



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DEI DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA**

Versione	Autore	Data	Revisione
1.0	Gruppo di lavoro PDTA		
2.0	Gruppo di lavoro PDTA		

Sommario

1. Gruppo di Lavoro	3
2. Riferimenti per l'elaborazione del PDTA	4
3. Introduzione	5
4. Analisi del contesto	5
5. Scopo	6
6. Campo di applicazione	6
7. Definizione e inquadramento	6
8. Eziologia e fattori di rischio	8
9. Modalità operative	10
9.1 PREVENZIONE E MONITORAGGIO	10
9.2 MANAGEMENT	11
10. Gestione del rischio clinico	27
11. Matrice di responsabilità	29
Legenda:	30
R: responsabile dell'attività	30
C: collabora all'attività	30
V: verifica l'attività	30
I: Informato	30
12. Formazione	30
13. Indicatori di processo e di esito	31
14. Monitoraggio del PDTA	31
14.1. Diffusione	31
14.2 Implementazione	31
14.3 Revisione	31
15. Bibliografia	32
Allegato 1. Schema terapia con magnesio solfato	35
Allegato 2. Eclampsia box	36

1. Gruppo di Lavoro

Componenti Comitato Percorso Nascita Regionale

Dott. Pietro Buono - Dirigente dello Staff 50 04 91 presso la Direzione Generale per la Tutela della Salute e Dirigente U.O.D. Attività Consultoriale e Materno Infantile della Direzione Generale per la Tutela della Salute, con funzioni di coordinamento del Comitato;

Direttore Generale A.S.L. Salerno;

Dott. Marcello Pezzella, funzionario UOD Assistenza Ospedaliera della Direzione Generale per la Tutela della Salute;

Dott.ssa Carmen Ruotolo, referente rischio clinico e qualità della A.S.L. Napoli 1 Centro;

Dott.ssa Valentina Malagoli, funzionario della UOD Attività Consultoriale e Materno Infantile della Direzione Generale per la Tutela della Salute, con funzioni anche di segretaria;

Prof Giuseppe Bifulco, professore ordinario di ostetricia e ginecologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II;

Prof. Luigi Cobellis, Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia dell'A.O. Sant'Anna e San Sebastiano (CE);

Prof.ssa Maria Vittoria Locci, responsabile del reparto di Ostetricia e Gravidanze a rischio dell'AOU Federico II;

Dott.ssa Giuseppina Gallicchio, referente aziendale A.S.L. Napoli 2 - Percorso Nascita;

Prof. Francesco Raimondi, UOSD Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'AOU Federico II;

Dott. Alessandro Scoppa, Neonatologo dell'A.S.L. Napoli 1 Centro;

Dott. Marcello Napolitano, Direttore UOC Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Evangelico Villa Betania;

Dott. Francesco Marino, Dirigente Medico di Anestesia e Rianimazione- A.S.L. Napoli 1 Centro;

Dott.ssa Antonella Anginoni, U.O.D. 17- Attività Consultoriale e Assistenza Materno Infantile;

Dott.ssa Sabrina De Angelis, Infermiera Pediatrica Ospedale Pausilipon Santobono;

Dott. Nicola Ferrara, Medico di medicina generale

Dott.ssa Giannamaria Vallefuooco, segretaria regionale FIMP;

2. Riferimenti per l'elaborazione del PDTA

- Ministero della Salute: Raccomandazione n° 6 per la prevenzione della morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o parto
- Ministero della Salute: Raccomandazione n°15 per la prevenzione di Morte o grave danno conseguente a non corretta attribuzione del codice triage nella Centrale operativa 118 e/o all'interno del Pronto soccorso
- Ministero della Salute: Raccomandazione n° 16 per la prevenzione della morte o disabilità permanente in neonato sano di peso maggiore di 2500 grammi non correlata a malattia congenita
- Accordo Stato Regioni 16.12.2010: "Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo"
- AgeNaS: Linee di indirizzo clinico-organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza
- Linea guida "Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole": prima parte (pdf 353 kb), seconda parte (pdf 566 kb) e le versioni divulgative prima parte (pdf 272 kb) e seconda parte (pdf 321 kb)
- Linea guida "Gravidanza fisiologica" - aggiornamento della versione online 2011 (pdf 817 kb) e la versione divulgativa "L'agenda della gravidanza" (pdf 410 kb).
- Linee Guida AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri), 2019
- Primo rapporto ItOSS - Sorveglianza della mortalità materna - Roma 2019
- D.C.A. n103 del 28.12.2018 "Piano Regionale di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015 -Regione Campania – dicembre 2018
- D.C.A. n. 32 del 25.03.2019 - Oggetto: Approvazione del *"Documento Tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania"*
- Decreto n. 62 del 05.07.2018 Oggetto: "Approvazione Linee di Indirizzo per la riorganizzazione dello STEN e l'attivazione dello STAM in Regione Campania"
- DCA N. 50 DEL 4/07/2019 Oggetto: D.C.A. 37/2016 - D.C.A. 68/2016 - D.C.A. 4/2017 "Modifica del Comitato Permanente del Percorso Nascita Regionale (C.P.N.R.) - DPGR 41/2023;
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019
- ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2019
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline 2019
- I disordini ipertensivi in gravidanza: classificazione, diagnosi e terapia. Raccomandazioni di buona pratica clinica AIPE 2020 (Associazione Italiana Preeclampsia)

3. Introduzione

I disordini ipertensivi della gravidanza rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie ad elevata morbilità e mortalità, costituendo un importante problema di salute sia per la donna che per il neonato.

Circa il 5%-10% delle gravidanze risulta complicato da disordini ipertensivi, inclusa la preeclampsia. Le morti correlate alla preeclampsia sono stimate pari a 50.000-60.000 ogni anno in tutto il mondo. Fattori di rischio quali l'incremento dell'età materna al parto, l'obesità, il ricorso a tecniche di procreazione assistita (PMA) e il più elevato tasso di patologie croniche correlano con un maggior rischio di sviluppo di disordini ipertensivi in gravidanza. La preeclampsia rappresenta inoltre un importante fattore di rischio per lo sviluppo a distanza di tempo di patologia cardiovascolare; in particolare le donne con preeclampsia ad esordio precoce o ricorrente, sono a rischio significativamente più alto di morte cardiovascolare anche in epoca pre-menopausale. Inoltre i disordini ipertensivi della gravidanza possono influenzare non solo gli outcomes materni ma anche gli esiti neonatali, determinando condizioni come il ritardo di crescita intra-uterina correlato allo stato ipertensivo cronico materno, o la nascita pretermine secondaria all'induzione del parto. In relazione alle molteplici possibili ripercussioni sulla salute di madre e neonato, risulta attualmente fondamentale realizzare una strategia volta alla prevenzione dei disordini ipertensivi in gravidanza, identificando precocemente la popolazione di gravide a rischio. Tale approccio consentirebbe l'attuazione di un piano preventivo e permetterebbe un'ottimizzazione delle cure, riservando a questa popolazione di donne a maggior rischio una maggiore sorveglianza.

Fondamentale nella prevenzione e nella gestione delle problematiche correlate ai disordini ipertensivi in gravidanza appare l'introduzione e la periodica revisione di protocolli assistenziali e la regolare valutazione degli esiti materni e fetali.

4. Analisi del contesto

Sebbene la mortalità e la morbilità materna grave correlate a gravidanza, travaglio e parto siano eventi sempre più rari nei Paesi socialmente avanzati, continuano a rappresentare una priorità di salute pubblica. In Italia il rapporto di mortalità materna stimato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è pari a 10 decessi ogni 100.000 nati vivi, dato che ci colloca in linea con le migliori performance a livello europeo. Si rileva tuttavia una forte variabilità regionale, con una mortalità più elevata nelle regioni del Sud.

Nei Paesi a sviluppo più avanzato, dove si verifica meno dell'1% dei casi di morti materne al mondo, è stato stimato che il 50% circa di questi decessi sia potenzialmente evitabile. I Sustainable Development Goals 2016-2030 chiamano all'azione anche i Paesi europei con l'obiettivo di azzerare le morti materne e infantili evitabili: il primo passo è il miglioramento del monitoraggio e del reporting dei dati affinché ogni donna, feto o neonato che muore a seguito della nascita non passi inosservato. La prevenzione dei casi evitabili rappresenta l'obiettivo prioritario del sistema di sorveglianza ostetrica. Tra il 2012 e il 2015, l'ISS ha portato a termine con successo un progetto pilota di sorveglianza della mortalità materna finalizzato alla messa a punto di una metodologia in grado di fornire stime accurate del rapporto di mortalità materna e a raccogliere informazioni utili alla prevenzione delle morti materne evitabili. Nel 2015-2016 la sorveglianza è stata estesa a 8 Regioni e nel 2017 ha raggiunto la copertura attuale. Dai dati analizzati sono state rilevate le principali cause di morte materna diretta (dovuta a cause ostetriche) e quelle secondarie a condizioni patologiche preesistenti aggravate dalla gravidanza (morti indirette). Le principali cause di morte materna diretta sono risultate emorragie nel 5% dei casi, tromboembolismo nel 10% e disordini ipertensivi nel 19%. Il

rapporto di mortalità materna specifico per disordini ipertensivi della gravidanza è stato pari a 0,8 per 100.000 nati vivi.

5. Scopo

Lo scopo del presente PDTA è di:

- produrre linee guida aziendali al fine di ottimizzare la gestione delle pazienti affette da disordini ipertensivi in gravidanza
- standardizzare le procedure assistenziali per le donne con disordini ipertensivi in gravidanza, al fine di uniformare la gestione clinica, migliorando la qualità del lavoro di tutti gli operatori sanitari coinvolti.

6. Campo di applicazione

Il presente PDTA è rivolto a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso nascita e nell'assistenza delle pazienti durante la gravidanza e che gestiscono la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dei disordini ipertensivi in gravidanza. Esso si applica a tutte le pazienti gravide affette da disordini ipertensivi in gravidanza afferenti a strutture sanitarie pubbliche e private.

7. Definizione e inquadramento

Si definisce ipertensione in gravidanza il riscontro di valori di PA persistentemente $>140/90$ mmHg.

I disordini ipertensivi della gravidanza possono essere distinti in tre principali categorie: ipertensione cronica o preesistente, ipertensione gestazionale, preeclampsia.

L'ipertensione cronica o preesistente precede l'insorgenza della gravidanza oppure insorge prima di 20 settimane + 0 giorni di gestazione, interessa il 5% delle gravidanze. Nella maggior parte dei casi è correlata ad una storia di ipertensione essenziale, generalmente associata a sovrappeso o obesità o ad un'anamnesi familiare positiva per ipertensione. Cause secondarie e più rare di ipertensione in gravidanza sono le patologie renali primitive quali nefropatia da reflusso o glomerulonefrite e, meno frequentemente, l'iperplasia fibromuscolare delle arterie renali, l'iperaldosteronismo primario ed il feocromocitoma, lupus sistemico.

L'ipertensione cronica o preesistente può essere associata a comorbidità come il diabete di tipo 1

o 2 o una patologia renale, o alla comparsa a ≥ 20 settimane + 0 giorni di gestazione, di uno o più condizioni di rischio che aumentano la probabilità di esiti avversi materni o perinatali (Tabella 1).

L'ipertensione gestazionale è definita da una PA $>140/90$ mmHg in almeno due occasioni a distanza di almeno 4 h che insorge per la prima volta a ≥ 20 settimane + 0 giorni di età gestazionale, senza PTU e alterazioni biochimiche, ematologiche e/o alterazioni della crescita fetale.

Gli esiti avversi a maggior rischio dipendono dall'epoca gestazionale di insorgenza dell'ipertensione e dalla sua eventuale progressione in preeclampsia. La probabilità che l'ipertensione gestazionale sia la prima manifestazione della preeclampsia aumenta in rapporto all'epoca di insorgenza: l'ipertensione gestazionale che insorge prima di 34 settimane può evolvere in preeclampsia in circa il 35% dei casi.

Sia l'ipertensione cronica che l'ipertensione gestazionale possono assumere carattere di emergenza configurando il quadro della ipertensione severa e quello della ipertensione resistente, definite come segue:

-l'ipertensione severa è definita come una PA sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥ 110 mmHg sulla base di almeno 2 rilevazioni effettuate in circa 30 minuti, in qualsiasi setting, a distanza di almeno 15 minuti l'una dall'altra e utilizzando lo stesso braccio. Una PA sistolica ≥ 160 mmHg è indicativa di un rischio elevato di emorragia cerebrale;
-l'ipertensione resistente è definita come la condizione in cui è necessaria la somministrazione di 3 trattamenti antipertensivi per controllare la PA in una gravidanza ≥ 20 settimane.

La **preeclampsia** è definita da una PA elevata insorta dopo le 20 settimane in una pz prima normotensiva associata a PTU e/o alterazioni della funzionalità d'organo: renale, epatica, con emolisi, trombocitopenia, sintomi neurologici, iposviluppo fetale (IUGR). Si tratta di una patologia dalla natura multisistemica che mal si adatta a uno schema rigido di classificazione. Riconoscendo la natura sindromica della preeclampsia, la sua diagnosi, al contrario di quanto ritenuto corretto fino a oggi, non è più considerata strettamente dipendente dalla presenza della proteinuria che da sempre ha rappresentato, insieme all'ipertensione, un criterio diagnostico ineludibile. Anche in assenza di proteinuria è, infatti, possibile diagnosticare una preeclampsia quando si rilevano altri segni indicativi di interessamento di organi o di sistemi dovuti all'ipertensione come edema polmonare o insorgenza di sintomi neurologici o visivi. Il danno placentare, con conseguente rallentamento della crescita fetale, è un ulteriore fattore da tenere in considerazione nella diagnosi della preeclampsia severa. Essa rappresenta la 3° causa di morte materna ed è una delle principali cause di morbidità e mortalità neonatale.

La preeclampsia può insorgere de novo, complicare un'ipertensione cronica o un'ipertensione gestazionale. E' la condizione associata al maggior rischio di esiti avversi, specialmente se è severa o se insorge ad epoca $< 34^{\circ}$ settimana. E' definita come una ipertensione associata a una o più delle seguenti condizioni:

-nuova insorgenza di proteinuria oppure

-una o più condizioni di rischio che aumentano la probabilità di esiti avversi materni o perinatali (Tabella 1).

Come si evince dalla Tabella 1, condizioni materne come cefalea e disturbi visivi non sono più un'indicazione immediata al parto, ma rientrano nelle condizioni di rischio quale segnale di allarme che richiede un aumento dell'intensità dei controlli e un appropriato trattamento per prevenire la potenziale evoluzione in gravi complicanze, di cui possono essere un preludio.

Le condizioni di rischio elencate in Tabella 1 devono sempre essere identificate e valutate con attenzione perché la loro comparsa può essere un segnale precoce di preeclampsia severa. L'attenzione a questa opportunità di anticipazione diagnostica non è ancora sufficientemente diffusa nella pratica clinica e deve essere promossa perché rappresenta un'opportunità unica per l'inquadramento diagnostico precoce della paziente e la conseguente migliore prognosi. Ma soprattutto per la rapida decisione di un eventuale trasferimento in un setting assistenziale più opportuno per la diade madre/feto

Un caso particolare è rappresentato dalla preeclampsia che si sviluppa su una patologia renale preesistente; tale diagnosi può essere particolarmente difficile per la presenza di una preesistente compromissione della funzionalità renale e/o proteinuria. In questi casi la diagnosi può essere tardiva e successiva alla comparsa di altri segni clinici come disfunzione epatica, trombocitopenia o sintomatologia neurologica.

Sistema colpito	Condizioni di rischio per lo sviluppo di complicanze gravi	Complicanze gravi che possono richiedere il parto
SNC	▪ Cefalea/sintomi visivi	▪ Eclampsia ▪ Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (PRES) ▪ Cecità corticale o da distacco di retina ▪ Coma di Glasgow scala <13 ▪ Emorragia cerebrale, attacco ischemico transitorio o deficit neurologico reversibile
Cardio-respiratorio	▪ Dolore toracico/dispnea ▪ Saturazione di O₂ <97%	▪ Ipertensione severa non controllata (>12 ore nonostante l'uso di 3 farmaci antipertensivi) ▪ Saturazione di O₂ <90%, necessità di ≥50% di O₂ per oltre un'ora, intubazione (per altro motivo dal taglio cesareo), segni di edema polmonare ▪ Supporto inotropo positivo ▪ Ischemia o infarto del miocardio
Ematologico	▪ INR o PTT aumentato ▪ Piastrinopenia ▪ CID	▪ Trombocitopenia severa (conta piastrine <50x10⁹/l) ▪ Necessità di trasfusione di qualunque prodotto del sangue
Renale	▪ Creatinina sierica aumentata ▪ Acido urico sierico aumentato	▪ Danno renale acuto (creatinina >1,7 mg/dl in assenza di precedente patologia renale) ▪ Nuova indicazione alla dialisi
Epatico	▪ Nausea o vomito ▪ Dolore al quadrante destro superiore o epigastrico ▪ AST, ALT, LDH o bilirubina sieriche aumentate	▪ Disfunzione epatica (INR>2 in assenza di coagulazione intravascolare disseminata o warfarin) ▪ Ematoma o rottura epatica
Feto-placentare	▪ Frequenza cardiaca fetale non rassicurante ▪ IUGR ▪ Assenza o inversione di flusso in telediastole alla velocimetria Doppler	▪ Distacco di placenta con evidente compromissione materna o fetale

Tabella 1 - Condizioni di rischio e gravi complicanze della preeclampsia. Da Magee L, Helewa M, et al. JOGC 2014

8. Eziologia e fattori di rischio

L'etiologia dell'ipertensione gestazionale risulta tuttora sconosciuta. Alcune condizioni possono incrementare il rischio di sviluppare tale patologia, tra queste figurano: ipertensione preesistente, patologie renali, diabete, insorgenza di ipertensione nel corso di una precedente gravidanza, età della madre inferiore a 20 anni o superiore a 40, gravidanza multipla, etnia afroamericana. Non risultano inoltre attualmente disponibili test di screening biofisici e biochimici in grado di identificare le donne a maggior rischio di preeclampsia. Ad oggi risulta quindi fondamentale lo screening dei fattori di rischio identificabili da raccomandare al primo contatto con un professionista sanitario in corso di gravidanza. I marcatori di rischio più attendibili sono riportati in Tabella 2. L'identificazione precoce di un fattore di rischio maggiore o di due o più fattori di rischio minori facilita l'offerta di un percorso assistenziale appropriato. L'anamnesi positiva per precedente preeclampsia, di qualunque tipo, comporta un rischio variabile di ricorrenza in una gravidanza successiva, con un valore mediano pari al 15%. La ricorrenza è più frequente quando la preeclampsia nella precedente gravidanza ha avuto un esordio precoce, è stata severa, o complicata da eclampsia, o sindrome HELLP. Anche un indice di massa corporea elevato associato alla precedente preeclampsia aumenta il rischio di ricorrenza.

Caratteristiche	Anamnesi medica e ostetrica	I trimestre della gravidanza attuale	II trimestre della gravidanza attuale
Età materna ≥40 anni Storia familiare (madre o sorella) di preeclampsia	▪ Precedente preeclampsia ▪ Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi ▪ Preesistenti condizioni mediche: - ipertensione preesistente o PA diastolica ≥90 mmHg al primo controllo in gravidanza - malattia renale preesistente o proteinuria al primo controllo in gravidanza - diabete mellito preesistente ▪ Basso peso alla nascita o madre nata con parto pretermine ▪ Trombofilia ereditaria (mutazione genetica fattore V di Leiden e deficit di Proteina S) ▪ Uso di cocaina o metamfetamina	▪ Gravidanza multipla ▪ Sovrappeso/obesità ▪ Primigravida ▪ Nuovo partner ▪ Breve relazione sessuale con l'attuale partner ▪ PMA ▪ Intervallo ≥10 anni tra le gravidanze ▪ PA sistolica ≥130 mmHg e PA diastolica ≥80 mmHg al primo controllo in gravidanza ▪ Perdite vaginali precoci in gravidanza ▪ Malattia del trofoblasto ▪ PAPP-A o βhCG anormale	▪ PA alta (ipertensione gestazionale) ▪ AFP, Hcg, inhA o E3 anormale ▪ Eccessivo aumento ponderale in gravidanza ▪ Infezione in gravidanza (per esempio infezione urinaria o malattia parodontale) ▪ Anomalia al Doppler dell'arteria uterina ▪ IUGR ▪ marcatori di laboratorio sperimentali (PAPP-A, PIGF, PP-13 nel I trimestre⁴⁰, sFlt-1/PIGF elevato⁴¹ PAI-1/PAI-2, fattore di von Willebrand e leptina⁴² nel secondo trimestre

Tabella 2 - Fattori di rischio per preeclampsia. Da Magee L, Helewa M, et al. JOGC 2014

Sono in fase di valutazione marcatori biochimici e biofisici che associati tra loro possano riconoscere precocemente la popolazione a rischio di sviluppare la patologia, tuttavia, non è ancora possibile raccomandare uno screening di routine a tutte le donne a basso rischio di preeclampsia perché mancano evidenze robuste a sostegno dell'efficacia di tali screening nel migliorare gli esiti della gravidanza.

Ad esempio in caso di velocimetria Doppler delle arterie uterine indicativa di resistenze aumentate, le pazienti con ipertensione gestazionale hanno un'evoluzione più frequente verso la preeclampsia e una prognosi della gravidanza complessivamente peggiore. Tale esame presenta una sensibilità nell'identificare le gravidanze a rischio di preeclampsia e/o ritardo di crescita intrauterino compresa tra il 60 e l'80%. Recenti revisioni di letteratura sottolineano che il Doppler delle arterie uterine, nelle donne a rischio anamnestico di preeclampsia, è in grado di prevedere le forme severe e a esordio precoce di preeclampsia e/o il ritardo di crescita intrauterino. Nello specifico, un'alterata velocimetria delle arterie uterine a 24 settimane può individuare circa l'80% dei casi di preeclampsia severa con esordio dei casi di preeclampsia severa con esordio <34 settimane. Nonostante la metodica sia in grado di valutare accuratamente il circolo utero-placentare e sia dimostrata una correlazione positiva tra aumentate resistenze e sviluppo di preeclampsia, specialmente nella popolazione ad alto rischio, se l'esame viene eseguito a 24 settimane il processo di placentazione si è già concluso compromettendo l'azione preventiva farmacologica sulla preeclampsia.

L'identificazione delle donne a rischio permetterebbe di instaurare un monitoraggio più stretto di queste pazienti, facilitando l'identificazione precoce di eventuali segni clinici con una importante ricaduta sulla prognosi e sull'evoluzione del quadro clinico. Contestualmente l'identificazione, tra le donne a rischio anamnestico aumentato, di quelle con Doppler delle arterie uterine normali aiuta a escludere le donne a basso rischio da un monitoraggio serrato perché il rischio di preeclampsia in una donna con precedente preeclampsia e Doppler delle arterie uterine normali ritorna a essere analogo al rischio della popolazione generale. Nuove evidenze suggeriscono di anticipare l'esame a 20 settimane nelle donne ad alto rischio per disordini ipertensivi. L'impiego routinario della velocimetria Doppler delle arterie uterine nelle donne a basso rischio non è raccomandato perché il test eseguito a 20 settimane, contestualmente all'ecografia di screening, ha un alto valore predittivo negativo permettendo

di identificare le donne che non sono a rischio di sviluppare la patologia, ma ha un valore predittivo positivo molto basso che richiede la rivalutazione delle pazienti dopo 24 settimane quando la placentazione si è completata. I fattori angiogenetici e placentari, molto studiati perché suggestivi per l'identificazione precoce delle pazienti a rischio di preeclampsia, non hanno ancora dimostrato un valore predittivo che consenta la loro raccomandazione come test di screening per la preeclampsia come pure alcuni test di screening per la sindrome di Down da soli o in associazione al Doppler delle arterie uterine. Anche lo screening per la trombofilia non è raccomandato in caso di precedente preeclampsia o altra complicanza placentare, a eccezione delle preeclampsie a esordio precoce complicato da ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e nelle donne che risultano positive al criterio clinico della sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

L'associazione di dati anamnestici, marcatori biochimici e metodiche strumentali rimane comunque la via da perseguire per cercare di identificare precocemente le donne a rischio di sviluppare la preeclampsia.

9. Modalità operative

9.1 PREVENZIONE E MONITORAGGIO

Attuare una prevenzione nei confronti della preeclampsia significa innanzitutto identificare le donne a rischio. In presenza di possibili fattori di rischio (Tabella 2), infatti, le donne possono essere destinate a una sorveglianza prenatale intensiva e ad interventi di tipo profilattico (prevenzione secondaria), stratificandole in relazione al basso o alto rischio di sviluppare preeclampsia.

Le misure di prevenzione della preeclampsia andrebbero introdotte prima del raggiungimento della 16^a settimana di gestazione, epoca in cui si realizza gran parte delle trasformazioni delle arterie uterine spirali. Gli interventi precoci hanno infatti una maggiore potenzialità di ridurre l'occorrenza delle forme precoci di preeclampsia.

Nelle pazienti a basso rischio di sviluppare preeclampsia non disponiamo di misure raccomandabili.

Nelle pazienti ad alto rischio per la prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze è raccomandata l'assunzione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio (da 75 a 150 mg/die), da iniziare tra 12 e 16 settimane e continuare fino a 34-35 settimane. Nelle donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi può essere preso in considerazione l'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare.

Per quanto concerne il monitoraggio in corso di gestazione nelle donne con ipertensione cronica, che in oltre il 95% dei casi hanno un'ipertensione essenziale, è consigliato eseguire i seguenti esami, nel caso non fossero già disponibili, all'inizio della gravidanza: creatinina sierica, glicemia ematica a digiuno, potassio sierico, analisi delle urine ed ECG.

Nella gravida a rischio per preeclampsia le procedure da mettere in atto nel corso del monitoraggio di gravidanza sono di seguito riportate:

- controllo 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.
- 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.

-Visite ambulatoriali: pazienti con fattori di rischio accertati per preeclampsia vanno valutate ambulatorialmente ogni 3 settimane prima di 32 settimane e ogni due 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 si procede alla verifica della situazione clinica materno/fetale: verifica dell'andamento pressorio; verifica della funzionalità renale (creatininemia, proteinuria); verifica della crescita e del benessere fetale; richiesta di indagini clinico/strumentali di approfondimento 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.

In Tabella 4 e Tabella 5 sono riportati gli esami di laboratorio per la madre ed il feto al fine di diagnosticare esiti avversi, valutare la loro gravità o esplorare ipotesi di diagnosi differenziale oltre a facilitare la scelta del timing del parto.

Esami per la diagnosi	Descrizione nelle donne affette da preeclampsia
Esame urine (di routine e microscopico con o senza test addizionali per la misurazione della proteinuria)	Proteinuria senza emazie o cilindri
Saturazione di ossigeno (pulsiossimetria, EGA in caso di $SpO_2 < 97\%$)	$SpO_2 < 97\%$ associata a maggiore rischio o complicanze gravi (incluse quelle non respiratorie)
Emocromo completo	
Emoglobina	Hb aumentata in caso di deplezione del volume intravascolare e diminuita per emolisi microangiopatica (HELLP)
Conta dei globuli bianchi e formula leucocitaria	Stabile
Conta delle piastrine	Diminuzione associata a esiti avversi materni
Striscio ematico	Frammentazione dei globuli rossi (HELLP e CID)
Test della coagulazione	
INR e aPTT	Aumento in caso di CID spesso associata a distacco di placenta; l'aumento è associato a esiti avversi materni
Fibrinogeno	Stabile
Altri	
Creatinina	Aumenta per emoconcentrazione e/o insufficienza renale, l'aumento è associato a esiti avversi materni
Glicemia	Stabile
AST o ALT	Aumento associato a esiti avversi materni
LDH	Aumento associato a esiti avversi materni (HELLP)
Aptoglobina	Diminuzione associata a esiti avversi materni (HELLP)
Bilirubina	Aumento della frazione coniugata per disfunzione epatica e della non coniugata per emolisi
Albumina	Diminuzione associata a esiti avversi materni e perinatali

Tabella 4. Esami per il monitoraggio dei disordini ipertensivi in gravidanza

Valutazione biometrica della crescita fetale	Possibile restrizione della crescita fetale intrauterina
Velocimetria Doppler delle arterie ombelicali	Indice di pulsatilità elevato o assenza o inversione di flusso in telediastole
Velocimetria Doppler delle arterie uterine	Un indice di pulsatilità medio tra le due uterine elevato o <i>notch</i> bilaterale possono favorire una diagnosi di insufficienza placentare inclusa la preeclampsia
Monitoraggio cardiocotografico	importante riduzione della variabilità (variabilità a breve termine nel tracciato computerizzato) e/o tracciato patologico nella analisi visuale

Tabella 5. Esami per la valutazione fetale

9.2 MANAGEMENT

IPERTENSIONE CRONICA O PREESISTENTE

L'ipertensione cronica in gravidanza può essere classificata come:

- lieve, PAS di 140-159 mmHg o PAD di 90-109 mmHg
- severa, PAS $\geq$ 160mmHg o PAD $\geq$ 110 mmHg

Le pazienti con ipertensione cronica possono essere seguite nei centri di 1° livello, purché sia presente un ambulatorio di gravidanza a rischio dedicato. Per le donne con ipertensione cronica si applicano le stesse raccomandazioni su dieta e stili di vita previste per le donne non gravide. In donne con ipertensione cronica severa (pressione arteriosa $\geq$ 160/100 mmHg) la terapia con antipertensivi dovrebbe essere iniziata il più presto possibile o continuata al fine di ridurre il rischio di ictus materno.

• TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Gli Ace inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono controindicati in gravidanza in quanto associati ad aumentato rischio malformativo fetale.

Grazie alla bassa incidenza complessiva di effetti collaterali e alla notevole efficacia, il labetalolo è considerato come trattamento di prima linea nell'ipertensione cronica in gravidanza.

Anche i calcioantagonisti, dei quali il più comunemente studiato è la nifedipina, e la metildopa, possono essere utilizzati nelle donne gravide con ipertensione cronica. La successiva tabella mostra i farmaci più utilizzati nella gestione dell'ipertensione cronica in gravidanza con le relative posologie.

FARMACO	DOSAGGIO	EFFETTI COLLATERALI
LABETALOLO	100-400 mg per os (max 2.400 mg/die)	Cefalea, vertigini, possibile broncospasmo in pazienti asmatiche
NIFEDIPINA	20-120 mg/die -preparazione a lento rilascio	Cefalea, ipotensione, riflessa, vampate, tachicardia
METILDOPA	250-500 mg per os (max 2 g/die)	sedazione, sonnolenza

Tabella 6. Elenco dei farmaci utilizzati nel controllo dell'ipertensione cronica in gravidanza.

• SORVEGLIANZA FETALE

Non vi è consenso sulle modalità e sul timing di sorveglianza fetale più appropriato nelle donne con ipertensione cronica, pertanto la scelta del momento più opportuno durante la gestazione per iniziare la sorveglianza antepartum dipende dal bilancio di diverse considerazioni: la severità del quadro materno, il rischio di morte fetale ed il rischio di complicanze legate alla prematurità iatrogena. Tuttavia, le raccomandazioni basate sul parere degli esperti prevedono una valutazione ecografica della crescita fetale eseguita ad intervalli regolari, e l'utilizzo della cardiotocografia.

SORVEGLIANZA MATERNA

La sorveglianza materna prevede il monitoraggio della pressione e la valutazione periodica degli esami ematochimici e urinari.

IPERTENSIONE GESTAZIONALE

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. Inoltre, le pazienti a cui la diagnosi di ipertensione gestazionale viene posta prima della 30a settimana di gravidanza, presentano la probabilità di circa il 50% di sviluppare una preeclampsia.

L'ipertensione gestazionale moderata viene diagnosticata per valori pressori che vanno da 150/100 a 159/109 mmHg.

L'ipertensione gestazionale severa viene diagnosticata in presenza di pressione sistolica ≥ 160 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 110 mmHg. Le pazienti con ipertensione severa dovrebbero essere gestite come quelle affette da preeclampsia severa.

Il valore patologico della pressione deve essere confermato mediante non meno di due rilevazioni allo stesso braccio, a distanza di almeno 15 minuti l'una dall'altra, con successiva conferma a distanza di 4-6 ore. In caso di riscontro di valori di ipertensione severa ci si trova di fronte a una situazione definita come 'emergenza ipertensiva' che richiede un trattamento farmacologico entro 30-60 minuti dalla diagnosi. In tal caso il valore patologico dovrà essere confermato entro 15 minuti.

- MANAGEMENT

Il management delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve è controverso poiché in letteratura non c'è accordo riguardo ai possibili benefici derivanti dall'ospedalizzazione e dall'impiego di farmaci antipertensivi. La condotta più indicata sembra essere quella della gestione ambulatoriale delle pazienti, monitorando le condizioni cliniche materne e il benessere fetale presso centri di 2° livello dotati di uno specifico ambulatorio di gravidanza a rischio e di una terapia intensiva neonatale.

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 inoltre evidenze a favore dell'utilizzo di un farmaco rispetto ad un altro.

- SORVEGLIANZA MATERNA

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

- **SORVEGLIANZA FETALE**

In occasione del primo riscontro di ipertensione gestazionale, è consigliato eseguire un'ecografia ostetrica con 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 essere controllate periodicamente. In presenza di una restrizione della crescita fetale o di oligoidramnios è indicato un monitoraggio del benessere fetale più intensivo.

PREECLAMPSIA

La preeclampsia si caratterizza per la presenza dei seguenti parametri:

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

comparsi dopo 20 settimane di gravidanza, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche.

La proteinuria non è un criterio esclusivo per la diagnosi di preeclampsia, la cui diagnosi viene posta anche in sua assenza ma con il riscontro di altri segni di alterata funzionalità d'organo:

- Creatininemia >1 mg/dl (danno renale acuto)
- Aumento delle transaminasi >40 UI (danno epatico)
- Alterazione dello stato mentale, scotomi persistenti, amaurosi, cefalea grave, convulsioni o segni di emorragia cerebrale (coinvolgimento neurologico)
- Morte fetale endouterina
- Restrizione della crescita fetale, alterazioni della velocimetria Doppler delle arterie uterine e ombelicali (indici di disfunzione utero-placentare)

Al contrario la sola proteinuria gestazionale, definita come la comparsa de novo di proteinuria in gravidanza senza segni di ipertensione, è stata riconosciuta come realtà clinica separata e configura un aumentato rischio di ipertensione successiva e quindi preeclampsia.

La diagnosi di preeclampsia lieve si pone in presenza di:

- valori pressori sistolici 140-159 mmHg e/o diastolici 90-109 mmHg in 2 misurazioni a distanza di 4h
- proteinuria >0.3 g/24 ore o dipstick +1(30 mg/dL)
- assenza dei segni e/o sintomi diagnostici di preeclampsia grave

Si pone diagnosi di preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica 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.

- **MANAGEMENT**

La valutazione iniziale della paziente va eseguita in regime di ricovero ospedaliero.

Si consiglia 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.

Farmaci antiipertensivi impiegati:

- NIFEDIPINA a lento rilascio: 20 ,30,60 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.

- **SORVEGLIANZA MATERNA**

La paziente va eseguita in regime di ricovero ospedaliero o in day hospital attraverso la valutazione dei seguenti parametri:

Esame obiettivo

- controllo della pressione arteriosa almeno 4 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, 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 2 volte alla settimana se i valori pressori sono inferiori a 150/100 mmHg, 3 volte alla settimana se i valori pressori sono superiori.

- **SORVEGLIANZA FETALE**

La valutazione del benessere fetale deve essere eseguita attraverso:

- valutazione ecografica,
- CTG computerizzato antepartum.

Non vi sono evidenze di letteratura circa la frequenza con cui ripetere tali accertamenti, essa 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.

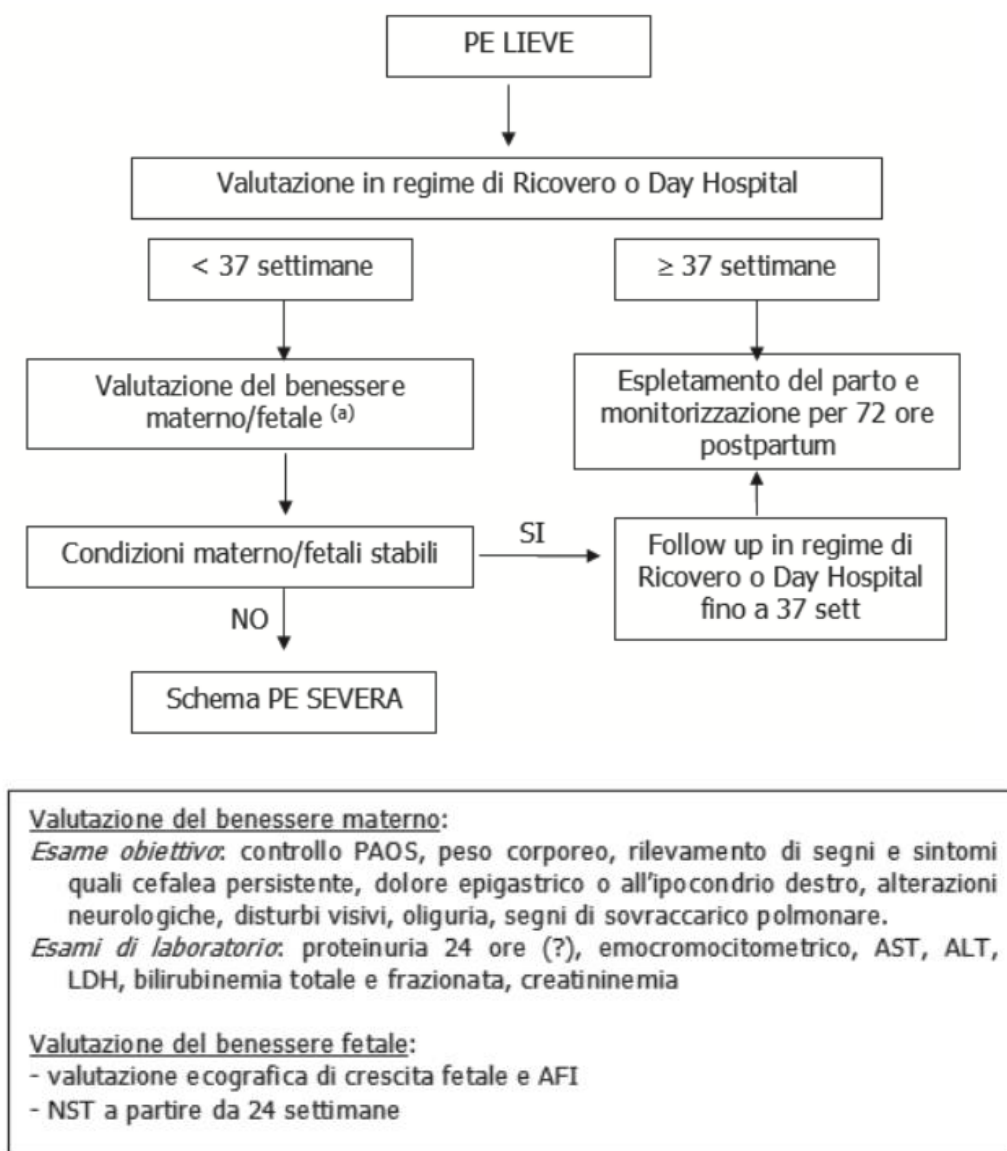


Figura 1. Management della PE lieve

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

- 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)
- Edema polmonare, cianosi.
- Epigastralgia e/o dolore ipocondrio destro.
- Aumento degli enzimi epatici.
- Conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$.
- Restrizione della crescita fetale (FGR).

- **MANAGEMENT**

La paziente con preeclampsia grave deve essere ricoverata immediatamente e sottoposta a monitoraggio clinico attraverso:

Esame obiettivo:

- Frequenti misurazioni della pressione arteriosa
- 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.

• SORVEGLIANZA FETALE

La valutazione delle condizioni fetali deve essere eseguita tempestivamente mediante:

- rilevazione 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).

• TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

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.

Sono controindicazioni l'asma e/o l'insufficienza cardiaca. 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).

L'efficacia del Solfato di Magnesio ($MgSO_4$) nella prevenzione della crisi eclamptica è dimostrata. La profilassi deve essere eseguita per almeno 24 ore nella fase di stabilizzazione, durante travaglio e per almeno 24 ore dopo il parto (Allegato 1).

Espansione del volume plasmatico in caso di preeclampsia

Le donne in gravidanza complicata da preeclampsia presentano un forte tono simpatico e una contrazione del volume intravascolare. La somministrazione di soluzioni di colloidi non risulta migliorare gli esiti materni, perinatali o di neurosviluppo infantile a 12 mesi dal parto mentre aumenta il tasso di cesarei, l'insorgenza di edema polmonare e diminuisce il protrarsi della gravidanza. Per questi motivi per le donne con preeclampsia non si raccomanda l'espansione del volume plasmatico. In queste pazienti è opportuno contenere l'infusione totale dei liquidi entro i 75-80 cc/ora prima e, in particolar modo, dopo il parto e considerare parafisiologica una fase di oliguria peri partum. Ove possibile, nelle pazienti a rischio è opportuno prendere in considerazione un monitoraggio non invasivo della funzione cardiaca per poter modulare l'apporto dell'eventuale espansione volemica, attraverso la valutazione ecocardiografica con la stima del riempimento mediante la misurazione della vena cava inferiore.

Corticosteroidi per accelerare la maturità polmonare fetale

I corticosteroidi somministrati ≤ 34 settimane e 6 giorni accelerano la maturazione del polmone fetale e diminuiscono la mortalità e la morbosità neonatale anche nelle donne con disturbi ipertensivi della gravidanza. Non disponiamo di evidenze di effetti avversi materni o fetali a breve o a lungo termine a seguito della somministrazione di un singolo ciclo di corticosteroidi prenatale. E' raccomandato considerare la somministrazione di corticosteroidi a tutte le donne con disturbi ipertensivi della gravidanza a ≤ 34 settimane e 6 giorni se il clinico ritiene che il parto possa verificarsi entro 7 giorni. Se il parto dovesse avvenire dopo 7 giorni dalla somministrazione di corticosteroidi, non abbiamo sufficienti informazioni per raccomandare un nuovo ciclo per il quale sono stati descritti alcuni effetti avversi. I corticosteroidi in gravidanza possono causare significative e transitorie alterazioni della frequenza cardiaca fetale e della sua variabilità fino a 4 giorni dopo la conclusione della somministrazione.

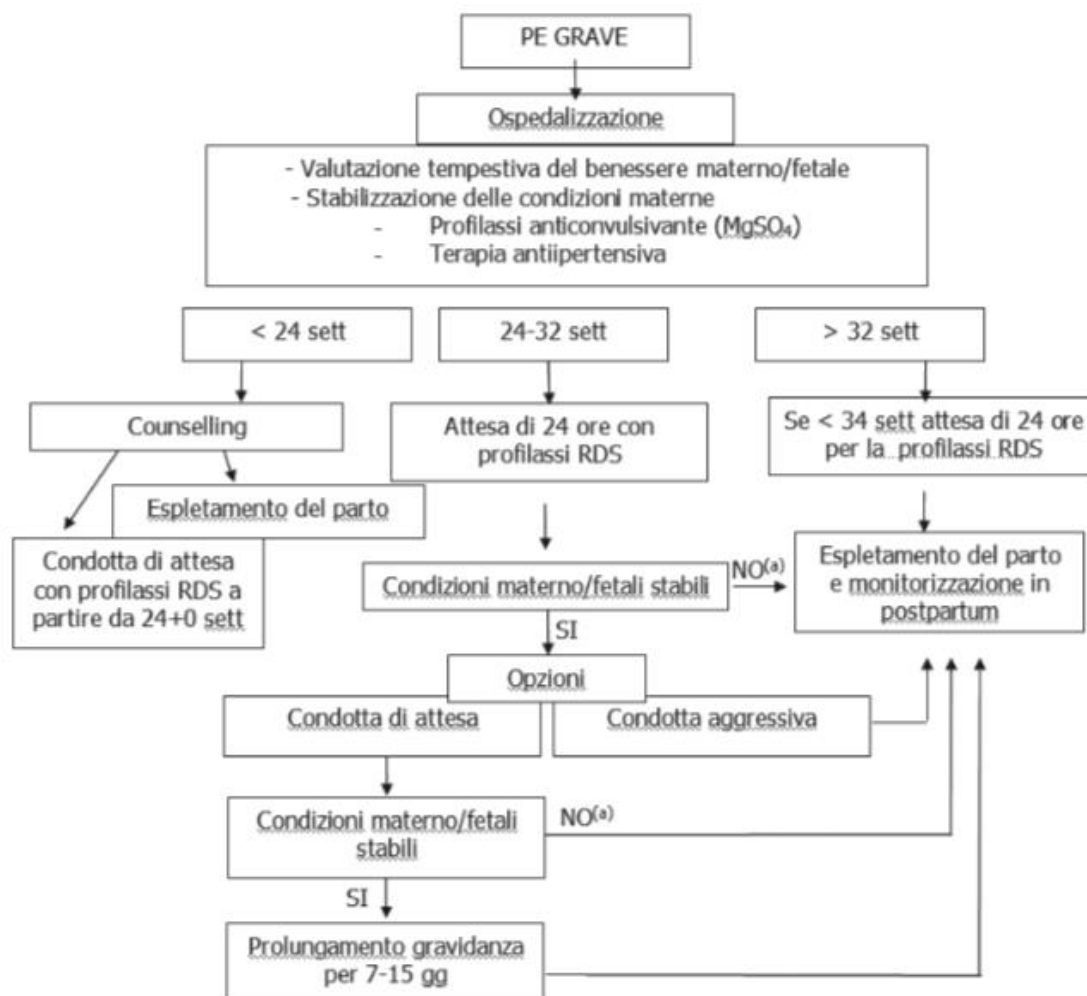


Figura 2 Management della PE severa

SORVEGLIANZA MATERNA	
Esame obiettivo	- misurazioni ripetute della pressione arteriosa almeno 4 volte al giorno a seconda della condizione clinica - 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)
SORVEGLIANZA FETALE	
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 ≥ 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)
È indicata la profilassi dell' RDS neonatale con corticosteroidi al di sotto delle 34 settimane, e fino a 38 settimane in caso di previsione di taglio cesareo elettivo.	

Tabella 7. Parametri di sorveglianza materna e fetale

TIMING DEL PARTO

Il parto rappresenta la cura risolutiva e il trattamento migliore per la madre perché la protegge dall'insorgenza di eventuali complicanze per la sua salute, pertanto una condotta di attesa deve essere presa in considerazione abitualmente solo in epoca gestazionale precoce, quando i potenziali benefici perinatali di un'attesa sono importanti.

Le indicazioni per il parto comprendono: la gravidanza a termine, la comparsa di gravi complicanze materne (Tabella 2), la morte in utero o risultati del monitoraggio fetale che

suggeriscano l'espletamento del parto. Non disponiamo allo stato attuale di strumenti che permettano al clinico di prendere una decisione ottimale che bilanci i rischi, i benefici e le preferenze della donna e della sua famiglia. Né il dosaggio dell'acido urico né il livello di proteinuria dovrebbero essere utilizzati come indicatori per decidere il timing del parto. In tutti i casi di preeclampsia severa, che è definita dall'associazione della preeclampsia con una o più complicanze materne e fetali gravi descritte in Tabella 1 è raccomandato l'espletamento immediato del parto dopo la stabilizzazione delle condizioni materne, a prescindere dall'epoca gestazionale.

Le terapie mediche della preeclampsia grave hanno l'obiettivo di stabilizzare la paziente 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:

- **< 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 feto- neonatali. In caso di gestione conservativa è indicata la profilassi RDS a partire da 24+0 settimane di gravidanza.
- **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. La gestione di attesa prevede una attenta sorveglianza materna e fetale (tabella 6).
- **>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.

Management della preeclampsia prima di 34 settimane di gestazione

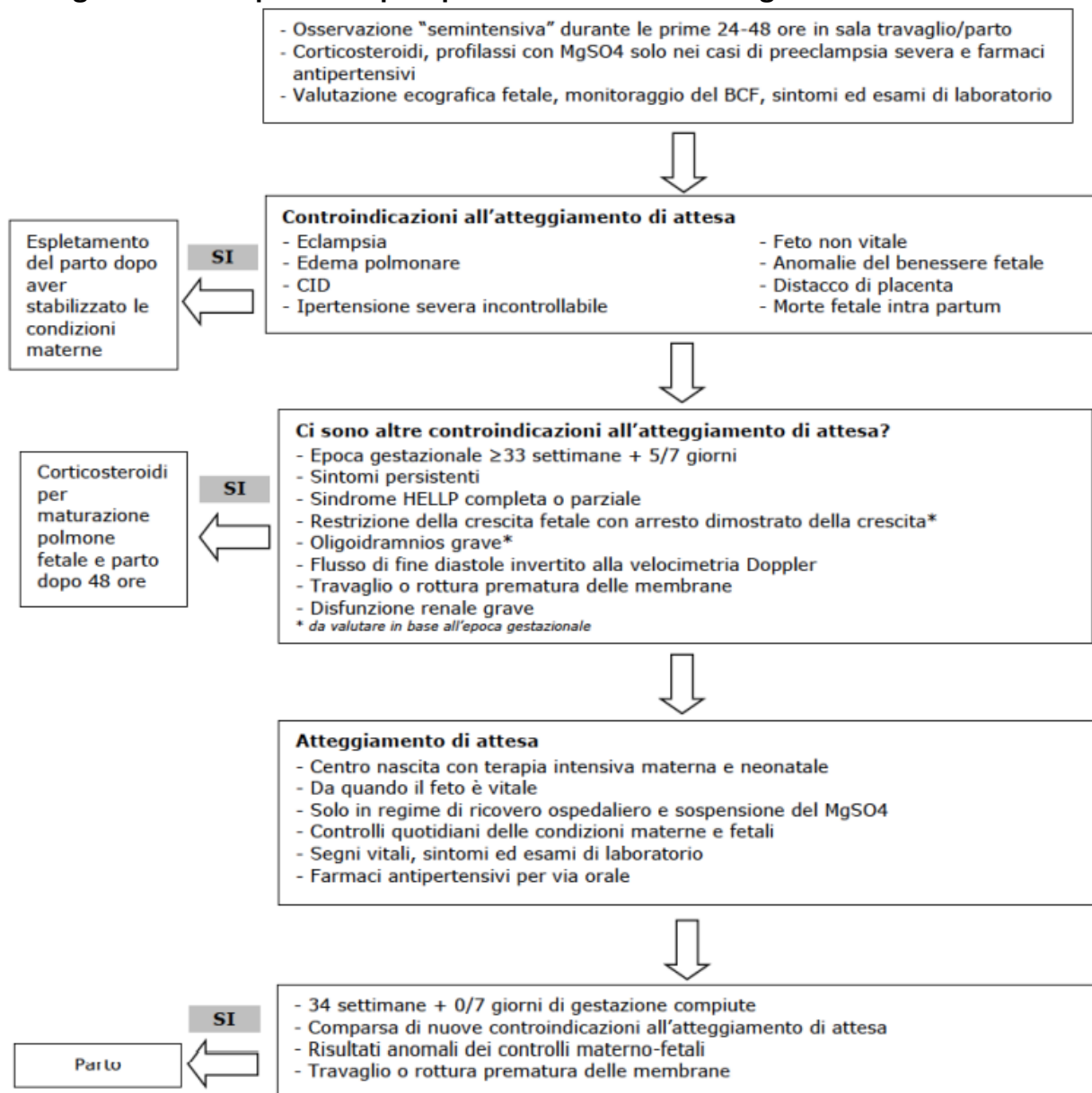


Figura 3. Modificato da: ACOG Hypertension in pregnancy guideline N 222 del2020

SORVEGLIANZA NEL POST-PARTUM

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

- esame obiettivo con ricerca di segni e sintomi di eventuale aggravamento del quadro clinico
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.

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.

Controllo della PA

- Almeno 4 rilevazioni al giorno durante il ricovero per i primi 3-4 giorni
- Almeno una rilevazione a giorni alterni dopo la dimissione per 2 settimane o fino a stabile normalizzazione

Trattamento antiipertensivo

- Considerare l'inizio della terapia in caso di PA >150/100 mmHg
- Ridurre/sospendere la terapia in corso in caso di PA <140/90 mmHg

Dimissione ospedaliera consentita in caso di:

- risoluzione dei sintomi di preeclampsia;
- PA <150/100 mmHg con o senza terapia;
- esami di laboratorio stabili o in miglioramento (emocromo, transaminasi, creatinina da controllare sempre 48-72 ore dopo il parto).

Fonte: NICE guidelines: Hypertension In Pregnancy 2010

Figura 4. Gestione delle donne preeclamptiche dopo il parto una volta conclusa la fase di monitoraggio intensivo

ECLAMPSIA

Con il termine “eclampsia” si intende la comparsa di uno o più episodi convulsivi che non abbiano altre conosciute origini in una gravida o puerpera che presenta i segni ed i sintomi della preeclampsia. Va tuttavia ricordato che l’eclampsia può manifestarsi anche quale esordio di una preeclampsia in donne che non avevano manifestato alcun segno o sintomo attribuibile ai disordini ipertensivi della gravidanza. Pertanto in caso di convulsioni o perdita dello stato di coscienza la crisi eclamptica va sospettata anche in assenza di ipertensione, proteinuria e/o complicanze gravi della preeclampsia. Si verifica nelle pz preeclamptiche solo nell'1% dei casi. L'incidenza della eclampsia in Europa oscilla tra 2,4 e 6,2 / 10.000 parti, circa 1 caso ogni 2000/3000 nascite, mentre risulta essere più elevata nei paesi in via di sviluppo, dove ha una frequenza 16-18 volte superiore, confermando il concetto che l'incidenza della eclampsia rappresenta un sensibile indicatore della qualità della assistenza alle nascite del sistema sanitario di una nazione. L'eclampsia può manifestarsi in diversi momenti della gravidanza: nel 45% dei casi si presenta prima del parto, nel 19% durante il travaglio e nel 36% dopo il parto. Esiste una forma “tardiva” postpartum di eclampsia che compare dopo le 48 ore dal parto e può presentarsi fino a 6 settimane dopo, definita “late eclampsia”, che sembra essere in crescita negli ultimi anni.

Le principali diagnosi differenziali vengono poste con l'epilessia e le patologie cerebrovascolari (emorragie, ischemie, trombosi).

• MANAGEMENT

La crisi convulsiva in genere non è prevedibile e spesso è la stessa eclampsia ad essere l'esordio della preeclampsia in gravide che fino a quel momento non avevano manifestato alcun segno o sintomo di malattia. Alcuni sintomi, però, quali cefalea, disturbi visivi, stato di agitazione psico-motoria, clonie/iperclonie, epigastralgia vengono definiti segni di eclampsia imminente in quanto sono un segnale di aumentato rischio di convulsioni.

Di fronte ad una crisi convulsiva la prima cosa da fare è **chiamare aiuto**, se possibile a personale esperto 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" (vedi allegato) che andrebbe tenuta in reparto e periodicamente aggiornata.

La crisi eclamptica è quasi sempre di breve durata (60-75 secondi) e auto risolutiva, senza necessità di terapia farmacologica (Norwitz 2008), pertanto durante la sua manifestazione non si deve fare altro che **proteggere e contenere la persona** che ne è colpita, per evitare che si ferisca da sola nello stato tonico-clonico. La crisi eclamptica può essere causa diretta di morte materna per arresto cardiorespiratorio, per tale motivo è necessario **attivarsi per una adeguata assistenza rianimatoria**. Una volta terminato l'evento convulsivo l'obiettivo principale dell'assistenza è quello di stabilizzare le condizioni della gestante mediante le seguenti due azioni:

- prevenire la ricorrenza delle convulsioni con la somministrazione di **magnesio solfato** (vedi Schema terapia con magnesio solfato)
- ridurre i valori della pressione arteriosa quando questi siano superiori o uguali a 160 mmHg di sistolica e a 110 mmHg di diastolica con il seguente schema terapeutico:

Labetalolo 50mg o 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) 10 mg per via orale ogni 30 min fino a max 40-50 mg in 2 ore

• TIMING DEL PARTO

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

Riguardo alla modalità del parto, non è mai indicato eseguire un taglio cesareo in emergenza nemmeno con segnali di sofferenza fetale, 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. 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 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. metrorragia), 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.

MANAGEMENT DELL'ATTACCO ECLAMPTICO

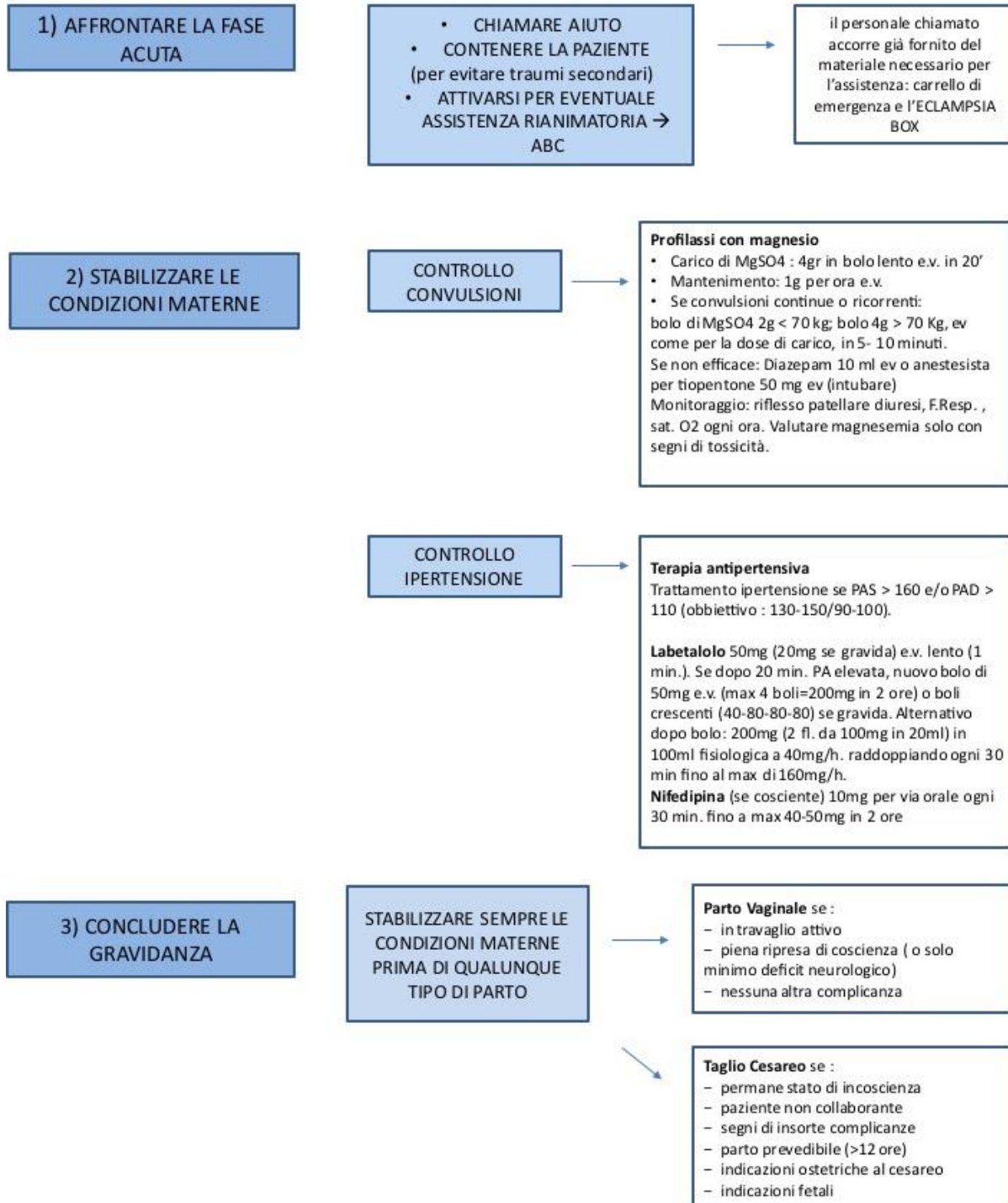


Figura 5. Algoritmo di management dell'attacco eclamptico

HELLP

La sindrome HELLP è una condizione che complica lo 0,2-0,6% delle gravidanze. L'acronimo HELLP viene utilizzato per indicare le caratteristiche cliniche della patologia caratterizzate da Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels and Low Platelet count (Tabella 8).

Emolisi	– Anomalie allo striscio periferico – Bilirubina totale > 1,2 mg/dL – Lattico deidrogenasi (LDH) > 600 U/L
Aumento degli enzimi epatici	– Aspartato aminotrasferasi (AST) > 70 U/L – LDH > 600 U/L
Piastrinopenia	Conta piastrinica < 100.000/mm ³

Tabella 8. Criteri diagnostici della sindrome HELLP: La sindrome HELLP può presentarsi con sintomatologia molto variabile interessando diversi organi ed apparati: sintomatologia gastrointestinale, respiratoria ed ematologica, in associazione con disfunzione epatica e coagulativa. Le donne a rischio sono di età avanzata, di razza bianca e multipare. Nel 69% la sindrome HELLP si presenta nel periodo antepartum, si riscontra anche nel secondo trimestre con una incidenza stimata dell'11% e del 31% nel post-partum, in quest'ultimo caso l'esordio tipico è entro 48 ore dal parto.

- 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.

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.

Per valori < 20.000/mm³ una trasfusione profilattica di piastrine deve essere considerata anche in caso di parto non operativo.

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 (O'Brien 2002).

- **SORVEGLIANZA FETALE**

Il passo successivo è costituito dalla valutazione dello stato fetale mediante cardiotocografia, 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.

- **TIMING DEL 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 epoca gestazionale compresa tra 24 e 34 settimane è necessario, se possibile, intraprendere la profilassi corticosteroidea per la maturazione polmonare fetale, il parto deve essere espletato entro le 24 ore successive alla somministrazione dell'ultima dose. La sindrome HELLP non è un'indicazione assoluta al taglio cesareo. Il taglio dovrebbe essere preso in considerazione per:

- età gestazionali inferiori a 30 settimane
- in pazienti non in travaglio e con Bishop score sfavorevole
- età gestazionali inferiori a 32 settimane in presenza di restrizione della crescita fetale o oligoamnios.

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.

10. Gestione del rischio clinico

Il risk management comprende azioni proattive, come le simulazioni periodiche volte alla riduzione dell'incidenza di eventi sentinella e azioni reattive, come l'incident reporting finalizzate all'identificazione del rischio.

L'ostetricia è una disciplina particolarmente esposta a situazioni a rischio clinico elevato, e i punti nascita dovrebbero essere costantemente preparati alla loro gestione grazie a una adeguata pianificazione della loro gestione, basata sulla collaborazione tra le diverse professionalità coinvolte e su un'adeguata allocazione di risorse umane e tecnologiche.

L'ACOG raccomanda l'adozione di procedure che, tenendo conto del contesto locale e delle risorse disponibili, prevedano interventi standardizzati per le diverse emergenze ostetriche, perché la pronta identificazione della situazione critica e la velocità di risposta del team assistenziale aumenta la sicurezza e riduce la severità degli esiti.

Ogni reparto di degenza ginecologico deve disporre di tutti i farmaci e presidi necessari per la gestione di un'emergenza ipertensiva, la cui disponibilità e ubicazione devono essere conosciute e condivise da tutto il personale coinvolto nell'assistenza, al fine di facilitare la comunicazione tra professionisti e la rapidità e appropriatezza degli interventi assistenziali.

Il materiale necessario alla gestione dell'emergenza deve essere convenientemente organizzato affinché sia facilmente reperibile, sempre accessibile e periodicamente controllato.

Le flow chart condivise e adottate per la gestione dell'emergenze ipertensiva devono essere prontamente disponibili in modo che i membri dello staff assistenziale possano verificare l'esecuzione di quanto previsto durante la gestione dell'emergenza.

Una documentazione accurata della gestione dell'emergenza è preziosa per la qualità e la continuità dell'assistenza, specie in caso di coinvolgimento di più professionisti e/o di trasferimento della paziente.

La completezza della documentazione in cartella clinica prevede la segnalazione accurata dei seguenti aspetti:

- i professionisti coinvolti nell'assistenza (compresi i consulenti di altre discipline allertati) e l'orario del loro coinvolgimento;
- la sequenza degli eventi;
- la somministrazione di farmaci, il timing e la sequenza;
- l'orario degli interventi chirurgici;
- le condizioni della donna durante l'intero percorso assistenziale;
- il timing della somministrazione di farmaci, fluidi ed emoderivati.

Raccomandazioni per il miglioramento dell'organizzazione assistenziale:

- Conoscenza dei principali fattori di rischio per preeclampsia
- In presenza di fattori di rischio, attento follow up della gestante, come da protocollo, per il monitoraggio del benessere materno-fetale
- In caso di emergenza ipertensiva utilizzo di scheda unica per la monitoraggio dei parametri vitali, (PA, FC, FR) e dei dati laboratoristici (proteinuria, indici di funzione renale, ematocrito, piastrine, indici coagulativi)(scheda MEOWS)
- Predisposizione di un elenco dei farmaci da tenere sempre disponibili e immediatamente accessibili (BOX DELLA PREECLAMPSIA)
- Protocollo locale per la gestione dell'emergenza ipertensiva da condividere con equipe anestesiológica-rianimativa
- Formazione e aggiornamento periodica del personale medico- ostetrico/infermieristico
- Protocollo locale per l'emergenza: elenco delle figure da coinvolgere e dei modi per reperirle
- Verifica periodica della frequenza e del trattamento dei casi di emergenza ipertensiva. A tal scopo è necessario predisporre: 1. scheda con griglia dati predefinita per la documentazione dei casi (vedi bozza di esempio) 2. compilazione della scheda/griglia da parte degli operatori che incorrono nell'evento, preferibilmente in tempo reale 3. discussione dei casi almeno due volte l'anno
- Si raccomandano l'addestramento e la formazione continua multiprofessionale e multidisciplinare sulle emergenze ostetriche, incluse le emergenze ipertensive, di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza ginecologica.
- Si raccomanda di condurre simulazioni periodiche multiprofessionali del trattamento dell'emergenza ipertensiva

11. Matrice di responsabilità

Il seguente schema mostra la distribuzione delle attività e delle responsabilità nella gestione della gestante con ipertensione in gravidanza ed emergenza ipertensiva:

ATTIVITA'	DIRETTORE U.O.	MEDICO OSTETRICO	MEDICO	OSTETRICA	INFERMIERE CO	INFERMIERE U.O.
Identificazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di ipertensione in gravidanza	V	R	I	R	I	I
Identificazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia	V	R	I	R	I	I
Monitoraggio del benessere materno-fetale in corso di degenza	V	I	I	R	R	R
Valutazione fattori di rischio	I	R	R	C	I	I
Gestione attività del III stadio	V	R	R	R	R	I
Valutazioni delle condizioni materne	V	R	R	R	R	I
Individuazione della causa	V	R	R	C	C	I
Chiamata aiuto	R	R	R	R	R	I
Predisposizione di accessi venosi	V	C	R	R	R	R
Posizionamento catetere vescicale	V	C	C	R	R	R
Esecuzione EGA venoso per valutazione lattanti	V	C	R	R	R	R
Chiamare Medico Ostetrico se non è già presente in Sala Parto	R	R	R	R	R	R
Chiamare Anestesista di guardia	R	R	R	R	R	R
Chiamare Centro Trasfusionale	V	R	R	C	I	I
Monitoraggio intensivo dei parametri e della diuresi	V	R	R	R	R	R
Predisposizione di due accessi venosi, somministrazione di O2	V	R	R	R	R	R
Prevenzione ipotermia	V	C	R	C	R	I
Prescrizione Terapia infusionale ed eventuali emoderivati	V	R	R	C	C	I
Somministrazione terapia infusionale	V	R	R	R	R	I
Somministrazione emoderivati	V	R	R	R	R	I
Rianimazione (IOT, catecolamine, ventilazione assistita)	V	R	R	R	R	I
Prescrizione farmaci prima e/o seconda linea	V	R	R	C	C	I
Somministrazione dei farmaci prima e/o seconda linea	V	C	R	R	R	I
Monitoraggio parametri vitali materni (MEOWS)	V	R	R	R	R	R
Valutazione per trasferimento in Terapia Intensiva	V	R	R	C	C	I

	DIRETTORE SANITARIO	RISK MANAGER	DIRETTORE U.O.	Risk Referenti Management
Definizione della procedura	V	R	R	R
Verifica e monitoraggio sull'applicazione	R	R	R	R
Analisi degli standard e degli indicatori		R		R

Legenda:

R: responsabile dell'attività

C: collabora all'attività

V: verifica l'attività

I: Informato

12. Formazione

La gestione delle emergenze ipertensive necessita della collaborazione tra differenti "attori" è pertanto necessaria la creazione di una "rete" di professionalità che opera in sinergia con una linea d'azione condivisa e con percorsi e competenze ben delineate.

A tal fine si rende necessario elaborare un piano formativo che risponda a:

- Corsi di formazione per il personale coinvolto nel percorso assistenziale finalizzati a migliorare l'integrazione degli interventi sul territorio di fronte a situazioni complesse ad elevata criticità al fine assicurare il percorso di presa in carico più appropriato della gestante
- Corsi di formazione per il personale attivo sulle ambulanze del 118 perchè individuino le donne gravide fisiologiche o a rischio e indichino alla centrale operativa il setting assistenziale più appropriato già al primo soccorso
- Corsi di formazione, scambio di esperienze, idee e proposte ma anche emergenze simulate tra i vari attori del processo per creare interazione collaudata, rapida ed efficace nel momento dell'emergenza.
- Formazione centrata sulla gestione delle emergenze ostetriche e sul ruolo dell'équipe come elemento di coordinamento anche attraverso una rivisitazione di modelli operativi che hanno caratterizzato in questi anni la gestione della donna gravida, con particolare riferimento alle criticità di collegamento con il territorio e di accesso in PS.

13. Indicatori di processo e di esito

-Indicatori di outcome materno:

n° tagli cesarei di emergenza/ totale gravidanze caratterizzate da disordini ipertensivi
mortalità materna/ totale gravidanze caratterizzate da disordini ipertensivi

-Indicatori di outcome fetale:

n°neonati pretermine/ totale gravidanze caratterizzate da disordini ipertensivi
n°neonati di basso peso/ totale gravidanze caratterizzate da disordini ipertensivi
n°neonati SGA/ totale gravidanze caratterizzate da disordini ipertensivi
mortalità neonatale/ totale gravidanze caratterizzate da disordini ipertensivi

14. Monitoraggio del PDTA

14.1. Diffusione

Il documento viene reso disponibile alle organizzazioni e ai professionisti sanitari al fine della diffusione delle raccomandazioni e standard di sicurezza volti a rafforzare i processi pre, intra, e post-operatori.

In tal senso si auspica che le Aziende sanitarie regionali provvedano al recepimento delle indicazioni cliniche-organizzative, attraverso l'emanazione o l'aggiornamento delle procedure aziendali sulla tematica.

Livello Regionale:

- invio Decreto di adozione Ai Direttori Generali
- pubblicazione Decreto sul sito regionale

Livello Aziendale:

- pubblicazione da parte delle Aziende, sul sito aziendale, del PDTA contestualizzato alla propria realtà
- presentazione e diffusione nelle strutture aziendali

14.2 Implementazione

Le Aziende Sanitarie dopo aver recepito il PDTA devono assicurarne l'applicazione contestualizzandolo alla propria realtà .Particolare importanza è riservata alla formazione degli operatori, agli Audit periodici , all'analisi e valutazione degli eventi avversi in particolare casi di mortalità materna e near miss ostetrici, alla redazione di Report

14.3 Revisione

Il documento sarà revisionato in base alle nuove conoscenze scientifiche, alla innovazione tecnologica, a modifiche/integrazioni della normativa di riferimento.

15. Bibliografia

- 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.
- ACOG -Committee Opinion N. 514 Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia Obstet Gynecol 2011;118:1465-8 Obstet Gynecol 2011;118:1465-8
- ACOG Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 98: 159-67
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e1-e25. Upgraded No222 del giugno 2020)
- ACOG Practise Bulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 98: 159-67
- 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
- Al-Safi Z et al. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia Obstet Gynecol 2011; 118:1102-7
- Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. Teratology 1991;44:485-95.
- Barron WM et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94:364-70
- Barton JR et al. Management of mild preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42:465-9
- Barton JR et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 979-83
- 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.
- 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.
- Brown M, Lindheimer M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20:ix-xiv.
- Cantwell R et al Saving Mothers' Lives: reviewing maternal death to make motherhood safer: 2006-2008 BJOG Vol.118; suppl.1; March 2011
- Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). 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. BJOG 2011;118(Suppl. 1):1-203.
- Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: A preventable disease? Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1174-7
- 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.
- Donati S, Senatore S, Ronaconi A, and the Regional maternal mortality working group. Maternal mortality in Italy: a record linkage study. BJOG 2011;118:872-9.
- 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.
- Freeman RK. Antepartum testing in patients with hypertensive disorders in pregnancy. Semin Perinatol 2008;32:271-3.
- Funai EF, Friedlander Y, Patiel O et al. Long term mortality after preeclampsia. Epidemiology 2005; 16: 206-215.

- 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.
- Knight M, Eclampsia in United Kingdom 2005 *BJOG* 2007;114:1072-78
- 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
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:68–78.
- Magee L, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(Suppl. 3):1-48.
- Meher S et al. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003514
- 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.
- Moodley and Kalane A Review of the management of Eclampsia : Practical Issue Hypert. In *Pregn*. 2006; 25: 47-62
- National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019 Jun. PMID: 31498578
- Norwitz ER Eclampsia UpToDate Feb.2008
- 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
- 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.
- 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.
- Rebulla 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
- 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
- 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.
- Sibai BM, Disparity in the rate of eclampsia and adverse pregnancy outcome from eclampsia *Am J Obstet Gynecol* 2011; 118: 976-7
- 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.
- Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal/perinatal outcome associated with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9
- Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369–77
- Sibai BM. Diagnosis and management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92

- 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
 - 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.
 - Tranquilli A, Dekker G, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pre- gnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
 - WHO.TheWorldHealthReport:2005.
 - 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.
 - Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1167-87
 - Zwart JJ, Richters A, et al. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112;820-7
- .Mancia G et all. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)
J Hypertens 2023;41:1874-2071

ALLEGATO 1. Schema terapia con magnesio solfato

Preparazione e somministrazione

CARICO INIZIALE: diluire 2 fiale di MgSO_4 (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:

- 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)
- 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 (magnesemia)**: 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 MgSO_4 secondo lo schema di mantenimento.

ALLEGATO 2. ECLAMPSIA BOX

L'ECLAMPSIA BOX è un contenitore con i presidi necessari per il trattamento tempestivo di una crisi eclamptica con lo scopo di ridurre i tempi per l'inizio dell'assistenza al verificarsi dell'emergenza.

Tutto il personale delle U.O. deve essere a conoscenza del contenuto della box che deve essere controllato grazie all'impiego di una check list di controllo.

- 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