischio di parto pretermine (OR, 3.1; 95% CI, 1.8-5.3) e di feto SGA (OR, 2.8; 95% CI, 1.6-5.0) (27) indipendentemente dalla presenza di preeclampsia sovrapposta. Inoltre, gestanti con un significativo danno renale (valori di creatinemia $e^{>1.4\text{ mg/dl}}$) possono andare incontro ad un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, con difficoltà a separare gli effetti della gravidanza da quelli del disturbo sottostante (8, 9, 37).

Quando è necessaria la ricerca di un'eventuale causa secondaria di ipertensione e quali test sono utili?

Box 2. Indagini suggerite per le cause di Ipertensione Secondaria

Feocromocitoma

- Metanefrine plasmatiche
- Valori delle Metanefrine e delle Catecolamine non coniugate nelle urine delle 24 ore
- RMN o Tomografia computerizzata della ghiandola surrenale

Aldosteronismo Primario

- Valutazione del livello di potassio sierico
- Attività della renina plasmatica, escrezione di aldosterone nelle urine delle 24 ore

Sindrome di Cushing

Apnee notturne

Uso di metanfetamine o cocaina

Stenosi dell'arteria renale

- Ultrasonografia renale
- Doppler del flusso o AngioRM

La maggior parte delle pazienti con ipertensione cronica sono affette da ipertensione essenziale o primaria ma circa il 10% potrebbe avere alla base una causa secondaria. Molte pazienti con ipertensione cronica sono già in cura presso centri specialistici e sono già state valutate al fine di individuare cause d'ipertensione secondarie quali il feocromocitoma, la sindrome di Cushing, la stenosi dell'arteria renale o la sindrome di Conn. Giovani donne con ipertensione severa diagnosticata per la prima volta a gravidanza iniziale hanno maggior probabilità di ipertensione secondaria e sono quindi candidate ad ulteriori valutazioni alla ricerca di cause reversibili (8).

Il feocromocitoma, seppur raro, è associato ad una significativa mortalità materna se non diagnosticato. La sua presenza deve essere sempre esclusa in donne con ipertensione parossistica, frequenti crisi ipertensive, attacchi d'ansia, palpitazioni, cefalea attraverso la valutazione delle metanefrine plasmatiche; se queste risultassero elevate si dovrebbe procedere alla valutazione delle catecolamine non coniugate e dell'acido vanilmandelico nella raccolta delle urine delle 24 ore (26, 38, 39). Qualora i test biochimici risultassero suggestivi per feocromocitoma, l'esecuzione di una RMN o una TC dopo il primo trimestre sarebbe utile per localizzare il tumore adrenergico in quanto il 90% dei feocromocitomi si localizza a livello del surrene. Una volta posta la diagnosi, la patologia può essere trattata sia chirurgicamente che con terapia farmacologica con un buon outcome ostetrico (9). Il ricorso a tecniche di diagnostica per immagini può, inoltre, essere utile a diagnosticare un adenoma adrenergico causa sia di sindrome di Conn che di sindrome di Cushing. Quest'ultima, rara in gravidanza, può essere di difficile diagnosi a causa delle modificazioni dei valori degli ormoni steroidei che si verificano in gravidanza (40). Solitamente la diagnosi viene posta prima della gravidanza in base al riscontro di sintomi classici quali obesità centrale e la facies lunare (26). L'AngioRM può essere utile a diagnosticare una stenosi dell'arteria renale, che dovrebbe essere sospettata in donne d'età inferiore a 30 anni con ipertensione severa (in particolare in assenza di storia familiare positiva) (26, 32).

Quali test di laboratorio sono utili per la diagnosi di preeclampsia sovrapposta?

Il riscontro di proteinuria, un significativo incremento della proteinuria basale, valori di laboratorio anomali o l'insorgenza di sintomi clinici di preeclampsia (cefalea, dolore epigastrico ed ipertensione) in una paziente affetta ipertensione cronica dovrebbero suggerire lo sviluppo di una preeclampsia sovrapposta. Sebbene la modalità più diffusa per porre diagnosi di proteinuria sia la raccolta delle urine delle 24 ore, la valutazione del rapporto proteine/creatinina urinario è, comunque, considerato un indicatore attendibile di proteinuria significativa (34). Il miglior cut-

off del rapporto proteine/creatinina, per porre diagnosi di proteinuria, non è ancora stato stabilito ma pazienti che mostrano un rapporto compreso tra 0,15-0,30 devono essere indirizzate verso valutazione della proteinuria nelle urine delle 24 ore (34). Di nota, la raccolta delle urine delle 24 ore potrebbe essere inaccurata a causa di errori nella raccolta. Tale inaccuratezza, in alcuni studi, raggiunge il 50% (35, 41). Inoltre, la raccolta delle urine delle 24 ore dovrebbe sempre includere la valutazione della creatinina al fine di assicurarsi che l'escrezione sia compresa tra 10-15 mg/Kg. (35, 41). Livelli sierici di acido urico $\geq 5,5$ mg/dl hanno un rapporto di probabilità pari a 2.5 di sviluppare preeclampsia sovrapposta in pazienti con ipertensione cronica e possono, quindi, essere d'aiuto nell'approccio diagnostico (42). Per la diagnosi di preeclampsia sovrapposta potrebbe essere utile la valutazione di singoli marker biochimici (livelli di endoglina solubile e flt-1 solubile), ecocolorDoppler o una combinazione delle due metodiche anche se sono necessari degli studi ulteriori per la loro introduzione nella pratica clinica (43-48).

Come si può differenziare l'ipertensione cronica dalla preeclampsia quando una donna presenta elevati valori pressori per la prima volta in gravidanza?

Quando una paziente manifesta elevati valori pressori in un'epoca avanzata di gravidanza risulta spesso difficile la diagnosi differenziale tra ipertensione cronica aggravata e ipertensione cronica con preeclampsia sovrapposta. Inoltre, in donne con ipertensione e danno renale, tale distinzione può essere addirittura impossibile. Tuttavia, la maggior parte delle giovani nullipare che manifestano ipertensione per la prima volta in gravidanza sono affette da preeclampsia. Oltre alla valutazione della proteinuria, risulteranno utili il dosaggio dell'emoglobina e dell'ematocrito, la conta piastrinica e i test di funzionalità epatica. Queste ultime indagini hanno la finalità di indirizzare la diagnosi verso una sindrome HELLP. La presenza di oliguria, elevati valori di emoglobina e di ematocrito riflettono una condizione di emoconcentrazione, a sua volta indicativa di preeclampsia. I livelli di acidi urici ematici sono spesso elevati (>5.5 mg/dl) nelle pazienti preeclampatiche, ma non nelle pazienti affette da ipertensione cronica, perciò tale valutazione può essere d'aiuto nella diagnosi differenziale (42). Anche i livelli di creatininemia possono risultare elevati nella patologia preeclampatica (8,10). In una piccola percentuale di casi, l'insorgenza di ipertensione in una fase avanzata di gravidanza può essere secondaria a patologie quali il lupus eritematoso sistemico o una patologia primaria del rene. Sebbene non sia necessario ricercare la presenza di queste due patologie in tutte le pazienti ipertese, dovrebbero comunque essere prese in considerazione qualora non siano soddisfatti i criteri diagnostici di ipertensione cronica o di preeclampsia.

Quali sono le candidate per il trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza?

È stato dimostrato che il trattamento antipertensivo riduce il rischio di crisi ipertensiva severa materna ma non migliora l'outcome perinatale complessivo. Una metanalisi di trial randomizzati sulla terapia antipertensiva ha incluso 2.409 donne con ipertensione lieve o moderata in gravidanza (PAS 140-169 mmHg, PAD 90-109 mm Hg). Questa analisi ha riportato una riduzione del 50% del rischio di sviluppare ipertensione severa (RR 0.5%; 95% CI 0.41-0.61) ma nessuna riduzione nel rischio di preeclampsia sovrapposta, mortalità perinatale, parto pretermine o SGA (49).

Esperti negli Stati Uniti raccomandano di instaurare una terapia antipertensiva nelle gravide con range pressori tra 150-160/100-110 mm Hg, e i loro livelli pressori dovrebbero mantenersi al di sotto dei 150/100 mm Hg (4, 7, 32). Le Linee guida canadesi e inglesi suggeriscono di considerare il trattamento a valori più bassi e mantenere la pressione arteriosa tra 140-159/90-109 mm Hg (5, 6). Nelle donne con evidenza di danno d'organo, come ipertrofia ventricolare sinistra o insufficienza renale, il trattamento ipertensivo è raccomandato per mantenere la pressione arteriosa in un range normale, e allo stesso tempo per ridurre il rischio di progressione del danno (4, 8).

Non è chiaro quale sia il management più appropriato dell'ipertensione lieve nelle donne che ricevono trattamento antipertensivo dal concepimento. Nell'ipertensione lieve, la terapia antipertensiva offre benefici a lungo termine per le gravide, ma ci sono pochi benefici a breve termine notati in gravidanza, e i dati sono limitati riguardo agli effetti della terapia sul flusso uteroplacentare e sulla crescita fetale (8, 50). In una review di 298 donne gravide in cui il trattamento era stato sospeso o il cui dosaggio era stato ridotto, non è stata trovata nessuna differenza nell'incidenza di preeclampsia, distacco di placenta, o morte perinatale rispetto al gruppo di pazienti non sottoposte a trattamento (25). Un altro report, nel quale è stata investigata l'associazione tra la sospensione dei farmaci antipertensivi nel primo trimestre e il successivo sviluppo di preeclampsia o eclampsia, non è riuscito a dimostrare tale associazione (51). In una metanalisi di sette trial, il trattamento antipertensivo è stato associato con una riduzione dell'incidenza di ipertensione severa ma non migliora l'outcome perinatale rispetto all'assenza di trattamento (52). In una metanalisi di follow up che ha aggiunto 38 trial di donne con ipertensione insorta tardivamente ai 7 trial che confrontavano donne in terapia e senza terapia, si evidenzia un incremento della frequenza di SGA associato alla riduzione della pressione arteriosa media indotta dalla terapia (50,53). Sarebbe ragionevole evitare di instaurare la terapia antipertensiva nelle donne affette da ipertensione di grado lieve finché la pressione arteriosa non supera 150/100 mmHg o fin quando non compaiono complicanze (cardiovascolari o renali) e interromperla o ridurla

nelle pazienti che assumono già farmaci antipertensivi (4). In donne con ipertensione cronica severa (pressione arteriosa $\geq 160/100$ mmHg) la terapia con antipertensivi dovrebbe essere iniziata o continuata al fine di ridurre il rischio di ictus materno.

Quale trattamento può essere utilizzato per l'ipertensione cronica in gravidanza?

In gravidanza vengono utilizzati farmaci antipertensivi di ogni classe ma i dati riguardanti la loro sicurezza ed efficacia sono incompleti e limitati a pochi farmaci.

Il Labetalolo, alfa e beta bloccante, è stato ampiamente studiato ed è sempre più prescritto nel corso della gravidanza, verosimilmente a causa della bassa incidenza di effetti collaterali. Una revisione sistematica che confronta i beta-bloccanti versus placebo o nessun trattamento nell'ipertensione lieve e moderata in gravidanza ha dimostrato che i beta-bloccanti diminuiscono la progressione verso l'ipertensione severa e la necessità di trattamenti addizionali, ma sembrano incrementare il rischio di SGA (RR 1.36; 95% CI, 1.02-1.82, n=1.346) (57). Questo incremento potrebbe essere dovuto all'inserimento di trial che hanno utilizzato l'atenololo, un beta-bloccante puro, il quale è stato associato a restrizione della crescita fetale e non è attualmente raccomandato per il trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza (58, 59). Inoltre, 13 trial (854 donne) nei quali i beta-bloccanti sono stati confrontati con metildopa hanno dimostrato che i primi sono ugualmente sicuri ed efficaci (57). Quindi, grazie alla bassa incidenza complessiva di effetti collaterali e alla notevole efficacia, **il labetalolo è considerato una buona opzione come trattamento di prima linea nell'ipertensione cronica in gravidanza.**

Anche i calcioantagonisti, dei quali il più comunemente studiato è la nifedipina, sono stati utilizzati nelle donne gravide con ipertensione cronica (4, 9, 49). Nel confronto con placebo o con nessun trattamento, uno studio condotto su 900 donne ha riportato che la progressione a preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica è solo lievemente più alta nelle donne trattate con calcio-antagonisti (RR, 1.40; 95% CI, 1.06-1.86) e nessuna differenza è stata evidenziata quando questa classe di farmaci è stata confrontata con la metildopa (105 donne) (9, 49, 60). Un dubbio è stato sollevato circa la possibilità che la potenziale sinergia tra calcio-antagonisti e magnesio possa portare ad una severa ipotensione o a blocco neuromuscolare fino all'insufficienza respiratoria. Questo potenziale effetto della terapia combinata non è stato, invece, osservato in un ampio studio retrospettivo (61).

La metildopa è stata usata per decenni nel trattamento dell'ipertensione in gravidanza e sembra essere sicura per questa indicazione (4, 8, 9, 15, 62, 63). Tuttavia la forte associazione con una significativa sedazione materna alle dosi terapeutiche costituisce una limitazione all'uso di questo farmaco.

I diuretici (soprattutto i tiazidici) non hanno mostrato, in una metanalisi, nessun effetto avverso per quanto riguarda l'outcome perinatale (64, 65). Ci sono stati dubbi riguardo al potenziale effetto di questi farmaci nell'ostacolare il fisiologico aumento di volume plasmatico, necessario per una gestazione senza complicazioni. Comunque, nessun effetto deleterio è stato descritto nelle donne che venivano trattate prima della gravidanza con idroclorotiazide e che hanno mantenuto questa terapia nel corso della gravidanza. Quindi, una terapia con diuretici tiazidici iniziata prima della gravidanza non necessita di modificazioni. Ipokaliemia e intolleranza ai carboidrati sono i possibili effetti collaterali della terapia con diuretici tiazidici.

Tabella 1. Elenco dei farmaci utilizzati nel controllo dell'ipertensione cronica in gravidanza.

Farmaco	Dosaggio	Effetti collaterali materni
A. Anti-ipertensivi orali comunemente usati in gravidanza		
Labetalolo	200-2, 400 mg al dì in 2-3 dosi	Cefalea
Nifedipina	30-120 mg al dì in preparazione a lento rilascio	Cefalea
Metildopa	0,5-3 gr al dì in 2-3 dosi	Sedazione, depressione, elevazione test di funzionalità epatica
B. Farmaci per il controllo urgente dell'ipertensione severa acuta in gravidanza		
Idralazina	5 mg EV o IM ogni 20-40 min o infusione continua di 0,5-10 mg all'ora	Lunga esperienza di sicurezza ed efficacia. Rischio di ipotensione ritardata materna, bradicardia fetale. Non facilmente reperibile in Italia
Labetalolo	20 mg EV o IM, poi 20-80 mg ogni 5-15 min fino ad un massimo di 300 mg; o infusione continua di 1-2 mg per min.	Minori rischi di tachicardia e aritmie rispetto agli altri vasodilatatori, sempre più usato come agente di prima scelta
Nifedipina	10-30 mg per os, se necessario ripetuta dopo 45 min	Possibile interferenza con il travaglio

Quali donne con ipertensione cronica severa sono candidate per la terapia endovenosa?

Poiché l'ipertensione severa con o senza preeclampsia può essere causa di incidenti cerebrovascolari con risultati catastrofici a livelli di pressione arteriosa più bassi di quanto si pensasse, **l'ipertensione severa (pressione arteriosa sistolica uguale o maggiore di 160 mmHg, o pressione diastolica uguale o maggiore di 110 mm Hg, o entrambi) richiede un trattamento urgente** (66, 67). L'idralazina per via parenterale o il labetalolo sono i farmaci più comunemente usati in questo ambito. Anche i calcioantagonisti, la ketanserina e il diazossido sono stati utilizzati. È stata condotta una review sistematica di 24 trial randomizzati riguardanti il trattamento antipertensivo per valori pressori molto alti nel corso della gravidanza. La review includeva 2.949 donne gravide trattate con diverse categorie di antipertensivi. In queste donne, la pressione arteriosa veniva abbassata da diversi farmaci (68) ma non ci sono state sufficienti evidenze per concludere se un farmaco fosse migliore di un altro. Un'altra metanalisi ha dimostrato che l'idralazina parenterale era meno efficace della nifedipina nell'abbassare la pressione arteriosa nel range desiderato, ma che a sua volta l'idralazina era più efficace del labetalolo; comunque l'idralazina è stata associata più frequentemente ad effetti collaterali materni ed eventi perinatali, come tachicardia materna ed ipotensione materna ritardata, rispetto al labetalolo (69). Quindi, l'esperienza e la familiarità del clinico nei confronti di un particolare farmaco e i suoi potenziali effetti avversi materni e fetali, dovrebbero guidare la scelta, con l'obiettivo del controllo immediato nelle emergenze ipertensive. C'è una piccola evidenza sull'efficacia del management non farmacologico dell'ipertensione in gravidanza (70). Il bed rest necessita comunque di ulteriori ricerche che includano trial più ampi che non trascurino il rischio dato dall'immobilizzazione per lunghi periodi (es. eventi tromboembolici).

Quali agenti antiipertensivi sono controindicati in gravidanza?

Ace inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono controindicati nel corso di tutta la gravidanza (71-75). Gli ace-inibitori sono stati associati a rischio teratogeno, tra cui iposviluppo severo della volta cranica, disgenesia renale, ipoplasia polmonare e outcome fetale avverso, tra cui il ritardo di crescita intrauterino, morte fetale, insufficienza renale neonatale, oligoidramnios, anuria e morte neonatale. (71-76). Allo stesso modo gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati associati ad anomalie renali, alterazioni morfologiche e morte fetale. (77, 78). Un recente lavoro ha dimostrato che l'uso degli ace-inibitori nel primo trimestre di gravidanza è associato a gravi anomalie fetali maggiori, in particolare a malformazioni cardiovascolari (RR, 3.72; 95% CI, 1.89-7.30) e del sistema nervoso centrale (RR, 4.39; 95% CI, 1.37-14.0) e non dovrebbero essere somministrati in gravidanza. Quindi questi farmaci dovrebbero essere possibilmente evitati nel trattamento di prima linea dell'ipertensione nelle donne in età fertile, poiché il 50% delle gravidanze non vengono pianificate. Se questi farmaci sono inevitabili, le donne in trattamento con ace-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II dovrebbero ricevere adeguato counseling riguardo l'importanza della contraccezione, sottolineando che la contraccezione reversibile di lunga durata è la più efficace. Le donne che stanno programmando una gravidanza dovrebbero passare ad un altro antipertensivo prima del concepimento.

Esiste un ruolo per la sorveglianza fetale nelle gravidanze complicate da ipertensione?

La valutazione ultrasonografica della crescita fetale nelle donne con ipertensione cronica è fondamentale. Tuttavia, non vi è consenso su quale sia il test di sorveglianza fetale più appropriato e su quale debba essere l'intervallo e il timing delle valutazioni nelle donne con ipertensione cronica. Quindi la scelta del momento più opportuno durante la gestazione per iniziare la sorveglianza antepartum dipende dal bilancio di diverse considerazioni, che includono la prognosi di sopravvivenza neonatale, la severità del quadro materno, il rischio di morte fetale ed il rischio di complicanze legate alla prematurità iatrogena, in caso di test falsamente positivi.

Una review sistematica non ha mostrato dati conclusivi per attribuire i benefici o i danni di diverse strategie di monitoraggio per le donne gravide con ipertensione arteriosa cronica e, quindi, le raccomandazioni sono puramente basate sul parere degli esperti. (1, 79, 80). Tuttavia, altri studi hanno indicato che nella maggior parte dei casi l'aumento della morbilità associata ad ipertensione cronica in gravidanza è secondaria alla preeclampsia sovrapposta o al ritardo di crescita intrauterino (80, 81). Così, questi autori raccomandano una valutazione ecografica iniziale nel primo trimestre per la datazione, una a 18-20 settimane di gestazione per la valutazione anatomica seguita da una valutazione ecografica della crescita fetale eseguita ad intervalli regolari (80). Se si sospetta una restrizione della crescita fetale, dovrebbe essere controllato lo stato di benessere fetale. Questo monitoraggio potrebbe includere un non-stress test eseguito due volte a settimana o la valutazione del profilo biofisico fetale ed è appropriato l'uso della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale (80, 81). Se non è presente restrizione della crescita fetale e la preeclampsia sovrapposta è esclusa, questi test non hanno mostrato un miglioramento dell'outcome. Non vi è accordo sulla necessità di non-stress test routinario o della valutazione della quantità di liquido amniotico o del profilo biofisico fetale tra coloro che sostengono la valutazione antepartum di tutte le donne con ipertensione

cronica gestazionale (80) e coloro che sostengono la valutazione di donne selezionate con ipertensione cronica complicata (1, 80).

Qual è il timing del parto per le pazienti con ipertensione cronica?

Le donne gravide con ipertensione cronica moderata senza complicanze generalmente sono candidate per un parto vaginale a termine poiché la maggior parte ha un buon outcome materno e fetale (1, 8, 9, 33, 82). Il taglio cesareo dovrebbe essere riservato ad indicazioni prettamente ostetriche. Le donne con ipertensione nel corso della gravidanza e con un pregresso outcome avverso (es. morte fetale) potrebbero richiedere l'anticipazione del parto dopo valutazione della maturità polmonare. Le donne con ipertensione cronica severa, spesso, o partoriscono prematuramente o necessitano di un parto prematuro per indicazioni materne o fetali (1, 4, 24). Nonostante non vi siano trial randomizzati che definiscano il momento migliore per l'espletamento del parto, un recente consensus panel raccomanda per le donne con ipertensione cronica senza terapia un parto a 38-39 settimane di gestazione, per le donne la cui ipertensione viene controllata da farmaci un parto tra le 37 e le 39 settimane di gestazione e per le donne con ipertensione severa difficilmente controllata da farmaci un parto tra le 36 e le 37 settimane di gestazione (82). Similmente, non ci sono trial clinici randomizzati che affrontino nello specifico il timing del parto nelle donne con ipertensione e preeclampsia sovrapposta. In linea generale, come nelle donne con preeclampsia severa, nelle donne con preeclampsia sovrapposta è più prudente eseguire il parto a 34 settimane di gestazione (82). Questa combinazione di ipertensione cronica e preeclampsia sovrapposta, in particolare se è pretermine, rappresenta una situazione complicata e il clinico dovrebbe consultare uno specialista in medicina materno-fetale.

Esistono delle considerazioni anestesiolgiche intrapartum per le donne con ipertensione cronica?

Vi sono dati limitati per poter affrontare la questione dell'analgesia o anestesia nelle gravide con ipertensione cronica (83). In uno studio di 327 donne con ipertensione severa in travaglio (delle quali 158 con ipertensione cronica), non c'è stata nessuna differenza nell'incidenza di edema polmonare materno, insufficienza renale, o taglio cesareo tra le donne con epidurale (n=209) o quelle senza epidurale (n=118). Inoltre non sono state evidenziate differenze significative negli outcome neonatali nei due gruppi. L'ipertensione lieve non è stata considerata in questa coorte. Gli autori hanno concluso che i dati riguardanti la sicurezza dell'anestesia epidurale nelle donne con ipertensione severa sono limitati a causa dell'eterogeneità della diagnosi e per la mancanza di un gruppo di controllo nello studio. Nonostante non vi siano dati disponibili riguardanti l'anestesia epidurale nelle donne con ipertensione lieve, queste donne possono verosimilmente sottoporsi ad anestesia epidurale senza rischi (83). L'anestesia generale potrebbe rappresentare un rischio nelle gravide con ipertensione severa o preeclampsia sovrapposta. L'intubazione e l'estubazione possono essere associate ad acuti e significativi rialzi pressori ed un farmaco, come il labetalolo, viene solitamente somministrato per minimizzare questo effetto (8).

Le donne con ipertensione severa o ipertensione complicata da patologie renali o cardiovascolari potrebbero rappresentare un particolare problema durante il parto che dovrebbe essere affrontato da un'equipe esperta. Le donne con ipertensione severa potrebbero richiedere farmaci antipertensivi per il trattamento di rialzi acuti della pressione arteriosa. Da notare che i farmaci antinfiammatori non steroidei sono stati associati a livelli elevati di pressione arteriosa e quindi dovrebbero essere utilizzati con cautela nelle donne con ipertensione. Le donne con ipertensione cronica complicata da un significativo danno cardiovascolare o renale richiedono una particolare attenzione al carico di fluidi e alla diuresi poiché potrebbero andare incontro ad edema polmonare. Non vi sono dati sufficienti per identificare i benefici e i potenziali danni del monitoraggio emodinamico invasivo nelle donne con disordini ipertensivi legati alla gravidanza (88, 84). Il management del sospetto sovraccarico circolatorio nelle donne con ipertensione cronica dovrebbe essere intrapreso in un ambiente adeguato in collaborazione con uno specialista di medicina materno-fetale e un anestesista.

Sommario delle raccomandazioni e conclusioni

Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche valide e consistenti (Livello A)

- Gli Ace-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono controindicati nel corso di tutta la gravidanza.

Le seguenti raccomandazioni e conclusioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B)

- Le donne con ipertensione severa richiedono una terapia antipertensiva in caso di rialzo pressorio acuto.
- Sulla base della bassa incidenza complessiva di eventi avversi e della buona efficacia, il labetalolo è considerato una buona opzione come terapia di prima linea dell'ipertensione cronica in gravidanza.
- I diuretici tiazidici usati nelle donne prima della gravidanza non necessitano di sospensione durante la gravidanza.

Le seguenti raccomandazioni sono basate sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C)

- Idealmente, una donna con ipertensione cronica dovrebbe essere valutata prima del concepimento per individuare il possibile danno d'organo. Test specifici da effettuare prima della gravidanza o nella gravidanza iniziale potrebbero includere una valutazione della funzionalità renale, elettrocardiogramma, ecocardiogramma, visita oculistica. La scelta dei test più appropriati dipende dalla severità dell'ipertensione cronica.

- Le donne che assumono ace-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II dovrebbero ricevere adeguato counseling riguardo l'importanza di una contraccezione efficace, sottolineando l'efficacia della contraccezione reversibile di lunga durata.

- La valutazione della crescita fetale con metodiche ultrasonografiche nelle donne con ipertensione cronica è raccomandata. Qualora fosse sospettata una restrizione della crescita fetale, dovrebbe essere monitorato lo stato di benessere fetale.

Bibliografia

1. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369–77.
2. Vanek M, Sheiner E, Levy A, Mazor M. Chronic hypertension and the risk for adverse pregnancy outcome after superimposed preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86:7–11.
3. Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:67–76.
4. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:68–78.
5. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 206. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30 (suppl 1):S1–S48.
6. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49:242–6.
7. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline 107. National Institute for Health and Clinical Excellence. London (UK): NICE; 2010. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50418/50418.pdf>. Retrieved August 23, 2011.
8. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–S22.
9. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd ed. San Diego (CA): Elsevier; 2009.
10. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:159–67.
11. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007;52:1046–51.
12. Parrish MR, Laye MR, Wood T, Keiser SD, Owens MY, May WL, et al. Impedance cardiography facilitates differentiation of severe and superimposed preeclampsia from other hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 2010. DOI: 10.3109/10641955.2010.507850.
13. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000;96:849–60.
14. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:273. e1–273.e7.
15. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of chronic hypertension during pregnancy. Evidence Reports/Technology Assessments No. 14. Rockville (MD): AHRQ; 2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33137/>. Retrieved August 23, 2011.
16. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:419–24.
17. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Montufar-Rueda C. Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:139–44.
18. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1046–50.
19. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:17.
20. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol can* 2003;25:372–82.
21. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51:1002–9.
22. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. The association of maternal chronic hypertension with perinatal death in male and female offspring: a record linkage study of 866,188 women. *BJOG* 2008;115:1436–42.

23. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:123–9.
24. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol* 1986;67:517–22.
25. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410–6.
26. Powrie RO. A 30-year-old woman with chronic hypertension trying to conceive. *JAMA* 2007;298:1548–58.
27. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal- Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;339:667–71.
28. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997;336:739]. *N Engl J Med* 1996;335:226–32.
29. Hibbard JU, Korcarz CE, Nendaz GG, Lindheimer MD, Lang RM, Shroff SG. The arterial system in preeclampsia and chronic hypertension with superimposed preeclampsia. *BJOG* 2005;112:897–903.
30. Mabie WC, Hackman BB, Sibai BM. Pulmonary edema associated with pregnancy: echocardiographic insights and implications for treatment. *Obstet Gynecol* 1993;81: 227–234.
31. Cruz MO, Briller J, Hibbard JU. Update on peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37:283–303.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
33. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-6; discussion 966–7.
34. Cote AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008;336: 1003–6.
35. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:625. e1–625.e6.
36. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.
37. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:453–9.
38. Botchan A, Hauser R, Kupfermine M, Grisaru D, Peyser MR, Lessing JB. Pheochromocytoma in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:321–7.
39. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
40. Buescher MA, McClamrock HD, Adashi EY. Cushing syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:130–7.
41. Lindheimer MD; Kanter, D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: The need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115(2, Part 1): 365–375.
42. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1067–71.
43. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:268.e1–268.e9.
44. August P, Helseth G, Cook EF, Sison C. A prediction model for superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1666–72.
45. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. A novel approach to first-trimester screening for early preeclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:13–7.
46. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:614]. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:326. e1–326.13.
47. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim KH. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:28.e1–28.e6.
48. Powers RW, Jeyabalan A, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), endoglin and placental growth factor (PlGF) in preeclampsia among high risk pregnancies. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *PLoS One* 2010;5:e13263.
49. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2.
50. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a metaanalysis. *Lancet* 2000;355:87–92.
51. Nakhai-Pour HR, Rey E, Berard A. Discontinuation of antihypertensive drug use during the first trimester of pregnancy and the risk of preeclampsia and eclampsia among women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:180.e1–180.e8.
52. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1332–6.
53. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:941–5.

54. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). *BJOG* 2011;118(suppl 1):1–203
55. Valabhji J, Robinson S, Poulter C, Robinson AC, Kong C, Henzen C, et al. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. *Diabetes Care* 2000;23:539–43.
56. Courreges JP, Bacha J, Aboud E, Pradier P. Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2000;26 (suppl 4):90–6.
57. Magee L, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
58. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541–7.
59. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol* 1999;93:725–33.
60. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:718–22.
61. Magee LA, Miremandi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:153–163.
62. Ounsted M, Cockburn J, Moar VA, Redman CW. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 71/2 years. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:644–9.
63. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:152–6.
64. Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831–5.
65. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17–23.
66. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246–54
67. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. Committee Opinion No. 514. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;118:1465–8.
68. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001449. DOI: 10.1002/14651858.CD001449. pub2.
69. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327: 955–60.
70. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003514. DOI: 10.1002/14651858.CD003514. pub2.
71. Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44:485–95.
72. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128–35.
73. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
74. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997;176:61–71.
75. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;3: 1575–82.
76. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51.
77. Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E, Boulot P, et al. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth [published erratum appears in *Ann Pharmacother* 2005;39:389]. *Ann Pharmacother* 2005;39:157–61.
78. Serreau R, Luton D, Macher MA, Delezoide AL, Garel C, Jacqz-Aigrain E. Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. *BJOG* 2005;112:710–2.
79. Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:812–7.
80. Freeman RK. Antepartum testing in patients with hypertensive disorders in pregnancy. *Semin Perinatol* 2008;32:271–3.
81. Pircon RA, Lagrew DC, Towers CV, Dorchester WL, Gocke SE, Freeman RK. Antepartum testing in the hypertensive patient: when to begin. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1563–9; discussion 1569–70.
82. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323–33
83. Polley LS. Hypertensive disorders. In: Chestnut DH, Polley LS, Tsen LC, Wong CA, editors. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice*. 4th ed. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier; 2009. p. 975–1007.
84. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106:843–63.

CID E PREECLAMPSIA

Sergio Ferrazzani ¹, Giorgio Mello²

1. Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, del Bambino e dell'Adolescente
Università Cattolica del S. Cuore di Roma

2. CRR per la Gravidanza ad Alto rischio- Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino - AOU Careggi, Firenze

Premessa

In gravidanza l'equilibrio del sistema emostatico risulta fisiologicamente spostato in senso pro-trombotico a fini protettivi per la gestante. Laddove il delicato controllo del processo emostatico si alteri per un'esasperato sbilanciamento nella risposta emocoagulativa in senso pro-trombotico, si sviluppa la coagulazione intravasale disseminata (CID), una sindrome caratterizzata da un'elevata morbilità e mortalità. Il riconoscimento della CID come evento secondario a differenti patologie riflette la variegata complessità delle vie con le quali gli eventi clinici possono interferire sulla normale emostasi.

La preeclampsia è considerata come la conseguenza di una anomala risposta materna alla placentazione. Come tale, la sua gravità clinica dipende dalla misura dei segnali infiammatori che l'alterata placentazione ha scatenato¹. Tale alterata placentazione potrebbe essere causata da una forma di maladattamento immune materno-paterno iniziato al momento della deposizione di sperma nel tratto genitale femminile. Questo provocherebbe una cascata di eventi cellulari e molecolari simile a una classica risposta infiammatoria². Tale risposta infiammatoria sarebbe ulteriormente incrementata, in un secondo momento, con un'aumentata immissione in circolo di sinciziotrofoblasto³. La disfunzione endoteliale secondaria a un'esagerata risposta infiammatoria materna verso il trofoblasto provocherebbe la diminuzione delle prostaglandine vasodilatatrici, soprattutto prostaciclina e nitrossido^{4,5}. Tutto questo potrebbe potenziare l'aggregazione piastrinica e l'ischemia utero-placentare determinando lo sviluppo della sindrome preeclampatica⁶.

Rilevante è anche l'esposizione di superfici fosfolipidiche, come lipoproteine a bassa densità ossidate o lipoproteine a bassissima densità (VLDL), potendo infatti quest'ultime essere notevolmente aumentate in caso di CID^{7,8}. L'alterata regolazione delle lipoproteine può influenzare l'attività trombinica attraverso la perdita relativa di lipoproteine ad alta densità (HDL) con le loro proprietà anticoagulanti⁹. Si è infatti osservata una correlazione tra l'incidenza di preeclampsia e le lipoproteine circolanti¹⁰. Donne con preeclampsia mostrano un incremento di tre volte delle VLDL, con concentrazioni di HDL significativamente ridotte. Tale squilibrio tra lipoproteine pro e anticoagulanti potrebbe contribuire alla disfunzione endoteliale e alla patogenesi della preeclampsia.

Il distacco intempestivo di placenta, complicanza importante ma non peculiare della preeclampsia, deriva da una rottura dell'arteria deciduale materna con conseguente dissezione da parte del sangue dell'interfaccia deciduo-placentare¹¹. La fisiopatologia precisa è sconosciuta in molti casi, ma l'alterata placentazione, l'insufficienza placentare e l'ipoperfusione utero-placentare sono considerati meccanismi chiave¹². Poiché questi cambiamenti sono stati osservati anche in placentate di donne con preeclampsia, le due condizioni possono condividere alcuni comuni denominatori fisiopatologici¹². Come nella preeclampsia, difetti immunologici e un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie sono stati implicati nel prematuro distacco della placenta^{13,14}. Il distacco intempestivo di placenta dimostra anche l'importanza del ruolo svolto dalla trombina che oltre alla sua posizione cardine nella coagulazione ha la proprietà di potente uterotonico.

Placentate di donne con minaccia di parto prematuro dimostrano spesso segni di pregresse emorragie placentari per sostenere il concetto che la produzione di trombina potenzia contemporaneamente il distacco intempestivo di placenta e il parto prematuro spontaneo¹⁵. L'emorragia conseguente alla separazione placentare intempestiva può consentire anche l'entrata in circolo del fattore tissutale placentare per promuovere la generazione di trombina e innescare la CID¹¹. L'estensione del distacco di placenta si è dimostrato correlare con l'entità della formazione di fibrina e della trombocitopenia, suggerendo che la coagulazione è avviata dal letto placentare¹⁶.

La sindrome caratterizzata da emolisi, aumento degli enzimi epatici e abbassamento delle piastrine (HELLP) si manifesta con un preminente danno endoteliale a livello epatico. La si può considerare come una condizione infiammatoria mediata dalla placenta ma mirata al fegato ove si può osservare una apoptosi Fas-dipendente degli epatociti¹⁷. La disfunzione endoteliale, l'attivazione delle piastrine e del complemento con rilascio di mediatori infiammatori costituiscono i differenti trigger predisponenti alla CID in tale condizione¹⁸.

La placenta come sistema emocoagulativo attivato

Il letto vascolare della placenta contiene cellule fetali trofoblastiche che possiedono una capacità di regolare

l'emostasi simile a quella dell'endotelio. Queste cellule presentano distinte proprietà emostatiche importanti per il mantenimento dell'omeostasi della gravidanza fisiologica. Tra queste proprietà vengono incluse: a. l'espressione del fattore tissutale (TF), b. la modificazione della funzione anticoagulante, c. la soppressione della fibrinolisi d. l'esposizione di fosfolipidi anionici.

a. Il sinciziotrofoblasto esprime in maniera importante l'attività del TF ma bassi livelli di inibitore della via del TF (TFPI)¹⁹. È interessante notare come venga richiesto un corretto equilibrio tra TF e TFPI in differenti organi per mantenere l'emostasi durante lo sviluppo embrionale²⁰.

b. La trombomodulina (TM), con la sua attività anticoagulante, è espressa sia sul trofoblasto che sulla superficie endoteliale dei vasi²¹ e il suo livello non sembra modificarsi in gravidanza. L'attività della proteina C non si modifica in gravidanza mentre si abbassa la proteina S. La resistenza alla proteina C si eleva fino a percentuali del 45% mentre non si modificano i livelli di antitrombina²². Quindi, nell'insieme, l'attività anticoagulante sistemica sembra ridursi rispetto a fuori gravidanza suggerendo un fisiologico shift pro coagulante²³.

c. Il processo della fibrinolisi coinvolge l'attivatore tissutale del plasminogeno trombotico (t-PA) e la generazione di plasmina dal plasminogeno²⁴. La regolazione della fibrinolisi passa attraverso l'inibitore dell'attivazione del plasminogeno (PAI-1) e dell'inibitore della fibrinolisi trombotico-attivabile (TAFI)²⁵. Anche il PAI-2 viene coinvolto fisiologicamente in gravidanza e prodotto dalla placenta. Il PAI-1 gradualmente aumenta in gravidanza fino a elevarsi molto nel terzo trimestre²⁶. Questo incremento importante paragonato a livelli di t-PA relativamente immutati contribuisce allo stato di ridotta capacità fibrinolitica e all'inclinazione pro trombotica della gravidanza²⁷.

d. I fosfolipidi risultano importanti nella crescita della superficie placentare per mezzo della differenziazione e della fusione cellulare del citotrofoblasto in sinciziotrofoblasto²⁸. In questo processo di fusione l'esternalizzazione dei fosfolipidi appare come una componente essenziale²⁹. Pertanto il contributo della superficie trofoblastica ricca in fosfolipidi nel concorrere negli stati patologici della CID secondaria a motivi ostetrici appare plausibile anche se ancora non completamente dimostrato.

Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

La CID non è mai un processo primitivo, ma sempre secondario a una stimolazione generalizzata dell'emostasi mediante il rilascio di sostanze pro coagulanti nel circolo. Fattori principali d'innescio di questo processo in gravidanza sono il danno endoteliale, l'immissione in circolo di liquido amniotico o di materiale placentare e la presenza in circolo di emazie incompatibili o di prodotti o tossine di origine batterica.

Allo scopo di facilitarne la comprensione nel caso particolare della sindrome preeclamptica dovremmo distinguere tra forme subcliniche prevalenti nel prepartum e forme cliniche evidenziabili soprattutto nel postpartum.

Prepartum: la CID viene definita come evidenza di eccessivo sanguinamento con trombocitopenia (inferiore a $100.000/\text{mm}^3$), livelli plasmatici di fibrinogeno inferiore a 300 mg/dl ed FDP superiori a 40 μ . I parametri citati ricorrono nel 38% delle sindromi HELLP³⁰. D'altra parte in molte gravidanze complicate da preeclampsia severa/HELLP ci sono i segni di una coagulazione intravasale subclinica senza evidenza di sanguinamento, e le alterazioni laboratoristiche della CID sono raramente presenti in assenza di distacco di placenta³¹. La trombocitopenia, che può essere documentata in circa il 10% delle pazienti con preeclampsia severa, è spesso il più precoce e frequente indice di CID³². Una progressiva caduta delle piastrine è un sensibile, benché aspecifico, indice di CID. Per contro, una normale conta piastrinica consente di escludere una CID. Altre alterazioni possono essere utilizzate per confermare la diagnosi di CID: la riduzione dei fattori della coagulazione si riflette nel prolungamento del tempo di coagulazione, i livelli di fibrinogeno possono rimanere normali, ma livelli di fibrinogeno inferiori a 100 mg/dl sono associati a un incremento delle manifestazioni emorragiche. Ulteriori dati di laboratorio includono l'incremento della lattacido deidrogenasi, il decremento dell'antitrombina, la presenza di schistociti nello striscio di sangue periferico, il decremento dei livelli di aptoglobina, della beta-tromboglobulina, della trombomodulina, del fibrinopeptide A, dei complessi trombotico-antitrombotico, dell'attività della proteina C. Molti di questi test sono costosi, richiedono tempo per l'esecuzione e comunque di scarsa utilità nella routine. Una citazione a parte meritano l'innalzamento degli FDP e del D-dimero: il sanguinamento incontrollato senza formazione di coaguli può essere da una parte la conseguenza di un consumo di piastrine, fibrinogeno e fattori della coagulazione (nel processo della CID stessa o durante il sanguinamento), dall'altra il risultato di livelli elevati di FDP circolanti. A meno che i livelli di FDP non siano estremamente elevati, la presenza di livelli pur minimi di fattori della coagulazione può garantire un arresto del sanguinamento. Il D-dimero, in quanto specifico derivato della degradazione della fibrina, è il parametro più comunemente utilizzato per testare i livelli di FDP. I suoi livelli sono normalmente sotto i 200 mg/ml, ma eccedono spesso i 2.000 mg/ml in caso di CID.

Metz ha suggerito che per lo screening della CID in corso di preeclampsia il test più pratico e con il migliore rapporto costo beneficio è la conta piastrinica in associazione al tempo di tromboplastina attivata³³.

La diagnosi differenziale si pone con le sindromi che hanno in comune con la CID trombocitopenia e frammentazione eritrocitaria, come la stessa HELLP, la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome uremico emolitica. In quest'ultima può associarsi una CID in fasi avanzate d'evoluzione.

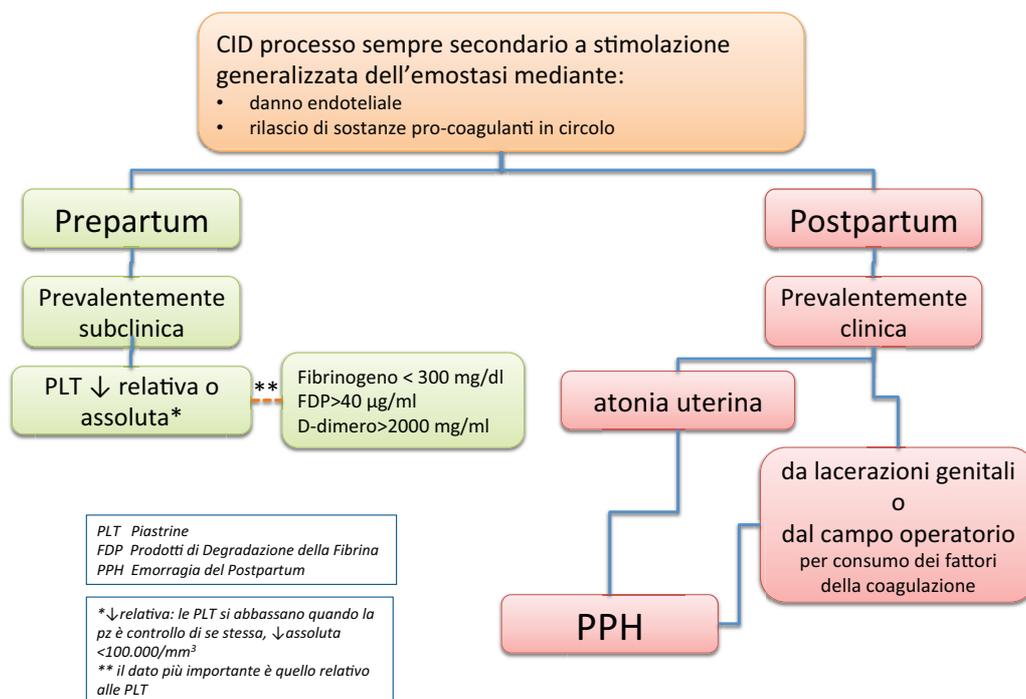
I dati laboratoristici utili per la diagnosi sono già stati esposti: una volta che il processo patologico si è stabilito le più rilevanti alterazioni coagulative riguardano il livello delle piastrine, del fattore VIII e degli FDP. Le pazienti che presentano le più rimarchevoli alterazioni di tali parametri mostrano le più elevate mortalità perinatali³⁴. L'incidenza di trombocitopenia nella preeclampsia non è nota, ma la maggior parte delle donne con eclampsia presenta un tasso di piastrine sopra 150.000 e quelle con valori inferiori a 100.000 non superano il 20%³⁵. Tuttavia, quando le pazienti sono seguite longitudinalmente ed ognuna è controllo di se stessa, è frequente l'osservazione, diverse settimane prima della manifestazione clinica della malattia, di una riduzione della conta piastrinica³⁶.

Gli studi nei quali sono stati utilizzati esami dotati di maggior sensibilità (come volume piastrinico, beta-tromboglobulina, fattore IV piastrinico ed emivita piastrinica) indicano che la maggior parte delle pazienti con preeclampsia presenta un'attivazione piastrinica anche quando i livelli delle stesse sono normali³⁷. Nella realtà clinica, la maggior parte degli autori valuta l'andamento longitudinale delle piastrine per monitorizzare l'attività della malattia, in quanto modificazioni importanti della coagulazione non avvengono se le piastrine non scendono sotto 100.000/mm³.³⁸

Il significato clinico della trombocitopenia, in aggiunta agli ovvi deficit coagulativi, è che esso riflette la severità del processo patologico. In generale più è basso il livello delle piastrine più alte sono la mortalità e la morbilità materno-fetali³⁸. Il massimo della gravità viene raggiunto quando a questo quadro clinico si aggiunge un'elevazione degli enzimi epatici cioè nella sindrome HELLP.

Postpartum: discorso a parte merita il postpartum ove prevalgono le forme clinicamente evidenti. In caso di emorragia del postpartum (PPH) in paziente preeclamptica la prima causa che va sospettata è la CID per due principali motivi: 1. la CID induce atonia prevalentemente mediante gli FDP circolanti come dimostrato diversi anni fa da Basu³⁹, 2. la CID si manifesta prevalentemente con l'emorragia genitale conseguente al doppio problema dell'atonia e del consumo di fattori della coagulazione avvenuto all'interno del sistema vascolare che a sua volta può favorire anche il sanguinamento nel caso in cui l'albero vascolare non sia integro (nel campo operatorio in caso di intervento addominale o dei genitali esterni in caso di lacerazioni del tratto genitale).

Criteri Diagnostici della CID nella Preeclampsia



Quale deve essere il trattamento?

Nel prepartum la CID può essere il risultato di un distacco intempestivo di placenta oppure associarsi ad una forma severa della condizione preeclamptica. Per prevenire l'insorgenza o la progressione della CID, il **primo cardine** del trattamento è rimuovere la patologia scatenante (mediante il parto e il secondamento, per esempio, in caso di distacco di placenta o pianificando il parto in caso di preeclampsia severa). L'evidenza di CID in un quadro di preeclampsia severa/HELLP dovrebbe suggerire il parto immediato. La decisione su quale via seguire, se procedere con l'induzione del parto o ricorrere al taglio cesareo, dipende da diversi fattori quali l'epoca gestazionale, le condizioni fetali, la parità, lo score di Bishop, la volontà della paziente e la gravità della CID. Una rapida caduta delle piastrine può indicare il taglio cesareo come scelta più appropriata per evitare che, con l'attesa di un travaglio indotto, peggiori la situazione ematologica. D'altra parte, una moderata/severa trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$) può essere una controindicazione all'anestesia regionale a causa del rischio di ematoma spinale. In linea di massima va tenuto presente che il parto vaginale presenta una minore richiesta di meccanismi emostatici rispetto al parto cesareo che necessita in maniera aggiuntiva della stessa competenza emostatica di qualsiasi altra procedura chirurgica maggiore.

Nel postpartum la diagnosi di CID si basa sui parametri emocoagulativi, ma spesso in campo ostetrico gli eventi sono talmente rapidi che non si può attendere il risultato degli esami di laboratorio. L'associazione tra *preeclampsia e atonia* ci deve indirizzare all'orientamento terapeutico che consiste essenzialmente: 1. nel ripristino del volume e degli emocomponenti e 2. nel contemporaneo trattamento dell'atonia (uterotonici, tecniche conservative, isterectomia) e/o riparazione delle lacerazioni vascolari del tratto genitale in caso di parto vaginale o risoluzione delle perdite ematiche intraoperatorie in caso di taglio cesareo. Questo atteggiamento aggressivo nell'infusione di liquidi, sangue e derivati e la contemporanea rimozione chirurgica della fonte di sanguinamento costituiscono il **secondo cardine** della terapia della CID.

L'emorragia ostetrica è la maggiore causa di mortalità materna in Italia⁴⁰ e tra le donne sopravvissute la morbidità da emorragia presenta sequele a lungo termine di gran lunga maggiori rispetto ad altre complicanze ostetriche⁴¹. La rianimazione aggressiva è la chiave per un esito favorevole. La perdita massiva di sangue è più frequente in caso di emorragia del postpartum (PPH) ove il controllo chirurgico risulta difficile e ove è necessario ricorrere a misure drastiche come l'isterectomia. Il trattamento usuale della PPH comprende metodi medici, meccanici e chirurgici accompagnati da un supporto di sangue in grandi quantità⁴². È pertanto utile essere in possesso di una procedura nosocomiale per la trasfusione massiva comprendente anche esercitazioni per il personale affinché risulti costantemente preparato. Il fine della rianimazione è quello di rendere la donna normotesa, normotermica e con un adeguato patrimonio di fattori della coagulazione. Il passo iniziale è il reperimento di vene di grosso calibro da incannulare con cannule adeguate al fine di infondere liquidi velocemente per prevenire lo shock e/o l'arresto cardiaco. *Laddove la perdita ematica sia massiva l'ipovolemia deve essere più temuta dell'anemia*. La scelta tra colloidi e cristalloidi è ancora dibattuta e per il timore che i primi possano interferire con la coagulazione⁴³ i secondi sono generalmente più utilizzati. La rapida somministrazione di liquidi per il ripristino del volume può condurre a diluizione, oltre che del sangue, dei fattori della coagulazione; è pertanto importante sostituire questi con sangue e derivati prima possibile. La terapia infusione della PPH è la stessa in caso di CID o di altre cause, ma in caso di CID è già presente un deficit di fattori della coagulazione e quasi certamente l'atonia uterina. La disponibilità di sangue universale O Rh negativo e Kell negativo deve essere garantita quanto prima dall'emoteca⁴⁴. Il sangue gruppo-specifico deve essere reso disponibile in 45 minuti. Altri supporti sono il plasma fresco congelato (FFP) e le piastrine, in quanto la somministrazione di più di 5 unità di sangue inevitabilmente produce una coagulopatia da diluizione⁴⁵. Come tale si deve ricorrere a un rapporto di infusione tra unità di emazie e di FFP di 1 a 1 in quanto questo è dimostrato associarsi a un miglioramento della sopravvivenza^{46,47}, sapendo del resto che l'FFP contiene i fattori della coagulazione, compreso il fibrinogeno, ma non le piastrine. Pertanto è anche opportuna la somministrazione profilattica di unità di piastrine in quanto può ridurre la necessità di altri derivati ematici⁴⁸; ci si riferisce in genere a piastrine da donatore unico che andrebbero somministrate in due unità ogni 8-10 unità di sangue e FFP.

Il deficit di fibrinogeno, ove non ripristinabile con FFP, si compensa con l'infusione di concentrati del prodotto da iniziare con valori di fibrinogeno sotto $1,5 \text{ g/l}$ ⁴⁹.

La terapia infusione va monitorizzata con regolari test di laboratorio includenti l'emocromo e le prove di emocoagulazione i cui risultati dovrebbero dettare la continuazione o la cessazione del supporto di derivati ematici. Va rilevata la necessità di un sanitario incaricato di coordinare tutte le misure rianimatorie, i test e di registrare la tracciabilità di tutti i prodotti infusi (in accordo con la nuova direttiva europea sulla tracciabilità degli emoderivati)⁴⁴.

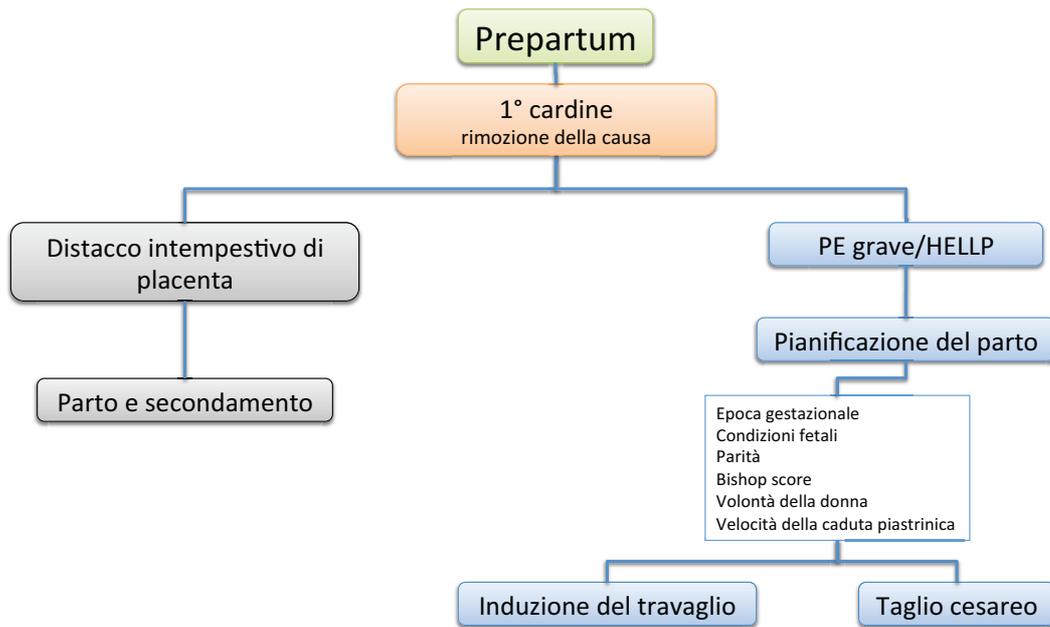
Allo stesso modo va enfatizzata la consapevolezza degli effetti deleteri dell'acidosi e dell'ipotermia da trasfusione di componenti ematici troppo freddi, in quanto l'acidosi interferisce con l'assemblamento del complesso emocoagulativo mentre l'ipotermia può ridurre l'attività enzimatica e interferire con l'aggregazione piastrinica⁵⁰.

L'utilizzo del fattore VIIa ricombinante (rFVIIa) in casi di emorragia intrattabile come l'emorragia ostetrica massi-

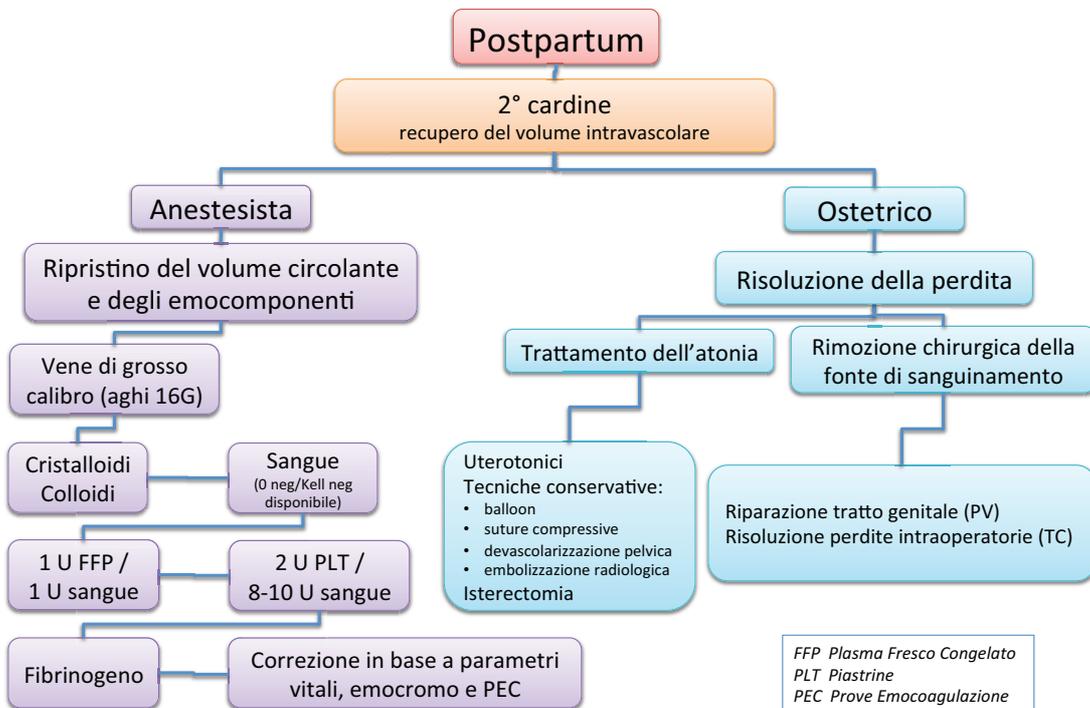
va è oggi in rapido incremento. Una concentrazione sopra fisiologica di rFVIIa può direttamente attivare il fattore X sulla superficie delle piastrine localmente attivate⁵¹. In caso di emorragia massiva ostetrica è stata riportata una risposta di circa il 90%. In uno degli studi più ampi condotto in Europa^{52,53} è stata rilevata una risposta dell'83% in caso di emorragia ostetrica. Gli end-point dell'efficacia della somministrazione di rFVIIa sono stati: la necessità di trasfusione di emazie, la possibilità di evitare l'embolizzazione arteriosa delle arterie uterine e la necessità di isterectomia. Tuttavia va tenuto conto che l'efficacia della somministrazione dell'rFVIIa presenta dei quesiti non ancora risolti riguardanti le possibili complicanze nel caso di uno stato di ipercoagulabilità come la gravidanza e la dose da somministrare e tutto ciò va confrontato con i costi del prodotto. Una review recente sull'impiego del rFVIIa in caso di PPH ha concluso che esiste una mancanza di evidenza di alta qualità sul suo utilizzo e che solo studi randomizzati e controllati potranno dare risposte adeguate⁵⁴.

Di fronte all'opera dell'anestesista/rianimatore qual è il compito dell'ostetrico? L'opera dell'ostetrico non è certo secondaria a quella del rianimatore. L'anestesista è l'addetto al ripristino, l'ostetrico è l'addetto alla risoluzione della perdita. In generale oggi l'ostetrico ha di fronte quattro tipi di procedure conservative d'intervento in caso di PPH: il tamponamento con balloon, le suture compressive, l'embolizzazione arteriosa e la devascularizzazione pelvica. Tra queste il tamponamento con balloon presenta il vantaggio della semplicità e della sicurezza tale per cui può essere applicato anche da operatori con minimo training o esperienza⁵⁵. Interessante è il fatto che il tamponamento con balloon non è stato utilizzato solo in caso di atonia o di patologica inserzione placentare, ma anche per controllare la PPH da lacerazioni vaginali⁵⁶. Laddove le terapie conservative non risultino efficaci (<20% dei casi) rimane l'isterectomia, tenendo però conto che, di fronte all'atonia, nel caso in cui la paziente si stabilizzi grazie all'intervento rianimatorio, il recupero dello stato di emocoagulazione si può associare a ripristino della contrattura dell'utero a conferma di quanto osservato da Basu nel 1969³⁹ (esperienze personali).

Trattamento della CID nella Preeclampsia



Trattamento della CID nella Preeclampsia



SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche valide e consistenti (Livello A):

- Un approccio terapeutico importante in caso di CID e preeclampsia è la rimozione della causa scatenante: la placenta. Questa rappresenta un letto vascolare ove il sistema emocoagulativo si trova in uno stato di attivazione pro trombotica fisiologica al fine di prevenire l'emorragia in caso di travaglio. La CID può essere scatenata dall'immissione nel circolo sistemico di un eccesso di fattori coagulanti iperattivati in caso di preeclampsia.
- Il ripristino del volume e dei derivati ematici è uno dei cardini della terapia in caso di emorragia acuta da CID.

Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C):

- Quando c'è evidenza di CID nella preeclampsia, questa è nella maggior parte dei casi in compenso/subcompenso.
- L'andamento delle piastrine è il principale approccio diagnostico alla gravità della CID compensata nella preeclampsia.
- L'aumento degli FDP circolanti può essere la causa dell'atonia uterina in caso di CID e preeclampsia.
- Il ripristino dell'emocoagulazione in una paziente resa stabile dal punto di vista emodinamico si può associare a ripristino della contrattura dell'utero in caso di atonia.

Bibliografia

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
2. Dekker GA. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002;359:673–4.
3. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:158–66.
4. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 499–506.
5. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003;361:15117.
6. Redman CW. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *N Engl J Med* 1990;323:478–80.
7. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989;30:39–49.
8. Dennis MW, Downey C, Brufatto N, et al. Prothrombinase enhancement through quantitative and qualitative changes affecting very low density lipoprotein in complex with C-reactive protein. *Thromb Haemost* 2004;9:522–30.
9. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, et al. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999;103:219–27.
10. Sattar N, Bedomir A, Berry C, et al. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;89:403–8.
11. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1005–16.
12. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, et al. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1997;89:221–6.
13. Steinborn A, Seidl C, Sayehli C, et al. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. *Clin Immunol* 2004;110:45–54.
14. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, et al. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol* 2006;107:785–92.
15. Rana A, Sawhney H, Gopalan S, et al. Abruptio placentae and chorioamnionitis – microbiological and histologic correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:363–6.
16. Weiner CP. The obstetric patient and disseminated intravascular coagulation. *Clin Perinatol* 1986;13:705–17.
17. Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914–34.
18. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, et al. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol* 2008; 143:336–48.
19. Aharon A, Brenner B, Katz T, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb Haemost* 2004;92:776–86.
20. Pedersen B, Holscher T, Sato Y, et al. A balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor is required for embryonic development and hemostasis in adult mice. *Blood* 2005;105:2777–82.
21. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409–14.
22. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132–7.
23. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31–6.
24. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost* 2003;89:409–19.

25. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin–thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271:16603–8.
26. van Wersch JW, Ubachs JM. Blood coagulation and fibrinolysis during normal pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29:45–50.
27. Robb AO, Mills NL, Din JN, et al. Acute endothelial tissue plasminogen activator release in pregnancy. *J Thromb Haemost* 2009;7:138–42.
28. Das M, Xu B, Lin L, et al. Phosphatidylserine efflux and intercellular fusion in a BeWo model of human villous cytotrophoblast. *Placenta* 2004;25:396–407.
29. Katsuragawa H, Rote NS, Inoue T, et al. Monoclonal antiphosphatidylserine antibody reactivity against human first-trimester placental trophoblasts. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1592–7.
30. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155 (3): 501-509.
31. Roberts JM, May WJ. Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1976; 48: 163-166.
32. Kramer WB, Weiner CP. Disorders of hemostasis In Cohen WR ed. *Cherry and Markatz's Complication of pregnancy*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 346.
33. Metz J, Cincotta R, Francis M, DeRosa L, Balloch A. Screening for consumptive coagulopathy in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994; 46: 3-9.
34. Thornton JG, Molloy BJ, Vinal PS et al. A prospective study of haemostatic tests at 28 weeks gestation as predictors of pre-eclampsia and growth retardation. *Thrombosis and Hemostasis.* 1989; 61: 243-245
35. Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol.* 1982; 81: 153-157
36. Redman CW, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *Br Med J.* 1978; 1: 467-469
37. Baker PN, Cunningham FG. Platelet and coagulation abnormalities. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG editors: *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*, Stamford, CT, 1999, Appleton & Lange, 349-373.
38. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B et al. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 1992; 79: 14-18.
39. Basu HK. Fibrinolysis and abruptio placentae. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76: 481-496.
40. Biaggi A, Paradisi G, Ferrazzani S, De Carolis S, Lucchese A, Caruso A. Maternal mortality in Italy, 1980-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:144–9.
41. Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:281–7.
42. Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, et al. Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:663–71.
43. Van der Linden P, Ickx BE. The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth* 2006;53(Suppl. 6):S30–9.
44. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. BCSH guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006;135:634–41.
45. Hirshberg A, Dugas M, Banez E, Scott B, Wall M, Mattox K. Minimizing dilutional coagulopathy in exanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003;54:454–61.
46. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006;60(Suppl. 6):S91–6.
47. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805–13.
48. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007;47:593–8.
49. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008;101: 769–73.
50. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe 3rd DM, et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003;55: 886–91.
51. Gabriel A, Li X, Monroe DM, et al. Recombinant human factor VIIa, (rFVIIa) can activate FX on activated platelets. *J Thromb Haemost* 2004;2:1816–22.
52. Sobieszczyk S, Breborowicz GH, Platcanov V, et al. Recombinant factor VIIa in the management of postpartum bleeds: an audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1239–47.
53. Haynes J, Laffan M, Plaat F. Use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:40–9.
54. Searle E, Pavord S, Alfirevic Z. Recombinant factor VIIa and other pro- haemostatic therapies in primary postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:1075–88.
55. Ferrazzani S, Perrelli A, Piscicelli C, De Carolis S. Balloon internal uterine tamponade: experience with 39 patients from a single institution. In *A textbook of postpartum hemorrhage. A comprehensive guide to evaluation, management and surgical intervention* (in press)
56. Tattersall M, Braithwaite W. Balloon tamponade for vaginal lacerations causing severe postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:647–8.