



Disordini ipertensivi in gravidanza

Introduzione.....	2
Diagnosi e classificazione dei disturbi ipertensivi della gravidanza.....	4
La rilevazione della pressione arteriosa.....	4
La diagnosi di ipertensione.....	4
La rilevazione della proteinuria.....	4
La classificazione dei disordini ipertensivi della gravidanza.....	5
Condizioni di rischio e gravi complicanze della preeclampsia.....	6
Predizione della preeclampsia.....	8
Prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze.....	10
Monitoraggio della preeclampsia e delle sue complicanze.....	11
L'eclampsia.....	12
Trattamento dei disordini ipertensivi in gravidanza.....	14
Trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza.....	14
Trattamento dell'ipertensione indotta dalla gravidanza.....	15
Trattamento dell'ipertensione severa.....	15
Profilassi e trattamento dell'eclampsia con magnesio solfato.....	17
Trattamento della sindrome HELLP.....	18
Espansione del volume plasmatico in caso di preeclampsia.....	19
Corticosteroidi per accelerare la maturità polmonare fetale.....	19
L'espletamento del parto.....	20
Timing del parto.....	20
Modalità del parto.....	21
Anestesia.....	22
Assistenza dopo il parto e informazione precedente.....	23
Assistenza nelle 6 settimane dopo il parto.....	23
Assistenza dopo le 6 settimane del puerperio.....	24
L'informazione alle donne in età riproduttiva.....	24
Bibliografia.....	25

Autore: Serena Donati, ricercatrice Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute – Istituto Superiore di Sanità

Revisori: Salvatore Alberico, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste; Giuseppe Battagliarin, UO Ostetricia e Ginecologia, PO Infermi, Rimini; Danilo Celleno, Servizio Anestesia CIPA (Centro Italiano Procreazione Assistita Roma); Sergio Ferrazzani, Ostetricia e Ginecologia Policlinico Universitario Gemelli, Roma; Enrico Ferrazzi Università di Milano, Ginecologia e Ostetricia Ospedale Buzzi, Milano Maria Grazia Frigo, UO Anestesia e TI Ostetrica, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma; Tiziana Frusca, Ginecologia e Ostetricia Università di Parma; Massimo Lovotti, Ostetricia e Ginecologia - Ospedale Valduce Como; Tullia Todros, Università di Torino, Ginecologia e Ostetricia Ospedale S. Anna Torino; Herbert Valensise, Clinica Ostetrica e Ginecologica Università di Roma Tor Vergata, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma.

marzo 2016 - Zadig editore - direttore Pietro Dri - via Ampère 59, Milano - piazza Antonio Mancini 4, Roma

Il documento è stato approvato dalle seguenti Società scientifiche e Federazioni: SIGO, AOGOI, AGUI, SIAARTI, FNCO, SIMP



Introduzione

A fronte di un considerevole investimento in ricerca, i disordini ipertensivi della gravidanza rimangono un importante problema di salute sia per le donne sia per i neonati. L'identificazione delle pazienti con forme gravi di preeclampsia continua a essere una sfida per i clinici nonostante alcuni degli esiti avversi siano evitabili e altri comprimibili. L'eziologia non è infatti ancora del tutto chiara e le conoscenze disponibili circa la fisiopatologia e il trattamento non si sono tradotte in un miglioramento sostanziale della pratica assistenziale.

I disordini ipertensivi, inclusa la preeclampsia, complicano circa il 10% delle gravidanze a livello mondiale e sono una delle principali cause di morbosità e mortalità sia materna sia perinatale.¹ Si stima che le morti correlate alla preeclampsia siano circa 50.000-60.000 ogni anno nel mondo.² A livello globale sono ancora piuttosto frequenti i casi che potrebbero essere evitati grazie a migliori standard assistenziali.³ Nei paesi dotati di sistemi sanitari avanzati, gran parte dei casi di mortalità materna da preeclampsia sono associati ad assistenza sotto lo standard.⁴ A causa dell'aumento dell'età delle donne al parto, dell'obesità, del ricorso alle tecniche di riproduzione assistita (PMA) e delle patologie croniche più frequenti è atteso un aumento dell'incidenza dei tassi di disordini ipertensivi in gravidanza.

In Italia il sistema di sorveglianza della mortalità materna coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e finanziato dal Ministero della Salute, è attivo in 8 regioni (Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia e Sicilia) che coprono complessivamente il 73% dei nati nel Paese. La mortalità materna è stimata pari a 10 decessi ogni 100.000 nati vivi con una forte variabilità regionale compresa tra 5 morti in Toscana e 13 in Campania. Le stime confermano che l'Italia è tra i Paesi con la più bassa mortalità materna al mondo sovrapponibile a quella rilevata, attraverso analoghi sistemi di sorveglianza, nel Regno Unito e in Francia. Le principali cause di morte materna diretta sono: emorragie (51%), disordini ipertensivi (19%) e tromboembolismo (10%).⁵ Il rapporto di mortalità materna specifico per disordini ipertensivi della gravidanza è stato pari a 0,8 per 100.000 nati vivi.

L'attività di sorveglianza attiva delle morti materne, segnalate direttamente dai presidi ospedalieri delle Regioni partecipanti al progetto, ha censito 39 morti su un totale di 505.312 nati vivi dal 1 febbraio 2013 al 31 gennaio 2015. Come previsto dalla metodologia del sistema di sorveglianza dell'ISS la documentazione relativa a questi casi è stata esaminata nell'ambito di:

- 1) audit interno alla struttura sanitaria con tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza alla donna deceduta;
- 2) indagine confidenziale realizzata da un Comitato regionale di esperti;
- 3) revisione centrale dell'intera documentazione clinica di tutti i casi di morte materna da parte dell'ISS con il supporto degli esperti del comitato tecnico-scientifico nazionale.

Sulla base di tale flusso informativo i disordini ipertensivi della gravidanza sono stati individuati come causa di morte per 3 dei 39 decessi rilevati nel periodo di osservazione. Nell'ambito delle morti materne rilevate dal sistema, una donna su tredici è morta in seguito a disordini ipertensivi della gravidanza. Per ulteriori approfondimenti sui progetti del sistema di sorveglianza ISS-Regioni è possibile consultare il sito dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) al seguente indirizzo: www.iss.it/itoss.

I disordini ipertensivi della gravidanza hanno una ricaduta importante sugli esiti materni e su quelli neonatali sia per le complicanze direttamente conseguenti alla preeclampsia - come la restrizione della crescita intrauterina - sia per quelle correlate alla prematurità secondaria all'induzione del parto.⁶ Oggi sono disponibili maggiori evidenze per guidare la scelta del momento (*timing*) del parto ed è stato chiarito che la preeclampsia è un fenomeno morboso dinamico, che richiede valutazioni ripetute e frequenti finalizzate a seguirne la progressione e adottare gli opportuni presidi terapeutici. Si tratta di una patologia dalla natura multisistemica che mal si adatta a uno schema rigido di classificazione.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) propone di sostituire il termine preeclampsia lieve con preeclampsia senza caratteristiche di severità e di tenere sempre presente le potenzialità evolutive della patologia e rispettare adeguate modalità di monitoraggio e sorveglianza.⁷ 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. La linea guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁸ per prima ha sostenuto che non esiste correlazione tra il livello di proteine e gli esiti avversi della preeclampsia, per cui una volta identificata la proteinuria ripetere l'esame non offre benefici aggiuntivi di salute. Anche in assenza di proteinuria è possibile diagnosticare una preeclampsia quando si rilevano altri segni indicativi di interessamento di organi o di sistemi dovuti all'ipertensione come la piastrinopenia (<100.000/mm³) o l'alterazione della funzionalità epatica (livelli di transaminasi raddoppiati rispetto alla

concentrazione normale) o lo sviluppo di insufficienza renale (creatinina sierica >1,1 mg/dl) o segni di edema polmonare o insorgenza di sintomi neurologici cerebrali o visivi.⁶

Anche il danno placentare, con conseguente rallentamento della crescita fetale, è un fattore da tenere nella giusta considerazione nella diagnosi della preeclampsia severa.

Per promuovere la conoscenza sui pericoli di questa patologia e l'importanza di un suo corretto e precoce inquadramento diagnostico, non va inoltre trascurato l'aspetto relativo al miglioramento del counselling offerto alle donne in gravidanza con particolare attenzione a quelle a rischio e alle pazienti affette da disordini ipertensivi al fine di migliorare gli esiti di salute per mamme e bambini.^{6,9}

Diagnosi e classificazione dei disturbi ipertensivi della gravidanza

La rilevazione della pressione arteriosa

La pressione arteriosa (PA) deve essere rilevata mediante monitoraggio periodico in tutte le donne in gravidanza, più frequentemente se a rischio di preeclampsia. La misurazione della PA si avvale delle stesse tecniche standardizzate applicabili ai soggetti non in gravidanza.^{6,10} Può essere misurata utilizzando apparecchi ambulatoriali o domiciliari e utilizzando metodi auscultatori o automatici.^{6,11}

Le donne devono essere istruite sulle modalità appropriate del monitoraggio e dell'interpretazione dei valori della PA con particolare riguardo al riconoscimento dei segnali di allarme che richiedono il coinvolgimento di un professionista sanitario. Per il monitoraggio della PA è importante che le donne sappiano che si considera **normale una PA <140/90 mmHg**. L'abbandono degli sfigmomanometri a mercurio a favore di quelli automatici ha compromesso la qualità della rilevazione della PA perché i nuovi apparecchi non sono sempre validati per la misurazione della PA in gravidanza. L'accuratezza degli apparecchi che si utilizzano per la misurazione della PA, sia nei presidi sanitari sia a domicilio, dovrebbe essere **regolarmente verificata** mediante confronto con uno strumento calibrato.⁶ In caso di soggetti obesi la lunghezza del bracciale, per validare la misurazione, deve essere una volta e mezzo la circonferenza del braccio al quale va applicato per la rilevazione della PA.

La diagnosi di ipertensione

La diagnosi di **ipertensione in gravidanza** viene posta in caso di PA sistolica ≥ 140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg rilevata attraverso non meno di 2 rilevazioni allo stesso braccio, a distanza di almeno 15 minuti l'una dall'altra, con successiva conferma attraverso una nuova misurazione a distanza di 4/6 ore, in un *setting* ambulatoriale o ospedaliero.^{10,12}

La modalità ottimale di rilevazione della PA prevede 3 rilevazioni a 3 minuti di distanza: il primo valore va scartato assumendo come valida la media tra il valore della seconda e terza rilevazione.¹⁰ Si stima infatti che fino al 70% delle donne in gravidanza con una prima misurazione ambulatoriale $\geq 140/90$ mmHg presentino valori normali alla misurazione successiva.¹³

Per inquadrare correttamente le donne con ipertensione non severa, sia cronica sia gestazionale, è utile ripetere la rilevazione della PA ed escludere i casi di:

- **effetto ipertensivo transitorio**, definito come la condizione in cui i valori pressori sono $\geq 140/90$ mmHg, ma non vengono confermati dopo riposo o alle misurazioni successive in occasione dello stesso controllo medico o di controlli successivi. Abitualmente insorge a causa di fattori ambientali, per esempio per il dolore in travaglio;
- **effetto ipertensivo da camice bianco**, definito come la condizione in cui i valori pressori sono $\geq 140/90$ mmHg quando rilevati in *setting* sanitari. Si stima che nella popolazione generale questo effetto riguardi circa 1 paziente su 4 con PA elevata misurata in *setting* sanitari.¹⁴ Il fenomeno può essere parzialmente ridotto se la rilevazione della PA viene eseguita da un infermiere invece che da un medico o mediante rilevazioni ripetute.¹⁵

La rilevazione della proteinuria

La diagnosi di proteinuria può essere effettuata su campioni di urina *random* mediante *stick* urinario, o mediante rapporto proteinuria:creatininuria (PrCr) o rapporto albuminuria:creatininuria (ACR) o mediante raccolta delle urine delle 24 ore, che è sempre stata considerata il *gold standard*. Recentemente è stato evidenziato come la quantificazione delle proteine urinarie delle 24 ore non sia sempre accurata.^{16,17} Per questo motivo nella pratica la proteinuria urinaria delle 24 ore può essere sostituita efficacemente dal rapporto proteinuria:creatininuria (PrCr) che rende più rapida la diagnosi e permette di evitare la raccolta delle 24 ore. Nella valutazione dei risultati andrebbero prese in esame ed escluse le possibili cause benigne e transitorie di proteinuria indotte da esercizio fisico, ortostatismo o secondarie per esempio a infezioni del tratto urinario.

La proteinuria è definita **significativa** in caso di:

- $\geq 0,3$ g in una raccolta urinaria completa delle 24 h;

- rapporto proteinuria:creatininuria (PrCr) $\geq 0,30$ g/mmol nella gravidanza singola e $\geq 0,40$ g/mmol nella gravidanza multipla;
- rapporto albuminuria:creatininuria (ACR) pari a 2-8 mg/mmol anche se questo esame non è attualmente raccomandato perché ancora bisognoso di evidenze conclusive;¹⁸

La valutazione dei risultati della proteinuria rilevata mediante *stick* urinario indica:

- proteinuria =1+ che, a causa della bassa sensibilità del test (55%, limiti di confidenza al 95% da 57% a 95%) richiede un esame di approfondimento in caso di sospetta preeclampsia;
- proteinuria $\geq 1+$ che, a causa della discreta specificità del test (84%, limiti di confidenza al 95% da 57% a 95%), richiede un rapido controllo, anche in caso di mancato sospetto di preeclampsia;
- proteinuria $\geq 2+$ che è fortemente indicativa di una proteinuria significativa pari a 0,3 g/24 h.

Anche le gravidanze complicate da ipertensione senza proteinuria possono causare gravi complicanze materne e oggi è evidente che la proteinuria non è un marker della preeclampsia né un criterio della sua gravità.¹⁹⁻²²

La classificazione dei disordini ipertensivi della gravidanza

La classificazione dei disordini ipertensivi della gravidanza non ha ancora raggiunto un consenso definitivo nella comunità scientifica internazionale. Nel 2014 la Società Internazionale per gli Studi dell'Ipertensione in Gravidanza (SSHP) ha aggiornato la sua prima classificazione pubblicata nel 2000²³ al fine di limitare le difformità e le controversie in materia di counselling, management e definizione degli esiti ipertensivi.²⁴ In base a diverse e recenti considerazioni diagnostiche e terapeutiche, i disordini ipertensivi della gravidanza possono essere distinti in tre categorie:

1. ipertensione cronica o preesistente;
2. ipertensione gestazionale;
3. preeclampsia.

Ipertensione cronica o preesistente

L'ipertensione cronica precede l'insorgenza della gravidanza oppure insorge prima di 20 settimane +0 giorni di gestazione. Nella maggior parte dei casi è dovuta a ipertensione essenziale, generalmente associata a una anamnesi familiare positiva e spesso a sovrappeso o obesità. Vanno ricordate anche altre cause secondarie di ipertensione che, nonostante siano meno comuni, in questa fascia d'età possono causare ipertensione in gravidanza quali i disordini primari del parenchima renale (nefropatia da reflusso o glomerulonefrite) e, meno frequentemente, da iperplasia fibromuscolare delle arterie renali o iperaldosteronismo primario o feocromocitoma. Può essere associata a comorbidità, come il diabete pregestazionale di tipo 1 o 2 o una patologia renale, o alla comparsa, ≥ 20 settimane + 0 giorni di gestazione, di uno o più dei fattori di rischio che aumentano la probabilità di esiti avversi materni o perinatali elencati in [Tabella 1](#). In caso di comparsa di uno o più fattori di rischio, i clinici devono prestare la massima attenzione a non sottovalutare una possibile **preeclampsia**.

Ipertensione gestazionale

L'ipertensione gestazionale è un'ipertensione che insorge per la prima volta a ≥ 20 settimane +0 giorni di età gestazionale.²⁴ Non è semplice distinguere a priori l'ipertensione gestazionale pura, generalmente benigna, dalla preeclampsia.

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 diventa preeclampsia in circa il 35% dei casi.²⁵⁻²⁷

Sia l'ipertensione cronica sia l'ipertensione gestazionale possono assumere carattere di emergenza configurando il quadro della ipertensione severa e quello della ipertensione resistente che vengono 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 di emorragia cerebrale;²⁸
- 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.

Preeclampsia

La preeclampsia può insorgere *de novo*, complicare un'ipertensione cronica o una ipertensione gestazionale. E' la condizione associata al maggior rischio di esiti avversi, specialmente se è severa o se insorge a <34° settimana.²⁹

E' definita come una ipertensione associata a una o più delle seguenti condizioni:

- nuova insorgenza della proteinuria oppure
- una o più condizioni di rischio che aumentano la probabilità di esiti avversi materni o perinatali ([Tabella 1](#)).

Distinguere le condizioni di rischio dalle complicanze materne o fetali gravi ([Tabella 1](#)) modifica i criteri in base ai quali si decideva di interrompere una gravidanza e propone un atteggiamento più cauto nel selezionare le indicazioni assolute al parto nelle donne affette da preeclampsia che, come specificato nel paragrafo [tipping del parto](#), devono tener conto di altre valutazioni quali l'epoca gestazionale, la risoluzione dei sintomi e le altre condizioni materne e fetali.

Come si vede dalla [Tabella 1](#), condizioni materne come la cefalea e i 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.

La [Tabella 1](#) elenca tutte le condizioni di rischio che possono interessare i diversi apparati, e che 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.

La diagnosi di preeclampsia che si sviluppa su una patologia renale preesistente può essere particolarmente difficile perché le pazienti hanno già una compromissione della funzionalità renale e/o proteinuria. In questi casi la diagnosi generalmente segue la comparsa di altri segni clinici come una disfunzione epatica, una trombocitopenia o una sintomatologia neurologica.

Gli esiti avversi a maggiore frequenza sono: la comparsa di preeclampsia (20% circa) di cui circa la metà dei casi compare a termine di gravidanza; il parto pretermine (30% circa); il distacco di placenta (2%); la restrizione di crescita intrauterina (IUGR) (15% circa); i nati morti (0,1% a 36 settimane pari al rischio attribuibile alle gravidanze fisiologiche a 41 settimane) e il ricovero in terapia intensiva neonatale stimato a volte fino al 50% dei casi.³⁰

Condizioni di rischio e gravi complicanze della preeclampsia

Comunemente la preeclampsia viene definita dall'insorgenza *ex novo* di proteinuria, ma può essere identificata anche dalla presenza di condizioni di rischio e complicanze materne o fetali gravi che sono descritte in [Tabella 1](#).

Le condizioni di rischio materne e fetali sono manifestazioni che aumentano il rischio delle complicanze gravi materne o fetali.^{29,31} Comprendono sintomi o segni materni, alterazioni degli esami di laboratorio o segnali di anomalie del benessere fetale ([Tabella 1](#)) che possono preannunciare lo sviluppo di gravi complicanze materne o fetali. La comparsa di condizioni di rischio può richiedere un aumento dell'intensità dei controlli e l'uso di diversi trattamenti terapeutici compresa la conclusione della gravidanza mediante l'espletamento del parto. La proteinuria non è un predittore di esiti avversi a breve termine né della prognosi renale materna a lungo termine.^{29,31}

Le complicanze gravi materne e fetali sono gli esiti che vorremmo prevenire mediante l'identificazione precoce e l'appropriato trattamento delle condizioni di rischio materne e fetali descritte nel precedente paragrafo e riportate nella [Tabella 1](#). Sia le condizioni di rischio sia le complicanze gravi indicano che il processo patologico della preeclampsia sta causando delle disfunzioni d'organo a carico degli organi che vengono interessati (uno o più). L'associazione della preeclampsia a una o più complicanze materne gravi definisce la condizione di **preeclampsia severa** che potrebbe richiedere l'espletamento del parto a prescindere dall'epoca gestazionale.

Tabella 1 - Condizioni di rischio e gravi complicanze della preeclampsia

Sistema colpito	Condizioni di rischio per lo sviluppo di complicanze gravi	Complicanze gravi che possono richiedere il parto
SNC	<ul style="list-style-type: none">▪ Cefalea/sintomi visivi	<ul style="list-style-type: none">▪ 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	<ul style="list-style-type: none">▪ Dolore toracico/dispnea▪ Saturazione di O₂ <97%	<ul style="list-style-type: none">▪ 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	<ul style="list-style-type: none">▪ INR o PTT aumentato▪ Piastrinopenia▪ CID	<ul style="list-style-type: none">▪ Trombocitopenia severa (conta piastrine <50x10⁹/l)▪ Necessità di trasfusione di qualunque prodotto del sangue
Renale	<ul style="list-style-type: none">▪ Creatinina sierica aumentata▪ Acido urico sierico aumentato	<ul style="list-style-type: none">▪ Danno renale acuto (creatinina >1,7 mg/dl in assenza di precedente patologia renale)▪ Nuova indicazione alla dialisi
Epatico	<ul style="list-style-type: none">▪ Nausea o vomito▪ Dolore al quadrante destro superiore o epigastrico▪ AST, ALT, LDH o bilirubina sieriche aumentate	<ul style="list-style-type: none">▪ Disfunzione epatica (INR>2 in assenza di coagulazione intravascolare disseminata o warfarin)▪ Ematoma o rottura epatica
Feto-placentare	<ul style="list-style-type: none">▪ Frequenza cardiaca fetale non rassicurante▪ IUGR▪ Assenza o inversione di flusso in telediastole alla velocimetria Doppler	<ul style="list-style-type: none">▪ Distacco di placenta con evidente compromissione materna o fetale

Modificato da: Magee L, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy⁸

Predizione della preeclampsia

Non è ancora possibile predire e prevenire efficacemente la preeclampsia. Tuttavia, all'inizio della gravidanza è raccomandato prendere in esame diversi fattori di rischio anamnestico per cercare di identificare precocemente le donne che potrebbero sviluppare una preeclampsia in modo da offrire loro una sorveglianza più intensiva, indirizzarle ad ambulatori specialistici e iniziare una strategia preventiva nel primo trimestre quando vi è ancora possibilità di modificare un anomalo processo di placentazione.^{6,8,32}

Uno studio relativo a un modello predittivo per la valutazione del rischio di preeclampsia in donne alla prima gravidanza con feto singolo³³ ha permesso di identificare la metà delle donne destinate a sviluppare la preeclampsia utilizzando uno screening di fattori clinici di rischio come l'età materna, l'indice di massa corporea e l'anamnesi familiare e personale delle donne in gravidanza.

Nonostante la ricerca abbia investito considerevoli risorse nel cercare di trovare test di screening biofisici e biochimici in grado di identificare le donne a maggior rischio, oggi **il marcatore clinico più efficace per identificare la preeclampsia è lo screening dei fattori di rischio identificabili da raccomandare al primo contatto con un professionista sanitario in gravidanza.**

Tra i marcatori di rischio più affidabili, evidenziati in grassetto nella [Tabella 2](#), alcuni sono informazioni anamnestiche facilmente disponibili fin dall'inizio della gestazione.³⁴ L'identificazione precoce di un fattore di rischio maggiore (sempre in grassetto nella [Tabella 2](#)) 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%.³⁵⁻³⁹ 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. Tra le donne con pregressa preeclampsia il rischio mediano di ipertensione e preeclampsia in una successiva gravidanza è pari rispettivamente al 22% e al 15%. Tra le donne con pregressa ipertensione gli stessi rischi presentano un valore mediano pari a 21% e 4% rispettivamente.^{35,38}

Gli altri marcatori ad alto rischio sono la **gravidanza multipla**, la **sindrome da anticorpi antifosfolipidi** e le seguenti condizioni mediche precedenti la gravidanza: **ipertensione**, **diabete** e **malattie renali** (o una **proteinuria significativa** al primo controllo di inizio gravidanza). In tutte queste condizioni il professionista sanitario deve considerare l'opportunità di un consulto con uno specialista ostetrico o internista.

Tabella 2 - Fattori di rischio per la preeclampsia (in grassetto i fattori di alto rischio)

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Precedente preeclampsia ▪ Sindrome da anticorpi antifosfolipidi ▪ Preesistenti condizioni mediche: <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 anomale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PA alta (ipertensione gestazionale) ▪ AFP, Hcg, inhA o E3 anomale ▪ 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

Modificata da: Magee L, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy⁶

La ricerca sta provando a identificare e validare marcatori biochimici e biofisici diversi che associati tra loro possano riconoscere precocemente la popolazione a rischio di sviluppare la patologia^{33,34,40,43,44} 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.^{45,46}

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.⁴⁷ L'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 sottolineano⁴⁸ 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 <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.⁴⁹ L'identificazione delle donne a rischio⁵⁰ permette tuttavia 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.⁵¹

L'impiego routinario della velocimetria Doppler delle arterie uterine **nelle donne a basso rischio non è raccomandato**^{52,53} 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.⁵¹

I fattori angiogenetici e placentari, molto studiati perché suggestivi per l'identificazione precoce delle pazienti a rischio di preeclampsia, non hanno ancora dimostrato⁵⁴ un valore predittivo che consente la loro raccomandazione come test di screening per la preeclampsia⁵⁵ come pure alcuni test di screening per la sindrome di Down da soli o in associazione al Doppler delle arterie uterine⁵⁶. 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 IUGR e nelle donne che risultano positive al criterio clinico della sindrome da anticorpi antifosfolipidi.⁵⁷ 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.

Prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze

A oggi non disponiamo di alcuna misura terapeutica in grado di prevenire in maniera affidabile la preeclampsia. Le misure di prevenzione della preeclampsia è opportuno che siano messe in atto **prima della 16° 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.⁵⁸ In base alla presenza o meno dei fattori di rischio ([Tabella 2](#)) è possibile distinguere donne a basso o ad alto rischio di preeclampsia per le quali le opportunità di prevenzione della preeclampsia differiscono in maniera sostanziale.

Nelle **pazienti a basso rischio** non disponiamo di misure raccomandabili.

Diverse revisioni sistematiche definiscono non raccomandabili: l'assunzione di precursori delle prostaglandine (acidi grassi polinsaturi a lunga catena);⁵⁹ la supplementazione con magnesio e zinco;⁶⁰ la restrizione di sale nella dieta in gravidanza;⁶¹ la riduzione delle calorie in caso di sovrappeso in gravidanza;⁶² l'assunzione di acido acetilsalicilico a basse dosi;⁶³ e l'assunzione di vitamina C ed E.⁶⁴

Nelle **pazienti ad alto rischio** per la prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze è raccomandata l'**assunzione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio (100 mg/die)** prima di coricarsi la sera, **da iniziare tra 12 e 16 settimane e continuare fino a 34-35 settimane.**⁶⁵⁻⁶⁸

Diverse revisioni sistematiche definiscono non raccomandabili: la riduzione delle calorie in caso di sovrappeso in gravidanza;⁶² l'assunzione di vitamina C ed E⁶⁹ e l'assunzione di piridossina, selenio, aglio, zinco, ferro (con o senza folati).

Nelle donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi può essere presa in considerazione l'eparina a basso peso molecolare che nella popolazione generale deve essere utilizzata con cautela a causa di evidenze non conclusive.

Monitoraggio della preeclampsia e delle sue complicanze

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

Nelle donne con sospetto di preeclampsia vanno eseguiti gli esami di laboratorio per la madre e i test fetali descritti in [Tabella 3](#) e [Tabella 4](#) al fine di identificare l'interessamento di organi che possono aumentare il rischio di esiti avversi, diagnosticare esiti avversi (per esempio l'insufficienza renale acuta), valutare la loro gravità o esplorare ipotesi di diagnosi differenziale oltre a facilitare la scelta del *timing* del parto.

Tabella 3 - Esami per il monitoraggio dei disordini ipertensivi in gravidanza

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 la valutazione fetale

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 cardiotocografico	importante riduzione della variabilità (variabilità a breve termine nel tracciato computerizzato) e/o tracciato patologico nella analisi visuale

L'eclampsia

Si manifesta sotto forma di uno o più episodi convulsivi in gravidanza o in puerperio in una donna con segni e sintomi di preeclampsia.⁷⁰ 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 di paziente rinvenuta in stato di incoscienza la crisi eclamptica va sospettata anche in assenza di ipertensione, proteinuria e/o condizioni avverse e complicanze gravi della preeclampsia. Le principali diagnosi differenziali vengono poste con l'epilessia e le patologie cerebrovascolari (emorragie, ischemie, trombosi).

L'eclampsia non è un'urgenza chirurgica, ma un'urgenza/emergenza medica

In Europa l'incidenza della condizione è stimata pari a 2-6 casi ogni 10.000 parti⁷¹ con una frequenza maggiore prima del parto (45%) rispetto al dopo parto (36%) e al travaglio (19%).⁷² Purtroppo non si tratta di un evento prevedibile anche se la cefalea, i disturbi visivi, lo stato di agitazione psico-motoria e la comparsa di clonie/ipercloonia ed epigastralgia sono segni noti di aumentato rischio di convulsioni.⁷³ Esistono tuttavia delle misure di prevenzione della condizione che hanno permesso la riduzione della sua incidenza nel tempo⁷⁴ e che consistono *in primis* nell'appropriato ricorso alla profilassi con solfato di magnesio che è il farmaco di scelta per il trattamento dell'eclampsia⁷⁵ oltre alla diagnosi precoce e all'appropriato trattamento dei disordini ipertensivi in gravidanza. In caso di crisi convulsive è raccomandato chiamare in urgenza l'anestesista rianimatore e altri professionisti sanitari per contenere e proteggere la donna da eventuali traumi indiretti durante l'attacco eclamptico e per essere pronti a intervenire con una adeguata assistenza rianimatoria in caso di arresto cardiorespiratorio.¹ Le condizioni cliniche che possono complicare le gravidanze con eclampsia configurano spesso dei quadri di emergenza ad alta complessità assistenziale come il distacco di placenta, la sindrome da distress respiratorio, l'insufficienza renale acuta, lo shock ostetrico, l'arresto cardiaco, l'emorragia e la mortalità materna, fetale e neonatale. Si raccomanda pertanto di predisporre e mantenere un "kit per l'eclampsia" con tutti i presidi farmacologici utili alla gestione dell'emergenza.⁷⁶ Dal momento che il carrello per le emergenze è presente per legge in ogni reparto, è sufficiente predisporre esclusivamente un kit farmacologico specifico per l'eclampsia che contenga una *flow-chart* concordata dall'équipe assistenziale e i seguenti presidi farmacologici:

Contenuto "kit per eclampsia"

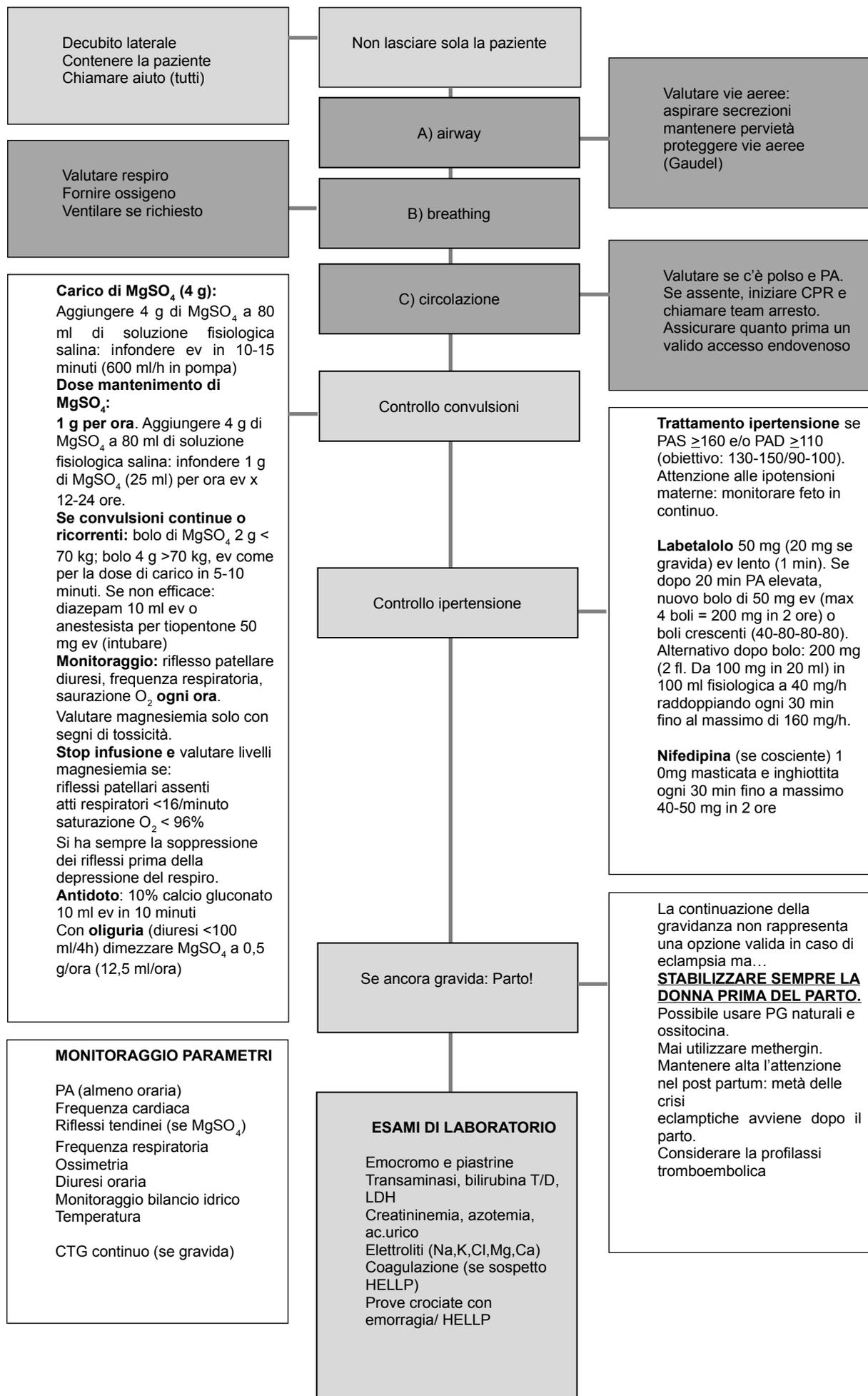
- MgSO₄ fiale 2 g in 10 ml
- Labetalolo fiale 100 mg in 20 ml (5 mg/ml) 2 fiale
- Nifedipina cp 10 mg
- Midazolam fiale 10 mg ev/im (1-2 fiale)
- Calcio gluconato fiale 1 g in 10 ml (2 fiale)
- N. 5 soluzione fisiologica 100 ml
- N. 2 soluzione fisiologica 500 ml

In caso di attacco eclamptico in gravidanza, dopo aver assistito la fase acuta è raccomandato procedere sempre con la stabilizzazione delle condizioni della donna prima di procedere all'espletamento del parto perché l'eclampsia è un'emergenza medica prima che chirurgica.

Dopo l'attacco convulsivo la stabilizzazione delle condizioni della paziente si ottiene attraverso la profilassi con magnesio solfato per prevenire la ricorrenza delle convulsioni e con il trattamento antipertensivo ([Tabella 8](#)) per prevenire l'emorragia cerebrale in caso di PA >160/110 mmHg, con l'obiettivo di mantenere la PA tra 130-150/90-100 mmHg. Va inoltre assicurata una sorveglianza semintensiva nelle 24-48 ore successive controllando emocromo completo, esami della coagulazione, indici di funzionalità epatica (transaminasi, LDH e bilirubina T/D) e renale (creatininemia e azotemia).

Le stesse indagini ematochimiche sono raccomandate anche in caso di diagnosi di HELLP o di segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID). La risonanza magnetica per confermare l'edema cerebrale ed escludere una emorragia cerebrale o altre cause di convulsioni completa il quadro diagnostico.⁷⁶

Algoritmo eclampsia



Trattamento dei disturbi ipertensivi in gravidanza

Per quanto riguarda il **trattamento non farmacologico** dei disturbi ipertensivi della gravidanza, che comprende le abitudini alimentari e lo stile di vita, non disponiamo di studi controllati e randomizzati che abbiano valutato il loro impatto sugli esiti materni e neonatali.

Non sono disponibili sufficienti prove di efficacia per raccomandare la restrizione del sale nella dieta delle donne con qualunque disturbo ipertensivo della gravidanza perché la riduzione del sale non incide nel meccanismo fisiopatologico della genesi della ipertensione indotta dalla gestazione. L'elemento che accomuna la maggior parte dei disturbi ipertensivi in gravidanza è infatti il danno endoteliale diffuso e non l'alterazione a livello renale della pompa sodio/potassio. Non sono disponibili sufficienti prove di efficacia per raccomandare l'esercizio fisico, la riduzione del carico di lavoro o la riduzione dello stress nelle donne con qualunque disturbo ipertensivo della gravidanza. Nonostante il riposo a letto rappresenti uno standard assistenziale nelle donne con un disturbo ipertensivo della gravidanza, sia le definizioni di riposo sia l'adesione da parte delle donne sono molto variabili in letteratura e non sono disponibili sufficienti prove di efficacia per raccomandare di routine il riposo a letto. Per le donne con preeclampsia, ricoverate in ospedale, non è raccomandato il riposo a letto continuo in quanto non ha dimostrato migliori esiti rispetto a quello discontinuo.

Per quanto riguarda il **setting assistenziale** in cui offrire il trattamento dei disturbi ipertensivi della gravidanza, le donne con diagnosi di ipertensione severa e o di eclampsia severa devono essere ricoverate in ambiente ospedaliero. Solo per le donne con ipertensione (cronica o gestazionale) o preeclampsia senza segni di danno endoteliale multiorgano può essere presa in considerazione (dopo un adeguato periodo di osservazione in ospedale) una componente assistenziale in day hospital o a domicilio. Non sono disponibili studi controllati e randomizzati che confrontino gli esiti dell'assistenza ospedaliera con quella in day hospital o domiciliare.

Nella pratica clinica la preeclampsia va sempre considerata come una condizione in grado di determinare gravi complicanze materne e fetali a prescindere dal momento dell'esordio (precoce o tardivo) e dal livello di gravità. Tutti i casi di preeclampsia devono essere assistiti tenendo a mente la potenzialità di rapida evoluzione della patologia, che rimane una delle principali cause di mortalità materna a livello globale. Le forme di preeclampsia associate a più condizioni di rischio o a complicanze gravi ([Tabella 1](#)) devono essere ricoverate in un presidio sanitario dotato di terapia intensiva o subintensiva.

Trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza

Abitualmente la PA tende a diminuire in gravidanza con un nadir intorno alla 20^o settimana per poi risalire ai livelli pregravidici verso il termine della gestazione. Per questo motivo le donne con precedente ipertensione possono non avere necessità di continuare l'assunzione di antipertensivi dopo l'instaurarsi della gravidanza. La sospensione della terapia antipertensiva non modifica il rischio di preeclampsia.

Le donne in terapia medica per una ipertensione cronica devono essere informate che alcuni farmaci antipertensivi sono a rischio teratogeno e che pertanto vanno sospesi nel momento in cui si programma una gravidanza o appena la si accerta. La prescrizione di antipertensivi a rischio teratogeno nelle donne in età riproduttiva deve essere sempre accompagnata da un appropriato counselling contraccettivo che, nei casi in cui si desidera o non si possa escludere l'insorgenza di una gravidanza, deve prevedere l'abituale prescrizione di **acido folico** a un dosaggio $\geq 0,4$ mg/die da continuare fino alla conclusione del terzo mese di gravidanza e la sostituzione dei farmaci antipertensivi a rischio.

Gli **ACE inibitori** e **gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II** (sartani) vanno sospesi quando si programma o si accerta una gravidanza perché la loro assunzione è associata a una maggiore incidenza di malformazioni cardiovascolari e del sistema nervoso centrale.⁷⁷ L'**atenololo**, come tutti i betabloccanti, è associato a ritardo della crescita fetale se assunto dal primo trimestre e di conseguenza va sospeso quando si accerta una gravidanza.⁷⁸ Altri farmaci a rischio teratogeno che richiedono la sospensione in gravidanza o, meglio, quando essa è in programma, sono le **statine**. I farmaci utilizzabili nel primo trimestre di gravidanza sono: **metildopa**, **labetalolo** e **nifedipina**. Non esistono farmaci in grado di sostituire l'effetto nefroprotettore degli ACE inibitori e dei sartani, tuttavia l'uso di altri antipertensivi può sopperire al problema riducendo la PA.

Due studi, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità, hanno rilevato il consumo di farmaci durante la gravidanza in due coorti di donne (n >250.000) che hanno partorito nel Lazio e in Lombardia tra il 2008 e il 2012. ACE inibitori, sartani e le loro associazioni risultano prescritti in gravidanza, con una prevalenza pari allo 0,3%, sia per proseguire una terapia precedente in caso di ipertensione cronica sia quale nuova terapia in

caso di ipertensione gestazionale nonostante il noto rischio teratogenico e la disponibilità di altri principi attivi efficaci e sicuri per il controllo della pressione arteriosa in gravidanza.^{79,80}
Per quanto riguarda il **trattamento farmacologico** dei disordini ipertensivi della gravidanza, la terapia antipertensiva prevede protocolli diversi in base alla gravità dell'ipertensione.

Trattamento dell'ipertensione indotta dalla gravidanza

In caso di ipertensione in gravidanza con valori di PA >140/90 mmHg, prima di instaurare una terapia antipertensiva, occorre sempre escludere che la donna abbia altre patologie non evidenziabili attraverso segni e sintomi clinici ricorrendo agli opportuni esami ematochimici e strumentali.

In caso di ipertensione con valori di PA pari a 150-160/100-110 mmHg solo la linea guida del NICE⁸ raccomanda il trattamento farmacologico, l'AIPE⁷⁶ consiglia di intraprendere una terapia antipertensiva in caso di PA >150/100 mmHg mentre l'OMS⁸¹, l'ACOG⁷ e le linee guida canadesi⁶ sostengono che il trattamento antipertensivo non debba essere utilizzato per valori pressori <160/110 mmHg. Diverse agenzie raccomandano di iniziare il trattamento antipertensivo in donne con ipertensione gestazionale o preeclampsia in base a diversi *cutoff* di PA.⁷⁸

In caso di ipertensione con con valori di PA 140-159/90-109 mmHg, l'opportunità di ricorrere alla terapia è molto dibattuta perché il trattamento antipertensivo rispetto al placebo o alla non terapia diminuisce l'ipertensione severa transitoria senza comportare differenze per altri esiti come la preeclampsia o il parto pretermine⁶ mentre non disponiamo di dati relativi agli esiti a lungo termine. L'obiettivo della terapia antipertensiva in queste pazienti, con o senza terapia antipertensiva, consiste nel mantenere la PA <160/110 mmHg e, in caso di terapia farmacologica non scendere troppo sotto 140/90 mmHg.

In base alle caratteristiche della paziente, eventuali controindicazioni e preferenze del clinico è possibile scegliere tra diversi farmaci per le donne con ipertensione lieve/moderata. Abbiamo pochi elementi per indirizzare la scelta tra i seguenti farmaci: metildopa, labetalolo e calcioantagonisti (nifedipina) ([Tabella 5](#)).

Tabella 5 - Dosaggio dei farmaci utilizzati più frequentemente per il trattamento dell'ipertensione non severa

Farmaco	Dosaggio	Commento
Metildopa	250-500 mg per os (max 2 g/die)	Non sono disponibili evidenze a sostegno di una dose d'attacco
Labetalolo	100-400 mg per os (max 1.200 mg/die)	Alcuni esperti raccomandano una dose d'attacco di 200 mg per os
Nifedipina	compresse a rilascio modificato 20-60 mg per os (max 120 mg/die)	Assicurarsi di prescrivere la formulazione corretta di nifedipina in compresse da non confondere con le capsule

Trattamento dell'ipertensione severa

In caso di **ipertensione severa** (PA sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥ 110 mmHg), diagnosticata mediante due rilevazioni effettuate a distanza di almeno 15 minuti l'una dall'altra, è **sempre necessaria** la riduzione della PA mediante farmaci antipertensivi per contenere la mortalità e la morbosità materna.^{6-8,81,82}

Qualsiasi donna con PA sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥ 110 mmHg deve ricevere un farmaco antipertensivo entro 15 minuti.

L'obiettivo della terapia non è la normalizzazione dei valori pressori, ma la loro riduzione entro poche ore sotto i 160/110 mmHg con l'obiettivo di mantenere la pressione sistolica tra 140 e 155 mmHg e la diastolica tra 90 e 105 mmHg.

Il Sistema delle Confidential Enquiries del Regno Unito^{1,83} definisce il mancato trattamento dell'ipertensione severa nelle pazienti preeclamtiche come il più grave singolo fallimento dell'assistenza clinica tra le donne che muoiono a seguito di complicanze della gravidanza, parto o puerperio.

L'ipertensione sistolica severa è infatti un fattore di rischio indipendente per l'emorragia cerebrale durante la gravidanza.²⁸

Gran parte degli studi controllati e randomizzati disponibili in letteratura confrontano diversi antipertensivi ad azione rapida (idralazina e labetalolo per via parenterale o calcioantagonisti, specialmente nifedipina per via orale) utilizzabili in caso di ipertensione severa e descritti in [Tabella 6](#). Un singolo farmaco è in grado di

ridurre la PA materna in almeno l'80% delle donne trattate. Ricordiamo che l'idralazina è un principio attivo attualmente non prodotto e commercializzato in Italia per cui faremo riferimento a labetalolo e nifedipina.

Tabella 6 - Farmaci utilizzati più frequentemente per il trattamento dell'ipertensione severa

Farmaco	Dosaggio	Inizio effetto	Picco	Durata	Commenti
Labetalolo	Dose d'attacco: 20 mg ev; a seguire infusioni di boli crescenti fino a 80 mg ogni 30 minuti o 1-2 mg/minuto fino a un massimo di 300 mg	5 min	30 min	4 ore	Evitare in donne con asma o insufficienza cardiaca. Avvisare il neonatologo se la donna è in travaglio perché il farmaco può causare bradicardia fetale
Nifedipina	Capsule per os da 10 mg ogni 30 minuti	5-10 min	30 min	circa 6 ore	Evitare in donne con coronaropatia. Lo svuotamento gastrico può essere ritardato o non prevedibile durante la fase attiva del travaglio. I professionisti devono conoscere la differenza tra le capsule molli da 10 mg ad azione rapida per il trattamento dell'ipertensione severa e le compresse rivestite (retard) 20 mg ad azione intermedia (utilizzabili per l'ipertensione non severa o severa) e le compresse a rilascio modificato (crono) 20 mg, 30 mg, 60 mg per la sola ipertensione non severa

Il labetalolo è associato a bradicardia neonatale.⁸⁴ E' l'unico che riporta nelle indicazioni l'uso in gravidanza, inoltre ha una doppia azione centrale e periferica, è maneggevole, permette di passare alla somministrazione per via endovenosa e per questi motivi il NICE lo indica come trattamento di prima scelta.⁸

Nonostante il NICE raccomandi il labetalolo per via orale come farmaco di prima scelta per l'ipertensione severa⁸ le linee guida canadesi⁶ ritengono che i dati di letteratura siano insufficienti per questa indicazione e preferiscono raccomandarlo nell'evenienza di una diagnosi ambulatoriale e necessità di trasporto dal *setting* territoriale a uno ospedaliero per ulteriore valutazione e terapia.

In base alla gravità del quadro clinico, dettata dai valori pressori e dall'associazione o meno di segni o sintomi di insufficienza d'organo, sarà il clinico a stabilire l'opportunità di un trattamento più progressivo (2-4 ore) con farmaci generalmente somministrati per via orale con un picco d'azione raggiungibile in 1-2 ore ([Tabella 7](#)) o il ricorso a farmaci somministrati per via parenterale o orale aggressiva ([Tabella 8](#)).

Tabella 7 - Schema di trattamento in caso di ipertensione severa

Farmaco	Dosaggio	Commento
Labetalolo	1 compressa da 200 mg per os; una seconda compressa se necessario dopo 1 ora	Controllare la PA ogni 30 minuti per 2 ore dopo aver ottenuto il controllo
Nifedipina	1 compressa da 20 mg (picco dopo 1 ora) una seconda compressa da 20 mg se necessario dopo 2 ore	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Controllare la PA ogni 30 minuti per 2 ore ▪ Assicurarsi di prescrivere la formulazione corretta di nifedipina

Iniziare una terapia di mantenimento dopo circa 2-4 ore dal controllo dell'ipertensione (<160/110 mmHg) con: labetalolo 100-200 mg per bocca oppure nifedipina 20 mg per bocca, ripetibili ogni 12, 8, 6 o 4 ore in relazione alla capacità di controllo dei valori pressori con un massimo di 1.200 mg di labetalolo e 120 mg di nifedipina nelle 24 ore.

Tabella 8 - Schema di trattamento in caso di emergenza ipertensiva

Farmaco	Dosaggio	Commento
Labetalolo ev a dosi crescenti	Bolo diretto lento ev da 20 mg (corrispondente a 4 ml) seguito da boli crescenti (40-80-80-80) ogni 30 minuti	Schema più indicato in gravidanza con feto ancora in utero in considerazione dell'aumento progressivo della dose
Labetalolo ev a dose fissa	Bolo diretto lento ev da 50 mg (corrispondente a 10 ml, cioè mezza fiala), ripetuto ogni 30 minuti fino a un massimo di 200 mg	Schema più indicato in puerperio nell'emergenza dopo il parto
Nifedipina 10 mg per os	1 capsula da 10 mg inghiottita (o morsa e inghiottita) ogni 30 minuti fino a un massimo di 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schema indicato sia in gravidanza con feto in utero sia dopo il parto in un'emergenza in puerperio ▪ Assicurarsi di prescrivere la formulazione corretta di nifedipina

Profilassi e trattamento dell'eclampsia con magnesio solfato

Il magnesio solfato ($MgSO_4$) non è un farmaco antipertensivo, anche se ha la capacità di abbassare transitoriamente la PA 30 minuti dopo una dose di carico. Il farmaco è in grado di prevenire circa la metà dei casi di eclampsia.⁸⁵ In base alla gravità della manifestazione clinica è stato stimato che occorrono in termini di numero di casi da trattare (NNT) circa 50-100 trattamenti con magnesio solfato per prevenire un attacco convulsivo.⁸⁶ Le linee guida raccomandano che ogni unità di ostetricia disponga di un **protocollo condiviso** per il suo uso.⁸⁵

In caso di eclampsia il $MgSO_4$ è raccomandato per il **trattamento di prima linea** in quanto dimezza il tasso di ricorrenza delle convulsioni rispetto alla fentoina⁸⁷, al diazepam⁸⁸ e al litio⁸⁹. Confrontato con il diazepam, il $MgSO_4$ riduce anche la mortalità materna.

La **dose di attacco** è 4 g ev in 10-15 minuti seguiti da un'infusione di 1 g/ora. Il trattamento in caso di convulsioni ricorrenti prevede altri 2-4 g ev in bolo.

ATTENZIONE!

Per evitare errori fatali di somministrazione considerare solo il dosaggio in mg di $MgSO_4$ e non il numero di fiale perché in Italia le fiale di $MgSO_4$ sono in commercio nella formulazione da 1 g, 2 g e 2,5 g e potrebbero indurre in errore nella preparazione della soluzione da infondere.

Carico iniziale

4 g di $MgSO_4$ in 80 ml di fisiologica o Ringer. Infondere in 10-15 minuti (300 ml/ora in pompa)

Mantenimento

4 g di $MgSO_4$ in 80 ml di fisiologica o Ringer. Infondere 1 g (25 ml)/ora ev per 12-24 ore

Sorveglianza

- Controllare la presenza del riflesso rotuleo ogni ora
- Controllare la diuresi per rilevare tempestivamente una condizione di oliguria (<100 ml in 4 ore)
- Controllare la frequenza degli atti respiratori prima dell'infusione (stabilire il ritmo di base) e poi ogni 1-2 ore per rilevare un'eventuale riduzione della frequenza respiratoria

Le criticità riscontrate più frequentemente quale causa di incidenti nella somministrazione di $MgSO_4$ sono:⁹⁰

- errata preparazione della miscela di $MgSO_4$;
- uso di sacche contenenti alte dosi di $MgSO_4$ (20 o 40 g);
- usare la stessa sacca per dose di carico e di mantenimento;
- avere più sacche in contemporanea;
- non etichettare la sacca del $MgSO_4$;
- allentare i controlli dei parametri (paziente stabile);
- non passare le consegne in maniera appropriata durante il trattamento;
- trasferire in reparto la paziente durante il trattamento.

Effettuando il monitoraggio clinico dei parametri materni quali la presenza dei riflessi tendinei (patellari), la diuresi oraria per rilevare tempestivamente una condizione di oliguria (<100 ml in 4 ore) e la frequenza respiratoria prima dell'infusione per stabilire il ritmo di base e poi ogni 1-2 ore per rilevare un'eventuale riduzione non occorre monitorare i livelli sierici di magnesio. Le uniche pazienti che richiedono il monitoraggio dei livelli sierici del $MgSO_4$ sono quelle con insufficienza renale. La [Tabella 9](#) descrive i sintomi associati ai livelli di $MgSO_4$ per livelli crescenti di tossicità.

Tabella 9 - Livelli di tossicità del $MgSO_4$

Sintomi	Livelli $MgSO_4$
Sensazione di calore sdoppiamento della vista	
Stordimento, difficoltà nel parlare	3,8-5,0
Assenza dei riflessi tendinei	>5,0
Depressione respiratoria	>6,0
Arresto respiratorio	6,3-7,0
Arresto cardiaco	>12,0

Si segnala che in caso di IUGR severo in epoca gestazionale precoce (<30 settimane) la somministrazione di $MgSO_4$ può determinare una rapida caduta della PA che può essere responsabile di distress fetale. Per questo

motivo si raccomanda un attento monitoraggio fetale quando il farmaco viene somministrato in questa specifica condizione.

Fentoina e benzodiazepine non dovrebbero essere usate né per la profilassi né per il trattamento dell'eclampsia, tranne in caso di controindicazione o inefficacia del MgSO₄.

In caso di preeclampsia severa il MgSO₄ è raccomandato nella fase di stabilizzazione della paziente, per la profilassi dell'eclampsia perché dimezza il rischio di eclampsia rispetto al placebo o al non trattamento.⁹¹ La dose di attacco è 4 g ev in 10-15 minuti seguiti da un'infusione di 1 g/ora. Per prevenire una convulsione è stato calcolato un NNT di 50 (limiti di confidenza al 95% da 34 a 100) in caso di preeclampsia severa e 100 (limiti di confidenza al 95% da 100 a 500) in caso di preeclampsia non severa. Il farmaco diminuisce il rischio di distacco di placenta, ma aumenta quello di taglio cesareo e di effetti collaterali materni anche gravi (*range* terapeutico vicino alla tossicità). Nelle donne con ipertensione preesistente o gestazionale il MgSO₄ deve essere preso comunque in considerazione per la neuroprotezione fetale nella condizione di parto pretermine imminente (entro le successive 24 ore) a epoche gestazionali ≤31 settimane + 6 giorni.⁹²

In caso di preeclampsia non severa, non esiste consenso circa il suo utilizzo profilattico universale.⁷ E' importante ricordare che esistono altre condizioni cliniche da porre in diagnosi differenziale con la preeclampsia con la quale condividono alcune manifestazioni ([Tabella 10](#)), ma che richiedono un approccio terapeutico differente.⁵³

Tabella 10 - Condizioni da porre in diagnosi differenziale con la preeclampsia

Condizioni correlate alla gravidanza	Condizioni non correlate alla gravidanza
Preeclampsia/ sindrome HELLP	Ipertensione maligna a prescindere dalla causa
Atrofia giallo acuta, in gravidanza	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cause secondarie di ipertensione in caso di associazione con interessamento d'organo finale (per esempio malattia renale, feocromocitoma) ▪ CID da qualunque causa ▪ Porpora trombotica trombocitopenica ▪ Sindrome emolitico uremica ▪ Vasculite o altra condizione reumatica sistemica (LES, sclerodermia, crioglobulinemia, sindrome da antifosfolipidi catastrofica) ▪ Sepsi ▪ Farmaci ▪ Emangioma cavernoso ▪ Neoplasie maligne

Trattamento della sindrome HELLP

La sindrome HELLP è una condizione esclusiva della gravidanza definita come la combinazione di emolisi (anomalie dello striscio periferico, bilirubina totale >1,2 mg/dl, LDH >600 U/l), rialzo degli enzimi epatici (AST >70 U/l, LDH >600 U/l) e trombocitopenia (conta piastrine <100.000/mm³). La condizione oggi **non viene più considerata come un disordine separato, ma come parte della preeclampsia.**²¹ Può presentarsi con sintomatologia molto variabile e interessare diversi organi e apparati ponendo problemi di diagnosi differenziale e deve essere differenziata da altre condizioni che richiedono una diagnosi differenziale con la preeclampsia come descritto in [Tabella 10](#). Aumenta la mortalità e morbosità materna e perinatale. In caso di sospetto diagnostico di sindrome HELLP le pazienti devono essere ospedalizzate per instaurare un monitoraggio materno e fetale semintensivo e un trattamento finalizzato alla stabilizzazione della paziente somministrando MgSO₄ a scopo profilattico, antipertensivi in caso di PA >160/110 mmHg, controllando la PA ed eseguendo emocromo con conta piastrinica, enzimi epatici (AST/ALT), LDH, bilirubina sierica, creatinina, uricemia e glicemia.⁷⁶

L'uso dei corticosteroidi nella sindrome HELLP è un argomento sul quale non disponiamo di evidenze conclusive. La linea guida del RCOG del 2011 raccomanda di non utilizzare i corticosteroidi nel trattamento della HELLP, l'ACOG descrive i benefici degli steroidi sulla conta piastrinica sottolineando l'assenza di benefici sugli esiti materni complessivi e conclude che il loro uso può essere giustificato solo nei casi in cui occorre aumentare le piastrine; la SOGC nel 2014 non raccomanda l'uso dei corticosteroidi nella sindrome HELLP fin quando non sarà dimostrata la loro efficacia nel ridurre la morbosità materna.

Ogni presidio assistenziale deve essere consapevole del tempo che intercorre tra la richiesta e la consegna delle unità di piastrine ed è importante che i medici abbiano familiarità con le procedure delle banche del sangue del loro presidio assistenziale. La scelta del *timing* appropriato per la trasfusione di piastrine in pa-

zienti affette da sindrome HELLP deve tenere conto della conta piastrinica e della modalità del parto. Le evidenze disponibili sono riassunte nella [Tabella 11](#).

Tabella 11 - Trasfusione di piastrine in caso di sindrome HELLP

Conta piastrinica	Modalità del parto	
	Taglio cesareo	Parto vaginale
<20.000/mm ³	Raccomandata la trasfusione	Raccomandata la trasfusione
20.000-49.000/mm ³	Raccomandata la trasfusione	Da considerare in presenza di: <ul style="list-style-type: none"> ▪ eccessivo sanguinamento ▪ disfunzione piastrinica nota ▪ conta piastrine in rapida caduta ▪ coagulopatia
A prescindere dalla conta piastrinica, non vanno trasfuse piastrine quando si sospetta fortemente la presenza di una trombocitopenia indotta da eparina o una porpora trombotica trombocitopenica o una sindrome emolitico uremica		

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.⁶⁻⁸ La somministrazione di soluzioni di colloidali 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.⁶ 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.⁹³ 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.

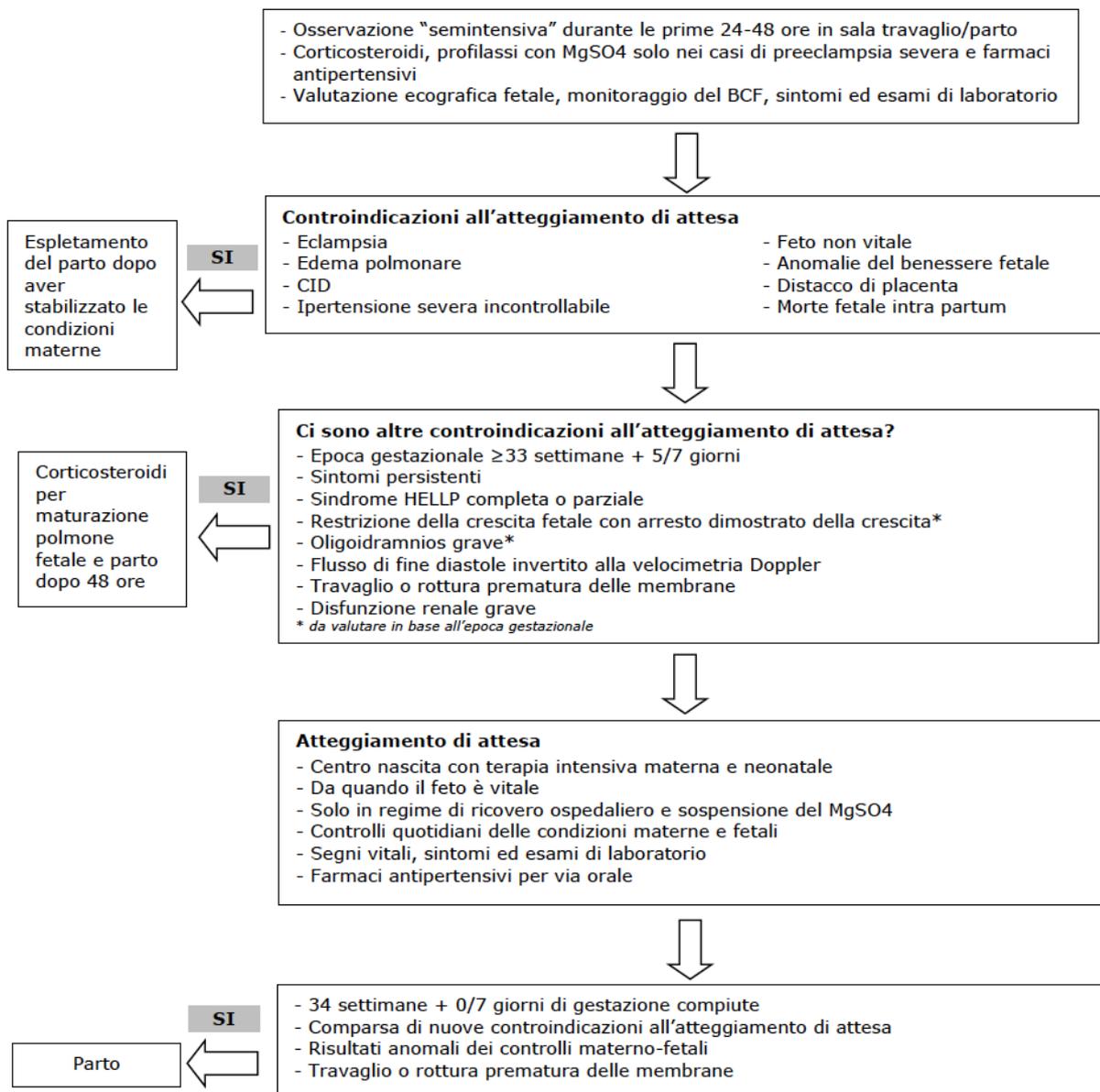
E' raccomandato considerare la somministrazione di corticosteroidi a tutte le donne con disturbi ipertensivi della gravidanza a ≤34 settimane e 6 giorni se il clinico ritiene che il parto possa verificarsi entro 7 giorni. Se il parto dovesse avvenire dopo 7 giorni dalla somministrazione di corticosteroidi, non abbiamo sufficienti informazioni per raccomandare un nuovo ciclo per il quale sono stati descritti alcuni effetti avversi.⁹⁴ 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.⁹⁴

L'espletamento del parto

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 materne⁹⁵ (Tabella 2), la morte in utero o risultati del monitoraggio fetale che suggeriscano l'espletamento del parto.⁹⁵ 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.

Gestione della preeclampsia prima di 34 settimane di gestazione

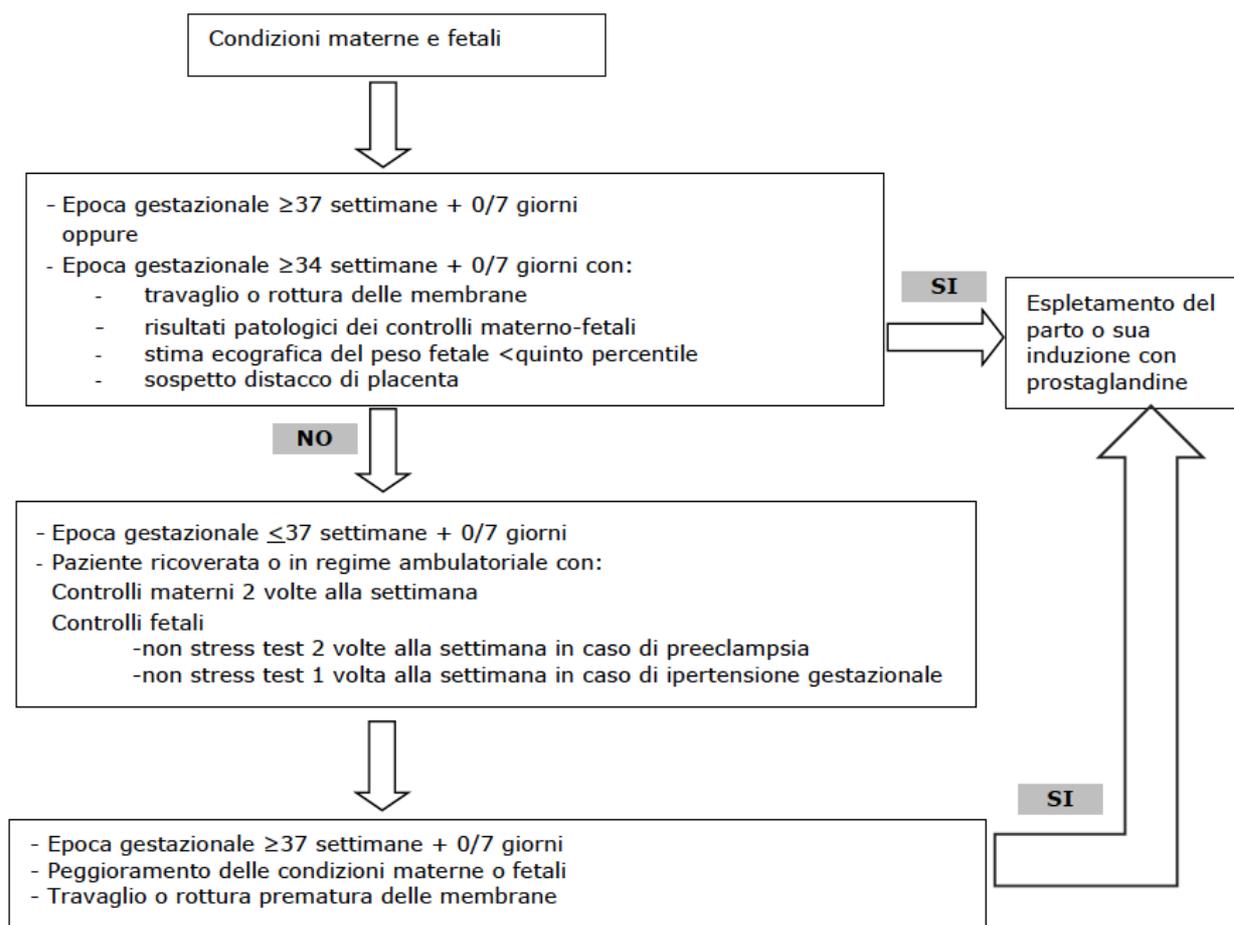


Modificato da: ACOG Hypertension in pregnancy guideline pag. 37

In caso di preeclampsia non severa la scelta del *timing* del parto deve essere valutata in funzione dell'epoca gestazionale in base alle considerazioni che seguono:

- **<23 settimane** di gestazione il counselling dovrebbe includere l'opzione di un parto entro pochi giorni. Una gestione di attesa a questa epoca gestazionale è associata infatti a una mortalità perinatale >80% e a complicanze materne, incluse la morte, stimate tra il 27% e il 71%;^{95,96}
- **tra 24 e 33 settimane + 6 giorni** di gestazione l'attesa potrebbe diminuire il rischio di sindrome da distress respiratorio per il neonato, di enterocolite necrotizzante e di ricovero in terapia intensiva nonostante la scarsa velocità di accrescimento fetale attesa nell'intervallo di tempo guadagnato. I tassi di complicanze materne gravi descritti sono molto contenuti (mediana <5%). Il *timing* del parto dovrebbe pertanto essere individualizzato ricordando che, in media, il prolungamento della gravidanza si attesta sulle 2 settimane circa. La gestione di attesa può essere adottata esclusivamente in centri nascita in grado di assistere in maniera appropriata un neonato pretermine. Le linee guida internazionali sostengono l'utilità dell'atteggiamento di attesa in "sicurezza";^{6,97}
- **tra 34 e 36 settimane + 6 giorni** di gestazione l'espletamento immediato del parto, pur riducendo il già basso rischio di complicanze materne, aumenta significativamente i rischi di distress respiratorio neonatale. Per questo motivo un parto immediato non sembra da preferire rispetto a una politica di attento monitoraggio delle condizioni materne e fetali fino alla 37^o settimana.⁹⁸ In ogni caso la valutazione dell'opportunità di espletamento del parto deve esser fatta tenendo conto della severità della preeclampsia e delle condizioni fetali;
- **≥37 settimane** di gestazione è raccomandato l'immediato espletamento del parto. L'induzione del parto in caso di preeclampsia a termine riduce gli esiti sfavorevoli materni.⁹⁸

Gestione dell'ipertensione gestazionale lieve o della preeclampsia senza complicanze gravi



Fonte: ACOG Hypertension in pregnancy guideline pag. 32

Modalità del parto

La scelta della modalità del parto deve tener conto dell'epoca gestazionale e delle condizioni fetali.

Il parto vaginale rappresenta la prima scelta nelle donne con disturbi ipertensivi della gravidanza fatte salve altre indicazioni appropriate per un cesareo. In caso di induzione del travaglio la maturazione cervicale aumenta le probabilità di un parto vaginale, ma in caso di preeclampsia il tempo risulta maggiore e il tasso di successo inferiore. I tassi di parto vaginale dopo l'induzione sono pari al 7-10% tra 24 e 28 settimane, 47% tra 28 e 32 settimane e 69% tra 32 e 34 settimane.

In caso di **preeclampsia a insorgenza precoce con evidenza di compromissione fetale** è preferibile ricorrere a un taglio cesareo.

Durante il travaglio e il parto **va continuato il trattamento antipertensivo** per mantenere la PA sistolica <160 mmHg e la diastolica <110 mmHg.

Nelle donne con disturbi ipertensivi della gravidanza e specialmente in caso di piastrinopenia o coagulopatia si raccomanda la somministrazione di 5 unità ev o 10 unità im di ossitocina nel terzo stadio del travaglio evitando l'ergometrina⁹⁹ al fine di prevenire un'emorragia del *post partum*.

Anestesia

La comunicazione tra i professionisti sanitari che assistono la donna è un elemento essenziale in grado di influenzare significativamente la qualità dell'assistenza e la prognosi materna e fetale.¹ E' raccomandato con-

tattare prontamente l'anestesista con cui collaborare e condividere la gestione dell'ipertensione e delle eventuali disfunzioni d'organo e la scelta dei trattamenti farmacologici in pazienti che potrebbero necessitare di analgesia e/o anestesia.

Il posizionamento precoce di un catetere epidurale, in assenza di controindicazioni, permette di attenuare il dolore in travaglio e agevola le procedure assistenziali in caso di indicazione al taglio cesareo. In caso di preeclampsia severa sia l'analgesia epidurale sia la combinazione spinale-epidurale non provocano danni al feto né aumentano il ricorso al taglio cesareo.

Nelle donne con preeclampsia l'apporto di fluidi deve essere somministrato sulla base di un attento monitoraggio emodinamico, preferibilmente non invasivo, tenendo presente il rischio di edema polmonare in queste pazienti. In caso di oliguria (<15 ml/h per 6 ore consecutive), frequentemente associata alla preeclampsia specie in puerperio, i fluidi non dovrebbero essere somministrati di routine. L'equilibrio dei fluidi deve essere monitorato con attenzione e, in caso di oliguria persistente, va evitato l'uso di dopamina e furosemide.

L'insorgenza precoce (≤ 34 settimane) o tardiva (≥ 34 settimane) della preeclampsia può manifestarsi diversamente da un punto di vista emodinamico, ma quasi tutte le donne possono essere monitorate con successo attraverso i segni vitali (PA, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, diuresi generalmente a cadenza oraria) e la saturazione dell'ossigeno. Il monitoraggio della pressione venosa centrale va riservato ai casi emodinamicamente instabili con difficile controllo della PA o con emorragia grave.

Gran parte delle evidenze relative all'analgesia/anestesia neuroassiale in donne con preeclampsia e disordini della coagulazione è traslato da letteratura non ostetrica, tuttavia tutte le donne con un disordine ipertensivo della gravidanza devono effettuare una conta delle piastrine e un controllo della coagulazione prima di accedere alla sala parto, prendendo nota del numero e della tendenza dei valori. La comparsa di un ematoma neuroassiale (negli spazi epidurale, spinale o subdurale) è rara (<1:150.000 epidurali, <1:220.000 spinali) tuttavia il rischio di causare una disfunzione neurologica permanente raccomanda prudenza nelle donne con bassi valori piastrinici o che assumono farmaci che influenzano la coagulazione.¹⁰⁰ Alla luce delle ridotte evidenze disponibili, spesso non basate su dati ostetrici, l'analgesia/anestesia neuroassiale sono appropriate in caso di donne con:

- preeclampsia senza complicanze della coagulazione;
- conta piastrinica $>75 \times 10^9/l$;
- assunzione di bassi dosaggi di acido acetilsalicilico (100 mg) con adeguata conta piastrinica;
- assunzione di eparina non frazionata sottocute a un dosaggio ≤ 10.000 UI/d, 4 ore dopo l'ultima dose e possibilmente subito dopo l'ultima, senza ritardi;^{100,101}
- assunzione di eparina non frazionata sottocute a un dosaggio >10.000 UI/d, con un aPTT normale dopo 4 ore dall'ultima dose;^{100,101}
- assunzione di eparina a basso peso molecolare almeno 10-12 ore dopo una dose profilattica o 24 ore dopo una dose terapeutica.

Le donne che assumono acido acetilsalicilico insieme all'eparina a basso peso molecolare o eparina non frazionata, in base a evidenze di studi in ambito non ostetrico, sono a maggior rischio di ematoma neuroassiale. Per questo motivo l'anestesia neuroassiale dovrebbe essere evitata in pazienti che assumono >75 mg/die di acido acetilsalicilico ed eparina a basso peso molecolare.¹⁰⁰ In caso di tromboprolifassi preoperatoria con eparina l'assunzione di acido acetilsalicilico dovrebbe essere sospesa 2-3 giorni prima dell'anestesia neuroassiale.

Assistenza dopo il parto e informazione precedente

Assistenza nelle 6 settimane dopo il parto

Circa il 50% delle donne che presentano ipertensione *post partum* ha già manifestato il problema in gravidanza. Donne con ipertensione cronica, che in gravidanza non hanno avuto bisogno di assumere farmaci antipertensivi, possono avere bisogno di un trattamento nell'immediato *post partum*.¹⁰² Il parto per preeclampsia severa pretermine, la condizione di multipara e alti valori di urati sono i principali fattori di rischio per l'ipertensione nel *post partum*. Segni di compromissione d'organo materna si manifestano in circa il 25% dei casi, solitamente nei primi giorni dopo il parto, specie nei casi di ipertensione severa. Queste pazienti devono essere seguite fino alla completa risoluzione dei segni di disfunzione mediante monitoraggio del quadro clinico e dei dati del laboratorio.

L'ipertensione che si manifesta invece per la prima volta nel *post partum* può presentarsi isolata o in associazione sia a preeclampsia sia a disfunzione d'organo. Due terzi delle donne che sviluppano preeclampsia *post partum* non avevano avuto alcun problema pressorio in gravidanza e la loro preeclampsia/eclampsia generalmente insorge entro pochi giorni, ma talvolta fino a 3 settimane dopo il parto.¹⁰³

Per le donne ipertese trattate in gravidanza occorre continuare la terapia nel *post partum*, specie in caso di preeclampsia e parto pretermine. Non disponiamo di dati conclusivi che possano indirizzare i clinici nella scelta del mantenimento della terapia dopo il parto, né nella scelta dei farmaci da utilizzare. Sibai suggerisce di utilizzare in questa fase la nifedipina per os, per la capacità di questa molecola di migliorare la perfusione renale e la diuresi particolarmente vantaggiosa nella fase critica del richiamo di liquidi che caratterizza il *post partum*. Del resto la metildopa è sconsigliata per l'importante associazione con forme di depressione *post partum*, gli ACE inibitori non sono di prima scelta e il labetalolo, seppur efficace, comporta un rischio di bradicardie neonatali. Comunque tutti i casi di ipertensione severa devono essere trattati come urgenza/emergenza ipertensiva.

L'ipertensione lieve non associata a comorbidità o associata a comorbidità escluso il diabete mellito richiede la valutazione dell'opportunità di un trattamento con l'obiettivo di mantenere la PA <140/90 mmHg.

Le donne con diabete pregestazionale dovrebbero essere trattate con l'obiettivo di mantenere la PA <130/80 mmHg.

Non è possibile raccomandare un singolo principio attivo, ma gli antipertensivi utilizzabili durante l'allattamento includono: nifedipina compresse, labetalolo, metildopa, captoril ed enalapril.¹⁰⁴

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

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 antipertensivo

- 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

Nel *post partum* le donne ipertese non devono assumere antinfiammatori non steroidei, a rischio di autoprescrizione, perché possono aggravare l'ipertensione e causare un danno renale acuto.

Nelle donne con preeclampsia è opportuno valutare il ricorso a una **tromboprolifiassi** da proseguire fino alla ripresa della piena mobilitazione o fino a 4-6 settimane dopo il parto, specialmente in caso di cesareo e altri fattori di rischio associati.¹⁰⁵

Assistenza dopo le 6 settimane del puerperio

Generalmente l'ipertensione si risolve entro 6 settimane dal parto. A tutte le donne che hanno avuto un disordine ipertensivo in gravidanza deve essere offerto proattivamente un controllo entro le 6 settimane dal parto per verificare la diagnosi, valutare i fattori di rischio per una futura gravidanza e decidere se e quali siano le indagini da effettuare. In questa occasione è importante che le donne ricevano informazioni sulla loro salute futura, in particolare le donne con preeclampsia che, alla luce della letteratura disponibile, risultano essere a maggior rischio di modificazioni cardiache persistenti e di patologia cardiovascolare in età avanzata che richiede un monitoraggio anche dopo la conclusione della gravidanza.¹⁰⁶

Le donne con una pregressa preeclampsia, specie se insorta a <34° settimana, dopo il parto dovrebbero essere sottoposte a screening per rilevare una eventuale ipertensione preesistente o una patologia renale.

Se il parto è avvenuto a <34° settimana è bene eseguire un test per gli anticorpi antifosfolipidi per escludere la sindrome antifosfolipidi. Non è invece raccomandabile eseguire di routine nelle donne che hanno avuto una diagnosi di preeclampsia la misurazione della microalbuminuria né lo screening della trombofilia in puerperio.

Le donne con una pregressa ipertensione o ipertensione persistente, dovrebbero eseguire i seguenti esami ematochimici a un controllo a 6 settimane dal parto: esame urine, sodio, potassio, creatininemia, glucosio a digiuno, profilo lipidico a digiuno ed ECG.

Tutte le donne che hanno avuto un disturbo ipertensivo devono essere invitate a seguire un'alimentazione e uno stile di vita sano ed essere informate circa i loro futuri rischi di salute che comprendono ipertensione, morbosità e mortalità da patologia cardiovascolare, patologia renale secondaria, tromboembolia, ipotiroidismo e diabete mellito di tipo 2.¹⁰⁷

Le donne in sovrappeso dovrebbero essere incoraggiate a mantenere un appropriato indice di massa corporea per ridurre il rischio di ricorrenza della patologia ipertensiva nelle gravidanze successive.

L'informazione alle donne in età riproduttiva

Occorre migliorare il counselling da offrire attivamente alle donne in gravidanza, con particolare attenzione alle donne a rischio e alle pazienti affette dai disordini ipertensivi, per promuovere la conoscenza circa i pericoli di questa patologia e l'importanza di una sua diagnosi precoce. Tutte le donne prima e dopo il parto dovrebbero ricevere informazioni sui segni e sintomi della preeclampsia e sull'importanza di segnalare eventuali sospetti in modo tempestivo ai professionisti sanitari.¹⁰⁸ Indagini conoscitive¹⁰⁹ hanno infatti evidenziato che le donne conoscono poco i disordini ipertensivi della gravidanza, anche quando ne hanno sofferto, e concludono che la qualità della comunicazione con i professionisti sanitari potrebbe essere notevolmente migliorata.

Le donne dovrebbero essere informate che la preeclampsia è una malattia grave legata alla pressione sanguigna alta, condizione che può colpire qualunque donna in gravidanza. Dovrebbero sapere che il dolore addominale, la cefalea, la nausea e il vomito, i disturbi visivi, i tremori alle mani e l'aumento ponderale di oltre 5 kg in una settimana sono segni con cui si può manifestare la preeclampsia. Dovrebbero inoltre essere informate dei rischi che questa patologia comporta per la madre (convulsioni, emorragia cerebrale, lesioni d'organo fino al decesso) e per il bambino (nascita prima del termine e morte feto-neonatale).

Bibliografia

1. 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.
2. WHO. The World Health Report: 2005. Available at: http://www.who.int/whr/2005/whr2005_en.pdf
3. Van Dillen J, Mesman J, et al. Introducing maternal morbidity audit in the Netherlands. *BJOG* 2010;117:416-21.
4. Shennan A, Redman C, et al. Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet* 2012;379:16867.
5. 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.
6. 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.
7. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
8. NICE guidelines: Hypertension in pregnancy, CG107. www.NICE.org.uk
9. Tsigas E, Magee L. Advocacy organisations as partners in pre-eclampsia progress: patient involvement improves outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:523-36.
10. Daskalopoulou S, Khan N, et al. The 2012 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2012;28:270-87.
11. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin* 2010;28:571-86.
12. Brown M, Robinson A, et al. Ambulatory BP monitoring in pregnancy: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:836-42.
13. Brown M, Mangos G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112:601-6.
14. Franklin S, Thijs L, et al. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertension* 2013;62:982-7.
15. Brown M, Buddle M, et al. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14:1263-9.
16. Cote A, Firoz T, et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:625.e1-6.
17. Lindheimer M, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol* 2010;115:365-75.
18. Morris R, Riley R, et al. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012:345.
19. Brown M. Pre-eclampsia: proteinuria in pre-eclampsia - does it matter any more? *Nat Rev Nephrol* 2012;8:563-5.
20. Cade T, Gilbert S, et al. The accuracy of spot urinary protein-to creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:179-82.
21. Tranquilli A, Brown M, et al. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3:44-7.
22. Payne B, Magee L, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Canada* 2011;33:588-97.
23. 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.
24. Tranquilli A, Dekker G, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
25. Magee L, von Dadelszen P, et al. The control of hypertension in pregnancy study pilot trial. *BJOG* 2007;114:e13-20.
26. Magee L, von Dadelszen P, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:372-82.
27. Saudan P, Brown M, et al. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *BJOG* 1988;105:1177-84.
28. Martin Jr J, Thigpen B, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246-54.
29. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:401-7.
30. Ferrazzani S, Luciano R, et al. Neonatal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. *Early Hum Dev* 2011;87:445-9.
31. Payne B, Kyle P, et al. An assessment of predictive value of the biophysical profile in women with preeclampsia using data from the full PIERS database. *Pregnancy Hypertens* 2013;DOI:10.1016/j.preghy.2013.03.001.
32. Cnossen J, ter Riet G, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:758-65.
33. North R, McCowan L, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;7:d1875.
34. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
35. Andersgaard A, Acharya G, et al. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:143.e1-8.
36. Hernandez-Diaz S, Toh S, et al. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009;18:b2255.
37. Melamed N, Hadar E, et al. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2248-51.
38. Brown M, Mackenzie C, et al. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? *BJOG* 2007;114:984-93.

-
39. van Oostward M, Langenveld J, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015;DOI:10.1016/j.ajog.2015.01.009
 40. Akolekar R, Syngelaki A, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2012;33:8-15.
 41. Zeisler H, Llurba E, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF Ratio in women with suspected preeclampsia. *NEJM* 2016;374:13-22.
 42. Halligan A, Bonnar J, et al. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:488-92.
 43. Vergheze L, Alam S, et al. Antenatal screening for pre-eclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:128-31.
 44. Cnossen J, ter Riet G, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:758-65.
 45. Giguere Y, Charland M, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010;56:361-75.
 46. Kleinrouweler C, Wiegenrinck M, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia. A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:778-87.
 47. Frusca T, Soregaroli M, et al. Uterine artery velocimetry in patients with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2003;102:136-40.
 48. Cnossen J, Morris R, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
 49. Linee guida della Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica e Metodologie Biofisiche, Edizione 2010.
 50. Ghi T, Youssef A, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:36.e1-5.
 51. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica. Linea guida SIEOG, Edizione 2015, Editeam Gruppo Editoriale.
 52. North R, McCowan L, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;7:d1875.
 53. Myatt L, Clifton R, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012;119:1234-42.
 54. Widmer M, Cuesta C, et al. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤ 20 weeks' gestation in predicting the risk of preeclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy Hypertens* 2015;5:330-8.
 55. Spencer K, Cowans N, et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as marker of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:128-34.
 56. Dennis Lo Y Kwun Chiu R. Genomic analysis of fetal nucleic acids in maternal blood. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;22:285-306.
 57. Mello G, Parretti E, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005;46:1270-4.
 58. Ogge G, Chaiworapongsa T, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011;39:641-52.
 59. Makrides M, Duley L, et al. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003402.
 60. Mori R, Ota E, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000230.
 61. Duley L, Henderson-Smart D, et al. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005548.
 62. Kramer M, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000032.
 63. Sibai B, Caritis S, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *NEJM* 1993;329:1213-8.
 64. Xu H, Perez-Cuevas R, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:239.e1-239.e10.
 65. Duley L, Henderson-Smart D, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004659.
 66. Bujold E, Roberge S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14.
 67. Roberge S, Villa P, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and metaanalysis. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:141-6.
 68. Roberge S, Giguere Y, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Perinatol* 2012;29:551-6.
 69. Xu H, Perez-Cuevas R, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:239.e1-239.e10.
 70. Sibai B. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402-10 ACOG Practice Bulletin N. 33
 71. Zwart J, Richters A, et al. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112:820-7.
 72. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom. *BJOG* 2007;114:1072-8.
 73. Andersgaard A, et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:929-36.
 74. Knight L, et al. Incidence, risk factors and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011;118:987-94.
 75. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
 76. Linee Guida AIPE 2013 Associazione Italiana Preeclampsia www.preeclampsia.it/linee-guida-aipe
 77. Cooper W, Hernandez-Diaz S, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *NEJM* 2006;354:2443-51.

-
78. Easterling T, Carr D, et al. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001;98:427-33.
 79. D'Amore C, Trotta F, et al. Antihypertensive drug use during pregnancy: a population based study. *Ann Ist Sup Sanità* 2015;51:236-243.
 80. Ventura M, Kirchmayer U, Donati S, et al. 31th International Conference on Pharmacoepidemiology and therapeutic risk management. Use of antihypertensive drugs in pregnancy. A cross-sectional study in the Lazio region, Italy.
 81. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion N. 514 December 2011 Emergent therapy for acute onset severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obst Gynecol* 2011;1186:1465-8.
 82. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011.
 83. Reidy J, Russell R. CMACE 2011 report 2006-8. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:208-12.
 84. Baggio M, Martins W, et al. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:53-8.
 85. Duley L, Henderson-Smart D, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:11.
 86. Group TMT. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
 87. Duley L, Henderson-Smart D, et al. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000128.
 88. Duley L, Henderson-Smart D, et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000127.
 89. Duley L, Gulmezoglu A, et al. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002960.
 90. Rice Simpson K, Knox G. Obstetrical accidents involving intravenous magnesium sulfate: recommendations to promote patient safety. *Am J Maternal/Child Nurs* 2004;29:161-9.
 91. Duley L, Gulmezoglu A, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000025.
 92. Magee L, Sawchuck D, et al. SOGC Clinical Practice Guideline: magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:516-29.
 93. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004454.
 94. RCOG Green-top Guideline No. 7. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2010. www.rcog.org.uk/clinical-guidance.
 95. Sibai B, Barton J. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514.e1-9.
 96. Ganzevoort J, Sibai B. Temporising versus interventionist management (preterm and at term). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:463-76.
 97. Dodd J, McLeod A, et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD006780.
 98. Koopmans C, Bijlenga D, et al. 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;374:979-88.
 99. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
 100. Butwick A, Carvalho B. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:193-201.
 101. Horlocker T, Wedel D, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:64-101.
 102. Firoz T, Melnik T. Postpartum evaluation and long term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:549-61.
 103. Al-Safi Z, Imudia A, et al. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol* 2011;118:1102.
 104. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004351.
 105. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists UK. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium; November 2009.
 106. Veerbeek J, Hermes W, et al. Cardiovascular disease risk factors after early onset preeclampsia, late onset preeclampsia and pregnancy induced hypertension. *Hypertension* 2015;65:600-6.
 107. Bellamy L, Casas J, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
 108. Tsigas E, Magee L. Advocacy organisations as partners in preeclampsia progress: patient involvement improves outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:523-36.
 109. You W, Wolf M, et al. Improving patient understanding of preeclampsia: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:431-5.