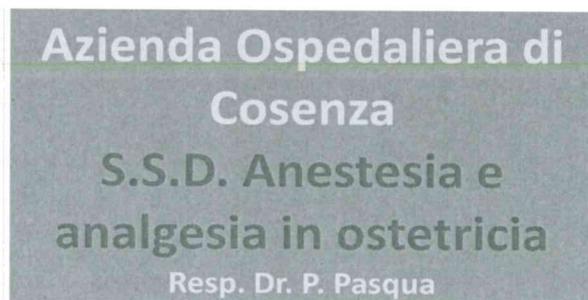


# PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO AZIENDALE: *URGENZA OSTETRICA “Ipertensione in Gravidanza: Pre – Eclampsia - Gestosi”*



*U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia Dir. f.f.: dott. Clemente Sicilia*



*° S.S.D. Anestesia e Analgesia in ostetricia: dott. P. Pasqua*

**Costruzione di una procedura riguardo all’Ipertensione in Gravidanza:  
Pre – Eclampsia – Gestosi.**

***AZIENDA Ospedaliera di Cosenza***

REV.	DATA	REDATTO	VALIDATO	APPROVATO
0	Novembre 2014	C. Sicilia  Sperli  P. Pasqua°	Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia  Direttore Dipartimento Materno Infantile  ° S.S.D. Anestesia e Analgesia in ostetricia	Direttore Sanitario

**1. PREMESSA E OBTV**

**2. BEACKGROUND E RAZIONALE**

- 2. SCOPO ED AMBITO DI APPLICAZIONE**
- 3. DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO**
- 4. STEP DEL PERCORSO**
- 5. RESPONSABILITA'**

**Appendice 1 - Allegato 1, 2 e 3 – FLOWCHART DIAGNOSTICA**  
**Appendice 2 - Allegato 2,3 - CID E PREECLAMPSIA**

### **Premessa**

Il gruppo di lavoro integrato dei Medici si pone l'obiettivo di dare massima diffusione alle raccomandazioni e all'implementazione delle Linee Guida per lo screening dell'ipertensione arteriosa, attraverso l'elaborazione del percorso condiviso.

### **OBTV**

Uniformare i protocolli di diagnosi e cura sulla base delle L.G. di riferimento migliorare l'appropriatezza dei percorsi di prevenzione e di cura, attraverso modalità di lavoro integrato tra le varie specialità.

### **1. BACKGROUND E RAZIONALE**

Quando si parla di ipertensione in gravidanza si fa riferimento a criteri diagnostici:

Si parla di ipertensione gestazionale in presenza di valori di pressione arteriosa sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o di pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg, in almeno due misurazioni consecutive, a distanza di almeno 6 ore l'una dall'altra, dopo la 20a settimana di gravidanza, in una donna normotesa prima della gravidanza e prima della 20a settimana (1).

L'ipertensione gestazionale viene considerata **severa** quando la pressione sistolica e/o diastolica raggiungono rispettivamente 160 mmHg e 110 mmHg (2). Le pazienti con ipertensione severa dovrebbero essere gestite come quelle affette da preeclampsia severa (vedi raccomandazioni preeclampsia severa).

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

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

## **2. SCOPO ED AMBITO DI APPLICAZIONE**

Scopo del presente documento è quello di assicurare alle pazienti gravide con Ipertensione (pregravidica o gestazionale) percorsi appropriati, efficaci e condivisi per la prevenzione, la diagnosi, la cura ed il follow-up di tale condizione.

## **3. DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO**

Secondo i dati della letteratura il percorso per lo screening e la diagnosi della Ipertensione gestazionale ed il successivo monitoraggio delle donne affette sia da pre-eclampsia che eclampsia, devono essere eseguiti da un team multidisciplinare che veda coinvolte le diverse figure professionali interessate, secondo protocolli di gestione condivisi (Standard Italiani per la Cura dell'Ipertensione in Gravidanza).

Screening e diagnosi di Ipertensione in gravidanza costituiscono però un argomento storicamente controverso.

- La contemporanea presenza di documenti di riferimento non concordanti ha generato e genera spesso comportamenti difformi fra i diversi professionisti coinvolti nell'assistenza in gravidanza; queste discrepanze sono state la conseguenza dell'incertezza sugli effetti dello stato ipertensivo materno nei confronti di esiti rilevanti di salute per il feto e il neonato.

## **4. STEP DEL PERCORSO**

Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la determinazione della pressione arteriosa per identificare le donne con stato ipertensivo preesistente alla gravidanza.

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

Anche per quanto riguarda il riposo a letto, protratto per l'intera durata della gravidanza, il cosiddetto "bed rest", non ci sono evidenze che migliori l'esito delle gravidanze con ipertensione gestazionale lieve (6), mentre tale pratica aumenta certamente il rischio di eventi tromboembolici. La condotta più indicata sembra essere quella della gestione ambulatoriale delle pazienti, dopo aver verificato le condizioni cliniche materne e il benessere fetale.

## **LA PREECLAMPSIA**

## Preeclampsia lieve

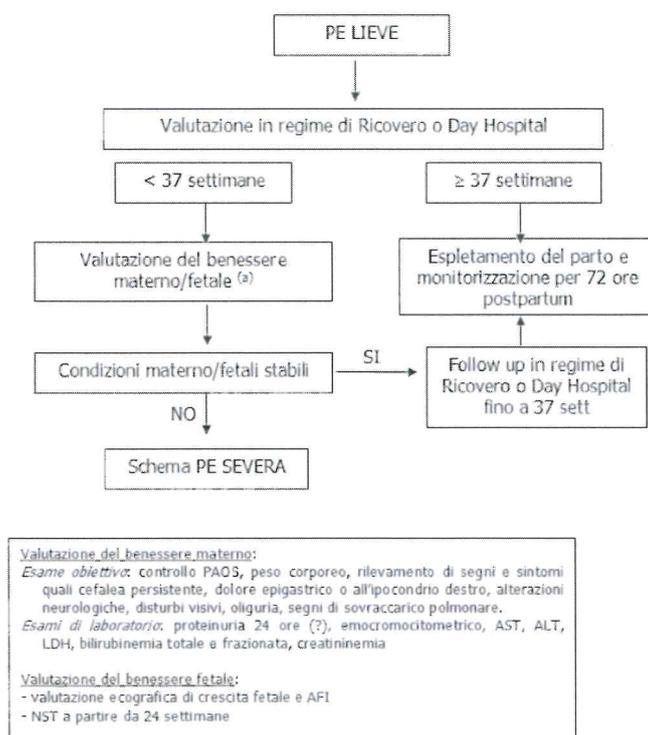
La diagnosi di *preeclampsia lieve* si pone in presenza di:

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

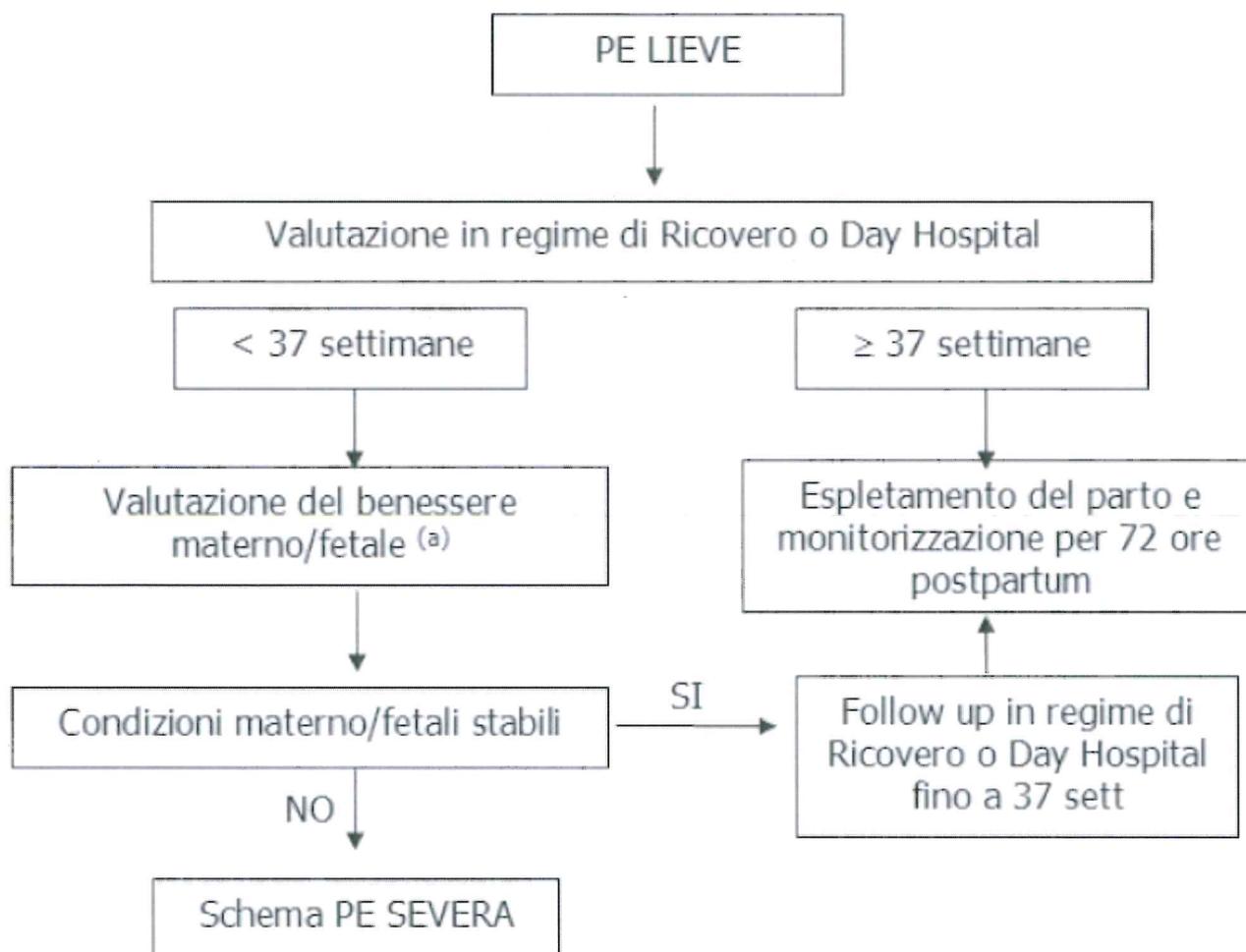
La diagnosi differenziale deve escludere un quadro di ipertensione cronica lieve di origine nefropatica; tale esclusione, che si basa sull'anamnesi, talora è possibile solo a posteriori, cioè dopo 12 settimane dal parto. L'evoluzione di forme di preeclampsia lieve verso quadri gravi è tanto più frequente quanto più precoce è l'esordio della malattia. Per tale motivo è necessario un adeguato follow-up della paziente. La valutazione iniziale della paziente va eseguita in regime di ricovero ospedaliero o in day hospital. Per quanto riguarda il follow-up, studi osservazionali e randomizzati hanno suggerito che una valida alternativa al regime di ricovero può essere la gestione in regime di *day hospital*. Rimane tuttavia consigliabile il regime di ricovero nei casi di scarsa compliance della paziente o in presenza di un evidente aggravamento della patologia.

**Trattamento farmacologico antiipertensivo:** L'utilizzo dei farmaci antiipertensivi nelle donne con preeclampsia lieve non sembra migliorare l'outcome fetoneonatale, ma sembra evitare l'incremento dei valori pressori materni. Non sono disponibili indicazioni precise su quando intraprendere il trattamento; si consiglia tuttavia di intraprendere un trattamento farmacologico in caso di valori pressori  $\geq 150/100$  mmHg e di adottare come obiettivo ragionevole il mantenimento dei valori pressori sistolici tra 130 e 150 mmHg e diastolici tra 80 e 100 mmHg. Non vi sono evidenze che un farmaco sia migliore di un altro nel ridurre i valori pressori. Fino a quando non verrà dimostrata la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro, ogni singolo caso dovrà essere valutato in base all'esperienza del clinico e alla tollerabilità da parte della paziente.

## Allegato 1- FLOWCHART DIAGNOSTICA



## Allegato 1- FLOWCHART DIAGNOSTICA



### Valutazione del benessere materno:

*Esame obiettivo:* controllo PAOS, peso corporeo, rilevamento di segni e sintomi quali cefalea persistente, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, alterazioni neurologiche, disturbi visivi, oliguria, segni di sovraccarico polmonare.

*Esami di laboratorio:* proteinuria 24 ore (?), emocromocitometrico, AST, ALT, LDH, bilirubinemia totale e frazionata, creatininemia

### Valutazione del benessere fetale:

- valutazione ecografica di crescita fetale e AFI
- NST a partire da 24 settimane

### ***Preeclampsia severa***

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

- Pressione arteriosa sistolica  $\geq 160$  e/o diastolica  $\geq 110$  mmHg.

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

La diagnosi differenziale deve escludere soprattutto quadri di nefropatia ipertensiva misconosciuti o esorditi nel corso della gestazione. La paziente con preeclampsia grave deve essere ricoverata immediatamente, se possibile in un ospedale dotato di personale qualificato, con esperienza specifica su tale tipo di patologia e con disponibilità di unità di terapia intensiva materna e neonatale, oppure trasferita a centri di secondo livello non prima di aver stabilizzato le condizioni materne (carico di 4 gr di solfato di magnesio + trattamento antiipertensivo con goal 130-150/80-100 mmHg) e controllate le condizioni fetali.

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

***Esame obiettivo:***

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

***Esami di laboratorio:***

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

Durante il periodo di osservazione e definizione diagnostica (da compiere possibilmente entro 2 ore) deve essere preso e mantenuto un accesso venoso periferico con otturatore. La valutazione delle *condizioni fetali* deve essere eseguita tempestivamente mediante:

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

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

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

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

### **Schema 1:**

- NIFEDIPINA A LENTO RILASCIO: 20 mg per os da ripetere ogni 30 min, fino ad un massimo di 3 somministrazioni.

Ottenuta la risoluzione della crisi ipertensiva si continua con un mantenimento di 20 mg ogni 4-12 ore (fino a un massimo di 120mg/die). E' importante ricordare che l'effetto della nifedipina può essere potenziato dalla profilassi con solfato di magnesio.

- In caso di risposta insufficiente, associare LABETALOLO: 20 mg e.v. a bolo (in 1 minuto); se l'effetto non è ottimale, somministrare 40 mg dopo 15 minuti seguiti da 80 mg ogni 15 minuti per due volte consecutive fino ad un massimo di 220 mg. In alternativa è possibile effettuare una infusione continua di labetalolo in pompa ad un tasso iniziale di 4 ml/ora con la possibilità di raddoppiare la concentrazione ogni mezzora fino ad un massimo di 32 ml (160mg)/ora, con lo scopo di ottenere una discesa della pressione sotto i valori di 160/110, idealmente attorno a 150/80.

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

### **Schema 2:**

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

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

### **Il timing del parto**

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

#### **La stabilizzazione prevede:**

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

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

Nei casi, peraltro rari, in cui la preeclampsia grave si manifesta *prima di 24 settimane* di gestazione, la possibilità di prolungare la gravidanza fino ad un'epoca sufficiente a garantire il benessere neonatale è bassissima. In tali casi è fondamentale fornire un corretto counselling ai genitori, che dovranno essere coinvolti nella scelta fra l'immediato espletamento del parto o la gestione conservativa, che espone al rischio di complicanze sia materne che feto-neonatali. In caso di gestione conservativa è indicata la profilassi RDS a partire da 24+0 settimane di gravidanza. Nei casi in cui la preeclampsia grave insorge *dopo 32 settimane* gestazionali la condotta di attesa non presenta alcun vantaggio per il feto, mentre aumentano i rischi di complicanze materne. In tali casi è indicato l'espletamento del parto. Al di sotto delle 34 settimane, e fino a 38 settimane in caso di previsione di taglio cesareo elettivo, è indicata la profilassi dell'RDS neonatale con corticosteroidi.

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

#### **a) materne:**

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

- piastrinopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>) o sindrome HELLP

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

**b) fetali:**

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

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

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

**Valutazioni materne:**

- *Esame obiettivo:*

- misurazioni ripetute della pressione arteriosa almeno 4 volte al giorno a seconda della condizione clinica (eventualmente mediante monitorizzazione automatica continua dei valori pressori)
- controllo quotidiano del peso e della diuresi
- rilevamento di sintomi e segni quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono-Bilaterale transitoria), alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), edema polmonare, cianosi, epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro.

- *Esami di laboratorio:*

- con frequenza correlata alla stabilità o meno del quadro clinico, ma almeno tre volte alla settimana:
- emocromo con conta piastrinica
- LDH, bilirubina
- AST, ALT
- creatinina (clearance creatinica se creatinina > a 1,2 mg/dl)

**Valutazioni fetali:**

Se < 24 settimane:

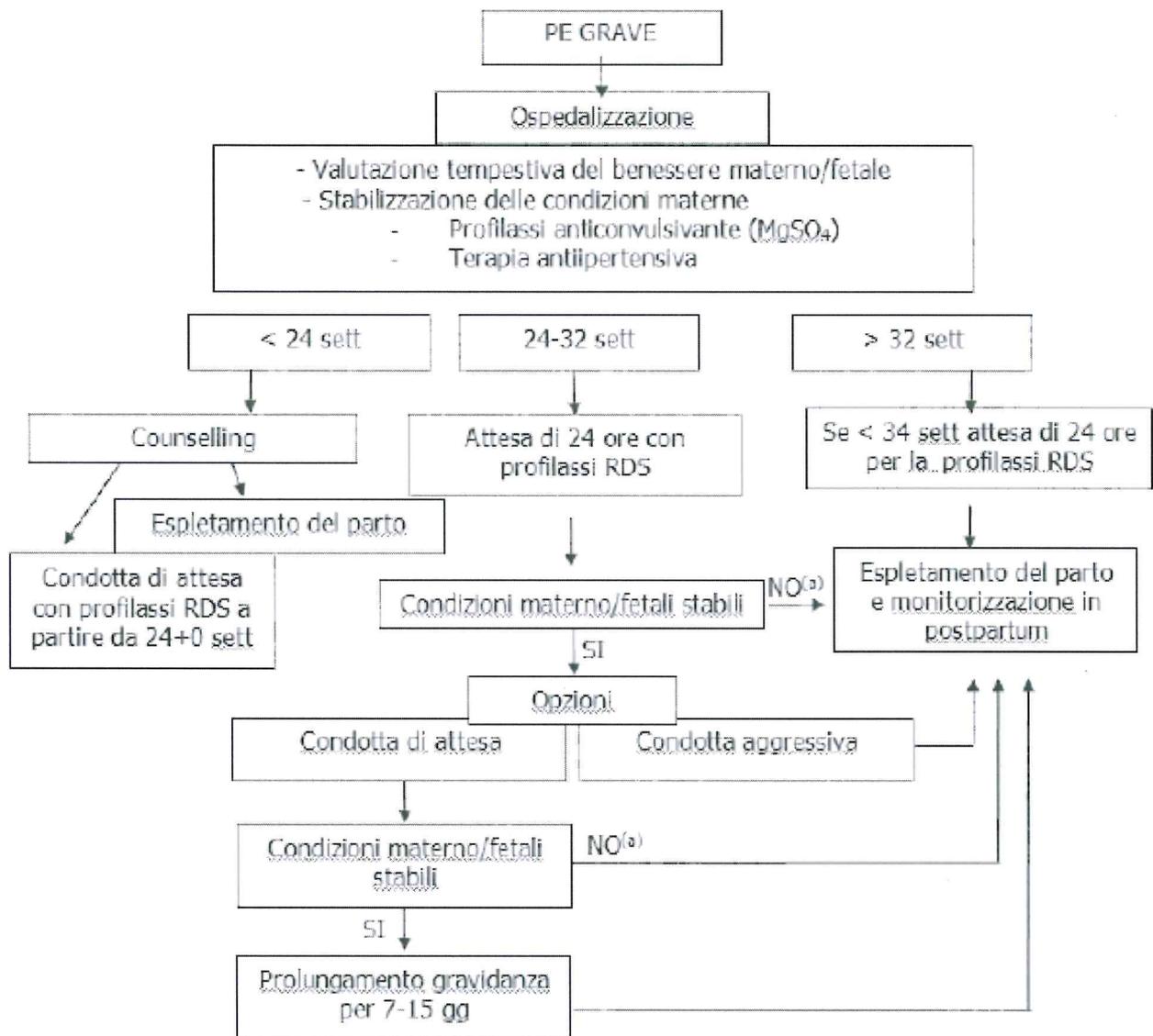
- rilevamento del BCF
- biometria ecografica ogni 2 settimane
- valutazione del liquido amniotico e Doppler velocimetria feto-placentare se indicata. Non esistono evidenze specifiche circa la frequenza di ripetizione di tali esami, che deve essere stabilita caso per caso a seconda della situazione clinica.

Se ≥ 24 settimane:

- biometria ecografica ogni 2 settimane
- CTG computerizzato, valutazione del liquido amniotico e Doppler velocimetria feto-placentare se indicata.

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

### Allegato 2- FLOWCHART DIAGNOSTICA



(a)

<b>Materne:</b>	
-	ipertensione grave non controllata dalla terapia antiipertensiva
-	eclampsia
-	edema polmonare
-	oliguria
-	segni di alterata funzione renale
-	sintomi di eclampsia imminente
-	epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio dx persistenti
-	PLT < 100.000/mm <sup>3</sup> o sindrome HELLP
<b>Fetali:</b>	
-	alterazioni cardiocografiche
-	oligoidramnios grave
-	iposviluppo fetale (CA < 5° centile)
-	inversione del flusso diastolico nell'arteria ombelicale

## 5. RESPONSABILITA'

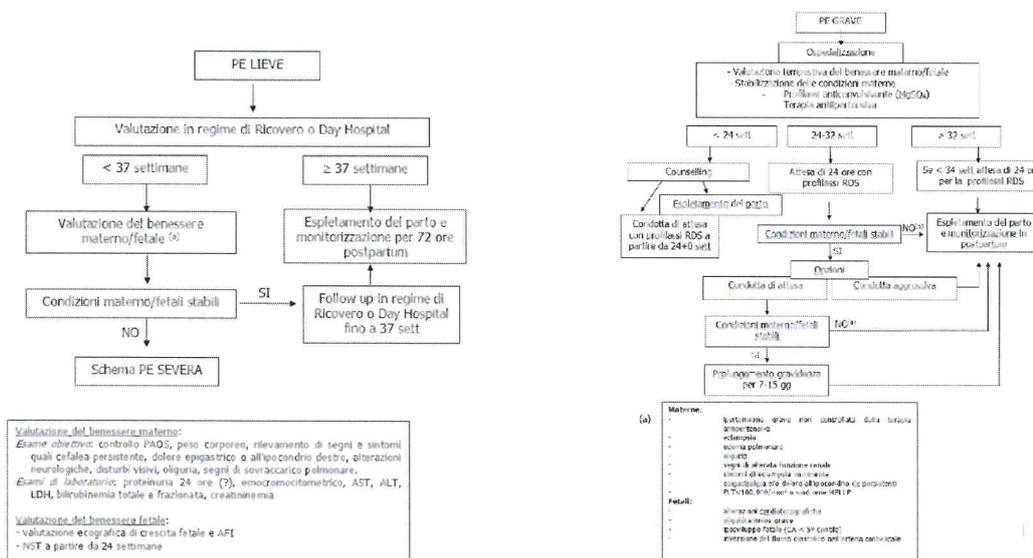
- **IL MEDICO SPECIALISTA GINECOLOGO:** è responsabile della gestione della donna gravida che si rivolge alla Sua attenzione. Valuta i fattori di rischio di sviluppo dell'Ipertensione in gravidanza e richiede gli accertamenti opportuni per la definizione diagnostica/terapeutica e prosegue il monitoraggio in parallelo allo specialista Anestesista.

- **IL MEDICO SPECIALISTA ANESTESISTA:** E' responsabile della gestione della donna CON Stato Ipertensivo che necessita di ottenere un ottimo controllo dei valori pressori. Informa le pazienti sull'importanza della programmazione della gravidanza, propone gli esami ed eventuali trattamenti delle complicanze della malattia. Nel corso della gravidanza decide la modalità e la tempistica del follow-up , generalmente intensivo, al fine di mantenere un ottimo pressorio nonostante le modificazioni fisiologiche nei diversi periodi della gestazione. Valuta insieme al Medico Ginecologo l'eventuale necessità di controlli ecografici sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo (per esempio riscontro di elevati valori pressori). E' responsabile dell'inquadramento diagnostico-terapeutico della paziente gravida che arriva alla Sua attenzione. Il Medico Anestesista valuta gli esami, definisce la diagnosi ed il compenso pressorio, adotta le misure terapeutiche e suggerisce le modifiche dello stile di vita indicate all'ottenimento ed al mantenimento del compenso pressorio. Decide modalità e tempistica del follow up.

**L'OSTETRICA:** assiste la donna gravida con Stato Ipertensivo valutando il grado di autonomia delle stesse nel controllo Pressorio in S.P. e nella somministrazione della terapia antiipertensiva. Assiste la donna durante e dopo il parto proseguendo con il monitoraggio della Pressione Arteriosa.

- **L'INFERMIERE PROFESSIONALE:** assiste la donna gravida affetta da Ipertensione Arteriosa. E' responsabile dell'educazione sanitaria per il corretto utilizzo dello strumento per la misurazione delle pressione arteriosa e della somministrazione della terapia antiipertensiva.

## Allegato 1 e 2: FLOWCHART DIAGNOSTICA





È stato elaborato, in fase iniziale, un algoritmo diagnostico, con i punti chiave del percorso decisionale della procedura, che presentava alcuni nodi controversi sui quali è stato necessario condividere le scelte da operare.

Il documento è stato presentato e discusso in seduta plenaria dai Direttori e dai Collaboratori medici e ostetriche delle due strutture per l'approvazione.

**GLOSSARIO E ACRONIMI:** I disordini ipertensivi ed in particolare la preeclampsia (PE), costituiscono nei paesi sviluppati una delle principali cause di morbilità e mortalità materna e neonatale, interessando il 5-10% di tutte le gravidanze e fino al 20% delle prime gravidanze. Con il termine generico di ipertensione in gravidanza vengono compresi quadri clinici estremamente diversi sia dal punto di vista eziopatogenetico che prognostico accomunati dal riscontro di un patologico rialzo dei valori pressori nel corso della gravidanza. Occorre, innanzitutto, distinguere fra la condizione della paziente con ipertensione cronica che affronti una gravidanza, in cui gli elevati valori pressori costituiscono la principale caratteristica fisiopatologica, rispetto alla comparsa di un rialzo della pressione arteriosa nel corso della gravidanza in una paziente normotesa, rialzo che può costituire l'epifenomeno di un disordine sistemico caratterizzato da una diffusa disfunzione endoteliale. Tale alterazione, verosimilmente dovuta ad un difetto di placentazione, può determinare attivazione del sistema della coagulazione, vasospasmo e diminuzione del volume circolante ematico, portando ad una marcata ipoperfusione di vari organi bersaglio (placenta, reni, cuore, cervello), configurando un quadro più o meno severo di PE. Così, se la maggior parte delle pazienti con ipertensione cronica lieve-moderata e senza danno d'organo presentano una scarsa incidenza di complicanze quali distacco di placenta e sovrapposta PE (rispettivamente del 1,5-2% e del 4.8-10%), il rischio aumenta di 4-6 volte nelle pazienti con ipertensione severa e la comparsa di PE determina maggiori rischi a livello materno e fetale, potendo, talora, evolvere imprevedibilmente e rapidamente verso le forme più severe, anche indipendentemente dall'entità del rialzo dei valori pressori. Tra le complicanze più gravi basti ricordare la sindrome HELLP (Hemolysis, ELevated Liver enzymes, low Platelet count), caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia ed alterazioni della funzione epatica con possibile evoluzione verso un quadro di CID (Coagulazione Intravasale Disseminata) e di insufficienza e/o rottura epatica, e la progressione verso la eclampsia, caratterizzata dalla comparsa di convulsioni e spesso associata a gravi eventi cerebrovascolari ischemici e/o emorragici.

## MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

### *Ipertensione gestazionale*

*Ipertensione riscontrata per la prima volta dopo la 20a settimana e che si normalizza dopo il parto.*

- **Ipertensione**

- PAS  $\geq$  140 mm Hg, oppure
- PAD  $\geq$  90 mmHg
- Il rialzo pressorio (+30 mmHg PAS/+ 15 mmHg PAD) in condizioni di normotensione non si accompagna a esiti sfavorevoli
- Il rialzo pressorio in condizioni di normotensione, in presenza di proteinuria ed iperuricemia ( $\geq$  6 mg%) obbliga però ad un controllo più assiduo
- K5
- Almeno due misurazioni.

- ***Proteinuria***

- 0,3 g/24h

- ***Ipertensione cronica***

- Ipertensione presente prima della gravidanza o prima della 20° settimana di gestazione
- Ipertensione osservata per la prima volta in gravidanza e che non si risolve dopo il puerperio.

- ***Preeclampsia***

- La sindrome specifica della gravidanza generalmente insorge dopo la 20a settimana di gestazione (più precocemente in presenza di malattia trofoblastica)
- Rialzo pressorio gestazionale e proteinuria dopo la 20a settimana di gestazione in una donna precedentemente normotesa
- Dato che la proteinuria può essere una manifestazione tardiva, la malattia va sospettata se l'ipertensione si accompagna a cefalea, disturbi della vista, dolore addominale o ad alterazione degli esami di laboratorio, in particolare piastrinopenia e anomalia degli enzimi epatici. In questi casi è prudente considerare queste pazienti come se avessero preeclampsia.

- ***Eclampsia***

- Riscontro di convulsioni, non riconducibili ad altre cause, in una donna con preeclampsia. Queste convulsioni avvengono usualmente dopo la metà gestazione o durante il parto ma circa un terzo delle convulsioni eclamptiche avvengono durante le prime 48 ore del periodo post-parto.

- ***Aumentano la certezza della diagnosi di preeclampsia e la necessità di un'attenta valutazione:***

- PAS  $\geq$  160 mmHg
- PAD  $\geq$  110 mmHg
- Proteinuria  $\geq$  2,0 g/ 24h
- Creatininemia  $>$  1,2 mg%
- Trombocitopenia  $<$  100000 mm<sup>3</sup>

- Aumento LDH
- Rialzo delle transaminasi
- Cefalea persistente o disturbi visivi
- Dolore epigastrico persistente.

## PRE - ECLAMPSIA - GESTOSI

### INTRODUZIONE

Con il termine di Preeclampsia si intende una sindrome polimorfa, originata da un anomalo adattamento dell'organismo materno alla condizione gravidica. I tre sintomi cardini della sindrome ne caratterizzano la sigla EPH: edemi, proteinuria, ipertensione. Si manifesta non prima della ventesima settimana, e di solito, se non si presentano complicanze materne di tipo neurologico o di tipo emocoagulativo, si risolve entro 48 ore dall'espletamento del parto.

Si definisce preeclampsia, o tossiemia gravidica, o anche nefropatia gravidica, una fase caratterizzata da sintomi aspecifici, quali cefalea, vomito, dolore epigastrico, disturbi visivi, irritabilità, agitazione psicomotoria, iper-reflessia, alterazioni della coscienza, fase che può essere prodromica allo scatenarsi di quella successiva, la crisi eclamptica. Questa può seguire la fase prodromica, o essere la prima manifestazione della sindrome, ed è caratterizzata dall'insorgenza di una crisi convulsiva, di tipo tonico clonico, a cui segue perdita della coscienza. Questa crisi di solito si manifesta poco prima del parto, o durante il parto, o anche dopo 48 ore.

La sindrome si manifesta nelle età fertili estreme, cioè sotto i 18 e dopo i 35 anni, colpendo soprattutto durante i cambiamenti di stagione.

### ETIOLOGIA

L'etiologia della sindrome eclamptica è tuttora sconosciuta: è stata supposta un'anomala risposta materna a stimoli antigenici fetali per il riscontro di immunocomplessi che si comportano sia come anticorpi antilamina (glicoproteina componente la membrana basale del trofoblasto), che anti-endotelio. Oppure l'immunocomplesso potrebbe essere solo di origine trofoblastica, ma tossico per le cellule endoteliali, e quindi dare origine a un danno vascolare a diversi livelli.

Quindi è la lesione endoteliale il meccanismo originario di tutte le alterazioni pressorie e di aggregazione proprie della gestosi, prima originato da un'alterazione immunitaria e poi scatenato da meccanismi perossidativi con squilibrio del sistema trombossano – prostaciclina.

### PATOGENESI

Durante la gravidanza normale si ha un significativo aumento della produzione utero placentare di prostaglandine ad azione vasodilatatrice, specialmente **Prostaciclina**(PGI<sub>2</sub>), il cui rilascio è mediato dall'ATIII; questa, oltre ad avere un'azione vasodilatante a livello dei nefroni, e inibente sulla produzione di renina, costituisce anche il principale fattore protettivo endoteliale. Fra i suoi vari effetti (vasodilatazione, attività antiaggregante piastrinica, azione rilassante sulla muscolatura uterina), è responsabile del riequilibrio emodinamico che si ha in gravidanza, provocando aumento della gittata cardiaca, del flusso renale, e diminuzione delle resistenze periferiche. L'aumento della

frazione di filtrazione porta ai tubuli una maggiore quantità di sodio, che viene riassorbito quasi completamente. Questo aumento di sodio può essere uno dei fattori dell'attivazione del sistema renina angiotensina, e quindi di aumento dell'incremento di aldosterone; si crea quindi una situazione di iperaldosteronismo secondario, che è anche una risposta fisiologica agli estrogeni che determinano un aumento dei livelli circolanti del substrato della renina e dell'attività della renina plasmatica.

Risulta, a termine di gestazione, un bilancio sodico in eccesso di 500-900 mEq, che comporta un aumento della volemia con miglioramento della vascolarizzazione utero-placentare.

Si arriva a un aumento della massa plasmatica circolante del 50%, non accompagnato da un proporzionale aumento degli eritrociti, in quanto questi aumentano in misura inferiore, risultando una emodiluizione, con riduzione dell'ematocrito che arriva circa al 35%. Di conseguenza le resistenze periferiche si riducono, la pressione arteriosa si riduce di 10-15 mmHg e la portata cardiaca aumenta del 25-50%.

Le prostaglandine svolgono un ruolo di antagoniste alle azioni vasocostrittrici dell'angiotensina II e del trombossano, normalmente in equilibrio fra di loro, però, mentre nella gravidanza normale la produzione di prostaciclina aumenta di otto volte durante il terzo trimestre, in situazione di preeclampsia il danno endoteliale ne inibisce la sintesi, per cui essa aumenta solo di due - tre volte rispetto al normale. Infatti l'ipossia tissutale determina attivazione della via della lipossigenasi, con perossidazione lipidica degli acidi grassi delle membrane cellulari, innesco della cascata dell'acido arachidonico, formazione di lipoperossidi e produzione di trombossano, mentre viene inibita la via della ciclossigenasi. Questi prodotti danneggiano direttamente l'endotelio vascolare placentare, e inibiscono la sintesi di prostaciclina, prodotto terminale della via della ciclossigenasi. Passando in circolo i lipoperossidi placentari, si ha alterazione vascolare generalizzata, da cui l'origine della sequela sintomatologica.

La produzione di trombossano aumenta quindi di oltre tre volte, con esaltazione dei suoi effetti (aggregabilità piastrinica, vasocostrizione, azione uterotonica). Questo squilibrio a favore del trombossano e dell'angiotensina determina la perdita dell'equilibrio, con la riduzione dell'azione antiaggregante e vasodilatante della prostaciclina, e tendenza alla vasocostrizione generalizzata, con insorgenza di ipertensione arteriosa, ipertonia uterina, aumento dell'attività e dell'aggregabilità piastrinica. La vasocostrizione provoca quindi passaggio di liquidi dal settore vascolare a quello extravascolare, con ipovolemia, ipoalbuminemia, riduzione della pressione oncotica, aumento dell'ematocrito. E questo non avviene solo a livello placentare, ma a livello di tutti i distretti organismici: si riducono la perfusione epatica, renale e uterina; l'ischemia placentare libera altre sostanze di origine trofoblastica ad attività vasopressoria, come le chinine; l'aumento delle resistenze periferiche provoca aumento del lavoro cardiaco.

La conseguenza è l'innesco di un meccanismo a catena che origina:

- Alterazione del sistema coagulazione-fibrinolisi, ipopiastrinemia, riduzione dei livelli di plasminogeno e di fibrinogeno-fibrina, riduzione di AT III e tendenza all'evoluzione verso la CID, deposizione di fibrina in alcune zone del compartimento vascolare, come placenta, glomeruli renali, circolo polmonare, causata dalla liberazione di sostanze trofoblastiche ad attività trombofilica.

- Progressiva ischemia placentare con conseguente danno ipossico fetale.
- Danno vascolare renale, con riduzione della funzionalità, ritenzione di acqua e sodio al di là della normale ritenzione gravidica
- Vasospasmo cerebrale e predisposizione alle convulsioni.
- Ipertensione arteriosa, che trova il suo innesco patogenetico in diversi substrati:
  - Aumentata produzione di trombossano e diminuita produzione di prostaglandine
  - Ipersensibilità vascolare alle sostanze vasoattive (angiotensina)
  - Produzione placentare di sostanze reninosimili
  - Ridotta filtrazione glomerulare
  - Ipereccitabilità neurovascolare

Questi meccanismi fisiopatologici alterano tutti gli organi e apparati, ma acquistano particolare rilevanza le riduzioni della perfusione renale e del distretto utero-placentare.

Durante il primo trimestre di gravidanza si ha la migrazione delle cellule trofoblastiche extravilluose lungo l'intima delle arterie spirali, che determina la perdita del tessuto muscolo-elastico della media, e la sua sostituzione con materiale fibrinoide. Le arterie spirali diventano in questo modo ampi vasi beanti, e vengono denominate arterie uteroplacentari. Questo processo evolve progressivamente con il progredire della gravidanza, stabilendo la circolazione uteroplacentare, a bassa resistenza, e a scarsa risposta catecolaminica. Il letto vascolare placentare si comporta come un sistema a bassa resistenza, mentre il progesterone esercita un'azione miorilassante sulla muscolatura liscia arteriolare.

In condizioni di preeclampsia, a livello utero placentare si osserva che l'invasione trofoblastica, che normalmente arriva al parenchima uterino e alle sue arterie, attraverso la decidua e il miometrio, è limitata alla decidua e l'infiltrazione arteriosa è scarsa. L'origine di questo processo sarebbe l'ipossia placentare che determina il mancato sviluppo delle arterie uteroplacentari. Le arterie spirali conservano la loro struttura, conservando la reattività vascolare e la risposta alle catecolamine, determinando iperattività simpatica, vascolare, e vasocostrizione polidistrettuale. Il risultato di questo mancato adattamento vascolare durante il normale processo di sviluppo della placenta, con riduzione del circolo uteroplacentare si traduce in ischemia coriodecduale, e ritardo della crescita intrauterina del feto.

L'unità fetoplacentare si trova in condizione di ipovolemia, per cui produce sostanze ad azione ipertensiva, renino simili, e microemboli trofoblastici ad attività tromboplastinica, da cui alterazioni emocoagulative con tendenza a una CID a lento decorso, deposizione di materiale fibrinoide sui capillari glomerulari, diminuito flusso plasmatico renale e alterazione della funzionalità renale, proteinuria. Analoghe alterazioni a livello del circolo placentare, con ulteriore ipoperfusione.

Il danno endoteliale, primum movens di tutto il quadro patogenetico, è rilevato anche dalla presenza di **Fibronectina**, ED1+, glicoproteina endoteliale diversa dalla fibronectina plasmatica, di origine epatocitaria, e di **Endotelina** (ET-1), peptide vasoattivo, dalla potente azione vasocostrittrice. Riguardo alla prima, è stato stabilito che ogni aumento di 1 mcg/ml di fibronectina comporta un aumento di 5-6 volte del rischio di insorgenza di preeclampsia. Bisogna

tenere presente che la fibronectina aumenta durante la gravidanza normale, esprimendo normale reattività endoteliale. I suoi valori però diventano elevati in caso di preeclampsia e HELLP. Riguardo alla seconda, è incerto se essa aumenti o diminuisca durante la gravidanza normale, ma è stata riscontrata in concentrazioni nettamente maggiori in pazienti con preeclampsia.

E' stata riscontrata anche la presenza di **Interleuchine**. Queste fanno parte del gruppo delle citochine, messaggeri del sistema immunitario che entrano in gioco nell'attivazione dei neutrofili nell'innescamento del processo infiammatorio.

## **SINTOMATOLOGIA**

L'evoluzione della sintomatologia clinica completa può essere divisa in tre fasi successive, che iniziano con variazioni a livello cellulare, progrediscono con evidenti modificazioni della vascolarizzazione e culminano con lo sviluppo di una malattia multiorgano nelle pazienti con preeclampsia grave.

La sintomatologia iniziale è caratterizzata da ipertensione, edemi, proteinuria; compaiono poi i sintomi che caratterizzano l'eclampsia imminente, cioè disturbi visivi, irritabilità, agitazione psicomotoria, iper-reflessia, o anche insufficienza cardiaca, oliguria, epigastralgia, con il caratteristico "dolore a barra" da distensione della glissoniana, ed infine la crisi eclamptica. Questa si differenzia dalla crisi epilettica dalla mancanza dell'aura, del grido e della perdita di urine, ma come la crisi può essere scatenata da stimolazioni sonore, visive, sollecitazioni varie. Segue una fase di coma, che non presenta segni di lato, che può durare da pochi minuti a mezz'ora. Al momento del parto l'aumento della contrattilità uterina dovuta al travaglio accentua l'ischemia placentare: il feto, in conseguenza di questa situazione, è ad alto rischio, e può andare incontro a sofferenza acuta, malattia delle membrane ialine, danni neurologici, emorragia cerebrale. Si ha aumento della mortalità e della morbilità perinatale. Ciò sia per ipossia fetale cronica e acuta, sia per aumento di incidenza di prematurità, con ritardo di accrescimento intrauterino, danni cerebrali fetali, morte endouterina.

## **Quadri clinici**

La gestosi si può presentare in pazienti primitivamente ipertese, nefropatiche, o con anamnesi negativa. Una glomerulonefrite cronica primitiva, con funzione renale normale, non controindica una gravidanza, ma ne presuppone l'evoluzione in gestosi; è necessario monitorare la funzionalità renale e la pressione arteriosa durante la gravidanza: si può osservare un modico aumento della PA e della creatininemia. Se già in partenza la creatininemia supera 1,5-2 mg%, la nefropatia può peggiorare e l'insufficienza renale cronicizzare. Se la creatininemia è in partenza >3 mg%, si deve sconsigliare la gravidanza, per forte possibilità di evoluzione verso la gestosi, e di insuccesso della stessa. In caso di ipertensione arteriosa, la possibilità di evoluzione verso la gestosi dipende dal trattamento della malattia di base. E' da sconsigliare la gravidanza in caso di cardiopatia ipertensiva, vasculopatia cerebrale, danno renale secondario. La comparsa di gestosi è rivelata da un incremento dei valori pressori preesistenti, comparsa di proteinuria e di edemi. Infine può comparire in donne anamnesticamente sane, o primipare attempate, diabetiche.

## DIAGNOSI

Esiste una certa predisposizione allo sviluppo della malattia per fattori legati all'assenza di cure prenatali, alla malnutrizione, a precedenti familiari, alla multiparità, al diabete, oltre ai già accennati fattori di età, o patologie in atto.

La diagnosi clinica si basa sulla classica triade sintomatologia:

Ipertensione: si parla di ipertensione gravidica quando i valori pressori in clinostatismo sono superiori a 140/90 mmHg, oppure c'è un aumento dei valori pressori abituali di 30 mmHg di sistolica, o di 15 di diastolica rispetto a quelli abituali. Il valore limite di 140/90, che può essere considerato fisiologico, nella gravida si deve considerare patologico, in quanto la fisiologica riduzione delle resistenze periferiche dovrebbe comportare un valore pressorio inferiore. Per cui questo limite può essere considerato indice di gestosi, e causa di ipossia fetale, con rischio di ritardo di crescita.

Distinguiamo almeno quattro forme di ipertensione in gravidanza:

- Pre-eclampsia/eclampsia: la forma classica, che compare nel terzo trimestre di gravidanza, con valori pressori almeno di 140/90, che persistono per tre mesi dopo il parto. E' accompagnata da proteinuria.
- Ipertensione preesistente (cronica): Compare prima della XX settimana e persiste dopo il parto; assente la proteinuria.
- Ipertensione preesistente con sviluppo di pre-eclampsia
- Ipertensione transitoria, tardiva o gestazionale: compare durante il terzo trimestre e si normalizza entro sei mesi dopo il parto; assente la proteinuria; recidiva nelle successive gravidanze.

L'ipertensione di solito recede dopo il parto, ma può persistere anche durante il puerperio, o cronicizzarsi se in gravidanza aveva raggiunto livelli di 200 mmHg

Proteinuria: deve superare il g. per litro di urina per essere sufficiente per la diagnosi. Può durare fino a sei mesi dopo il parto.

Edema: da solo non implica la sindrome, e non ha valore patologico. Questo è caratterizzato da un eccessivo aumento del peso corporeo (> 2 Kg a settimana, oppure > 13 Kg durante tutta la gravidanza); l'edema pretibiale, che non regredisce dopo una notte di riposo, può costituire il primo sintomo.

Si considera preeclampsia anche la presenza di uno solo dei segg. sintomi: aumento della PA sistolica oltre i 160 mmHg e della diastolica oltre i 110 mmHg, proteinuria >5 g./die.

Si associano sintomi vari come oliguria, cefalea, disturbi della vista, dolore epigastrico, alterazioni della coagulazione, danno epatocellulare. Oliguria, disturbi visivi, (scotomi, riduzione del visus), episodi di scompenso cardiaco, incremento della creatininemia, caratterizzano la forma grave.

Possono comparire ittero, accompagnato da iperbilirubinemia e aumento delle transaminasi, alterazione dei valori della coagulazione e comparsa di CID.

Si considerano probativi per porre la diagnosi di preeclampsia severa i segg. 5 sintomi:

- 1) PA sistolica di almeno 160 mm Hg, o diastolica di 110
- 2) Proteinuria: 5 g/24 h
- 3) Oliguria: diuresi 400 ml/24 h

- 4) Disturbi cerebrali o visivi
- 5) Edema polmonare o cianosi

Se compaiono convulsioni si sfocia nella eclampsia. Occasionalmente una sindrome preeclamptica può sfociare nel coma eclampico senza presentare convulsioni.

In base ai valori pressori, alla diuresi e alla proteinuria, la preeclampsia si distingue in moderata e grave:

Preeclampsia	Moderata	grave
pressione sistolica	>140mmHg	>160mmHg
pressione diastolica	>90 mmHg	>110mmHg
proteinuria	<5 g/24 h	> 5g/24 h
diuresi	>500ml/24h	<500ml/24h

Altro parametro di valutazione è quello di stabilire un punteggio a ciascuno dei vari sintomi caratteristici della gestosi:

Punteggio	0	1	2	3
Edema	Nessuno	Tibiale	Generalizzato	
Proteinuria	< 0,5	0,5 – 2	2 – 5	> 5
PAS	< 140	140 – 160	160 – 170	> 180
PAD	< 90	90 – 100	100 – 110	> 110

Si considera gestosi grave quando il punteggio è uguale o maggiore di 6.

Durante la gravidanza è necessario un costante monitoraggio della funzionalità renale: azotemia (> 20mg%), creatininemia (> 1,4 mg%), urine per presenza di cilinduria e proteinuria; dell'emocromo (ematocrito >0,50); della coagulazione, per controllare l'eventuale insorgenza di CID: monitorare quindi: PT, PTT, Piastrine, Fibrinogeno, FDP.

Oltre che per la sintomatologia clinica, spesso tipica, con la sua manifestazione di dolore epigastrico, ma più spesso subdola e atipica, una evoluzione verso una **sindrome HELLP** può essere evidenziata tramite indagini di laboratorio: come evidenzia la sigla della sindrome, la diagnosi si pone in base alla conta piastrinica, all'elevazione degli enzimi epatici ed ai segni di emolisi: riduzione dell'ematocrito ed aumento dei valori della bilirubina; ma in presenza di normalità di questi parametri, è valido il dosaggio della Aptoglobina, come prodotto di degradazione della emoglobina. Gli enzimi epatici possono raggiungere valori di 4000 U./lt La conta piastrinica ci permette di classificare la sindrome in tre classi:

- 1: con piastrine < 50000/mm<sup>3</sup>
- 2: con piastrine fra 50000 e 100000
- 3: con piastrine >100000/mm<sup>3</sup>

Alterazioni dei parametri coagulativi, riduzione dell'AT III, elevazione dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (D-Dimero, frammenti >10 <40), ci orientano invece verso l'instaurarsi di una CID.

E' probante per la diagnosi di CID la presenza di:

- piastrine <100000 mm<sup>3</sup>
- PTT > 30 sec.
- Fibrinogenemia < 100 mg%
- FDP > 40 µ/ml
- AT III < 80
- D-Dimero > 200

## Complicanze

E' possibile l'insorgenza di complicazioni quali:

- distacco intempestivo di placenta
- rottura di ematoma epatico
- Complicanze respiratorie: edema polmonare, polmonite da aspirazione
- distacco di retina
- CID
- Insufficienza prerenale, o renale, da squilibri idroelettrolitici
- Infezioni
- Emorragie subaracnoidea
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Coma epatico
- HELLP

## TERAPIA

La prima terapia è la profilassi, che nelle pazienti a rischio mira a una dieta iposodica, al riposo, al controllo pressorio, al monitoraggio biochimico.

Una volta conclamata la sindrome, la terapia medica si prefigge sia il controllo della sintomatologia materna, che un corretto timing del parto.

### Cardini basilari sono:

Riposo a letto, dieta, con regolazione dell'apporto di liquidi e di elettroliti, apporto proteico e calorico; farmaci come il solfato di magnesio che produce vasodilatazione, e aumento del flusso uterino, riduzione dell'attività uterina; antiipertensivi; i diuretici sono sconsigliati, tranne che nei casi di emergenza in cui si può usare Furosemide, sia per la perdita di potassio che provocano, sia perché accentuano l'ipovolemia, così come è da sconsigliare una dieta iposodica. Controindicati

ganglioplegici, reserpina ed anche gli ACE inibitori, in quanto attraversano la barriera placentare e provocano effetti materno fetali, quali depressione cardiaca e morte fetale.

L'antipertensivo ideale deve essere capace di ridurre la pressione arteriosa in maniera graduale, per evitare bruschi cambiamenti pressori che potrebbero alterare il flusso placentare, ma nello stesso tempo veloce per evitare l'insorgenza di complicanze materno-fetali. Inoltre il farmaco dev'essere affidabile per una terapia a lungo termine, sicuro per la madre e per il feto, prevenire le patologie secondarie all'ipertensione e le poussees ipertensive.

***Diversi antiipertensivi sono stati proposti, e variamente impiegati:***

- **Alfa-metil-DOPA:** per simpaticolisi centrale provoca riduzione delle resistenze periferiche, senza interferire con la frequenza cardiaca, con la gittata o con il flusso renale. Si ha però controllo pressorio prevalentemente in ortostatismo e a dosaggi molto più elevati di quelli impiegati al di fuori della gravidanza (1-3 g/die, contro i 200 mg/die). Il farmaco non può essere impiegato nelle crisi ipertensive, procurando l'effetto antipertensivo in quattro ore circa; si può impiegare nelle ipertensioni moderate, a lungo termine; ma può provocare sedazione, depressione, ipotensione posturale, secchezza delle fauci, emolisi, trombocitopenia.

- **Clonidina:** farmaco agonista alfa-2-adrenergico, che esplica i suoi effetti a livello cardiocircolatorio, provocando vasodilatazione sistemica, bradicardia, con riduzione del ritorno venoso e della gittata, senza alterare il flusso plasmatico renale e la filtrazione glomerulare. L'ipotensione viene raggiunta in due ore e perdura circa sei ore. Per via e.v. viene impiegata nelle crisi ipertensive. Il suo impiego è però discutibile, in quanto essa possiede un effetto centrale di vasodilatazione, ma anche uno periferico di vasocostrizione.

- **β-bloccanti:** Agiscono sui recettori beta pre-sinaptici, inibendo il rilascio dei neurotrasmettitori, determinando inotropismo e cronotropismo negativi, con riduzione della gittata cardiaca e vasodilatatrice periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa e della frequenza. Il loro impiego è stato messo in discussione in quanto possono provocare riduzione della gittata cardiaca e scompenso. Inoltre attraversano la barriera placentare e provocano nel feto bradicardia prolungata. Interferiscono anche con le contrazioni uterine, provocano aumento delle resistenze vascolari uterine ed aggravano la sofferenza fetale.

Preparati di generazioni successive sono in grado di agire selettivamente sui recettori beta-1, risparmiando i beta-2, e quindi evitando effetti uterini.

Fra i beta bloccanti, il Labetalolo agisce anche verso i recettori alfa, con azione beta-2 agonista, per cui si ha riduzione del tono uterino. Possiede anche azione antiaggregante piastrinica. Il farmaco riduce la pressione arteriosa senza incidere significativamente sulla frequenza e sull'indice cardiaco; interferisce poco sul circolo placentare, provocando transitoria bradicardia fetale.

Attraverso un miglioramento del circolo placentare aumentano la sintesi di prostaciclina. Provocano però bradicardia e ipoglicemia fetale, per cui sono controindicati in gravidanza.

Il Propanololo: per la sua liposolubilità, attraversa la barriera ematoencefalica, provocando effetti secondari quali sonnolenza, depressione psichica, insonnia, stato confusionale. Blocca sia i recettori beta uno sia quelli beta due, senza avere attività simpaticomimetica; piuttosto in disuso.

- **Urapidil**: L'ultimo nato della serie, possiede azione alfa 1 antagonista e alfa 2 agonista postsinaptica sui recettori periferici, inoltre azione clonidino simile alfa agonista a livello centrale. Si comporta come un vasodilatatore arteriolare senza provocare tachicardia riflessa. La sua attività è caratterizzata dalla rapidità dell'onset, dalla pronta reversibilità della sua azione dopo la sospensione, dall'assenza di tachicardia riflessa, e dall'assenza di incremento sulla pressione endocranica, sopprimendo quindi l'insorgenza di cefalea. Per via e.v. alla dose di 10-15 mg in bolo lento, riduce le resistenze periferiche, e quindi la P.A, senza interferire significativamente sulla gittata cardiaca. L'effetto terapeutico viene mantenuto con un'infusione continua al dosaggio di 2-4 mg/h, modulato in base alla risposta pressoria. 2) Vasodilatatori periferici:

- **Solfato di Magnesio**: attivo sul Sistema Nervoso Centrale e Periferico; svolge un'azione curariforme a livello vascolare, provocando brusca vasodilatazione arteriolare, accompagnata da riduzione del flusso utero placentare ed ipossia fetale; inoltre depressione cardiorespiratoria materna e fetale. Il suo impiego rimane controverso fra le varie scuole. Esso va usato in dose di 4 g. per via e.v., seguito da un'infusione di 1-2 g/h, fino ad ottenere nel sangue un range terapeutico di 50-70 mg/h.

- **Calcio-Antagonisti**: tra gli altri effetti esercitati, l'ipossia determina alterato funzionamento della pompa Na/K, con iperconcentrazione di sodio intracellulare. Ciò comporta liberazione del calcio legato alle membrane e facilitazione della contrattilità muscolare, e naturalmente anche arteriolare, da cui vasocostrizione. Questi farmaci bloccano il flusso del calcio extracellulare attraverso i canali lenti di membrana ed interferendo con il rilascio dello ione dai depositi, impedendo così l'interazione actina-miosina, e la contrazione muscolare; da ciò vasodilatazione, riduzione delle resistenze periferiche, del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno. Inoltre veno- e coronarodilatazione, con riduzione del precarico e del riempimento ventricolare.

Fra loro la **NIFEDIPINA**, è quello che possiede la maggior attività vasodilatatrice, senza possedere gli effetti collaterali degli altri farmaci della stessa categoria. E' il farmaco più utilizzato nell'ipertensione in gravidanza, sia nelle crisi ipertensive sia nel trattamento cronico. L'efficacia si ha sia per via orale sia sublinguale, mentre per via e.v. l'ipotensione indotta determina un'attivazione simpatica beta recettoriale a livello miocardico con effetto paradossale. Al contrario la somministrazione sublinguale procura un'azione ipotensivante altrettanto rapida, senza determinare questo effetto. Poiché il calcio intracellulare è attivato specificamente nell'ipertensione gravidica, l'indicazione in questo tipo di ipertensione è principe. Dosaggio: 40 - 120 mg/die. Produce anche vasodilatazione renale, con effetto antagonista a quello dell'angiotensina.

Per la possibilità di ipoperfusione placentare anche la Nifedipina viene controindicata nell'emergenza ipertensiva nel prepartum per via sublinguale.

Altri farmaci e presidi vengono impiegati come coadiuvanti nella preeclampsia:

**Acido acetilsalicilico**, impiegato come antiaggregante, esercita un'azione di inibizione della ciclossigenasi placentare materna, e quindi blocco della produzione di prostaciclina. La stessa inibizione non ostacolerebbe la produzione di prostaciclina, perché la ciclossigenasi placentare viene bloccata nel circolo portale, dove il farmaco si concentra maggiormente, mentre invece non si concentra a livello dell'endotelio placentare, dove viene prodotta la prostaciclina. Si usa a bassi dosaggi (0,3 mg), tali da non determinare effetti collaterali materni o fetali, quali alterazioni della coagulazione o precoce chiusura del dotto di Botallo, con ipertensione polmonare. Il suo impiego è stato di recente messo in discussione.

Protocollo di trattamento:

- Ipertensione moderata: (PAD <110)

**Nifedipina:** 40mg/die, con contemporanea correzione di iponchizia ed ipovolemia

- Ipertensione severa: (PAD >110): Nifedipina: 60 - 120 mg/die

**Nitroglicerina:** 0,2-0,3 mcg/kg/min, oppure 1-3 mg/h, con un dosaggio massimo di 6 mg/h

oppure

**URAPIDIL:** per il quale è stato adottato il seguente schema terapeutico:

Emergenza ipertensiva:

10-20 mg e.v. in bolo, seguiti da infusione 2-4 mg/h

Impiego intraoperatorio:

20 mg e.v. in bolo, seguiti da infusione 2-4 mg/h regolandosi sull'andamento pressorio.

**CRISI ECLAMPTICA:** questa dev'essere trattata prontamente perché porta rapidamente a ipossia fetale. E' necessaria quindi una pronta sedazione della paziente con Diazepam o Tiopentone, e successivamente alcalinizzanti, neuroprotettori, protezione della lingua durante le convulsioni, eventuale intubazione tracheale e protesi respiratoria, aspirazione nasogastrica; attenzione alle infusioni di soluzioni saline per il pericolo di edema polmonare dovuto all'ipoalbuminemia; successivamente neuroprotezione con mannitolo, cortisonici, diuretici.

**TERAPIA REIDRATANTE:** Poiché nella gestosi la vasocostrizione comporta passaggio dell'acqua intravascolare verso il settore interstiziale, con edema, emoconcentrazione e riduzione del volume plasmatico, si evince che la correzione dell'ipertensione va accompagnata da una correzione dell'ipovolemia. La risposta emodinamica all'ipovolemia è uno stato iperdinamico, con aumento dell'indice cardiaco, a cui però non fa seguito un'adeguata capacità del letto vascolare periferico, che risulta vasocostretto, per cui si ha trasudazione di liquidi verso lo spazio interstiziale.

Il relativo compenso circolatorio rende pericolosa l'infusione di soli liquidi per correggere l'ipovolemia, facilitando l'insorgenza di edema polmonare e cerebrale. Questa dev'essere quindi corretta aumentando la pressione oncotica del plasma, somministrando quindi albumina e plasma, per richiamare liquidi dallo spazio extravascolare. La terapia reidratante dev'essere oculata, in quanto preesiste una condizione di disidratazione, ma anche una tendenza allo scompenso cardiaco e all'edema polmonare, per cui vanno preferite le infusioni di albumina o plasma, per riequilibrare la pressione oncotica e la distribuzione dei liquidi organismici. L'infusione di cristalloidi dev'essere attuata sotto controllo pressorio ed eventualmente della pressione polmonare; le soluzioni glucosate non devono consentire un aumento della glicemia di più di 25 mg/dl per evitare ipoglicemia neonatale.

#### **CONDOTTA ANESTESIOLOGICO-INTENSIVISTICA:**

Una paziente preeclamptica presenta diversi problemi: crisi ipertensive, convulsioni, ipossia, ipercapnia, disordini elettrolitici, alterazioni epatiche e renali, aumento del consumo di ossigeno, effetti dovuti a terapie sedative (magnesio) e antiipertensive, aumento della contrattilità uterina, alterazione della funzionalità placentare, prematurità fetale.

La scelta elettiva per l'espletamento del parto è il taglio cesareo, in quanto non è più giustificabile il rischio imposto da un parto spontaneo per una paziente eclamptica o potenzialmente tale, con una sofferenza fetale in atto.

La scelta anestesiológica verte verso un'anestesia peridurale, per un miglior controllo cardiocircolatorio materno, cercando di raggiungere un'analgesia ottimale con la minima dose possibile di anestetico locale, ottenendo ciò con un'estrema titrazione del farmaco, con l'aggiunta di un oppioido potente come il Sufentanil. Un cuneo posto sotto l'anca, o il decubito laterale ci pongono al riparo dalla compressione cavale, assicurando quindi un sufficiente flusso utero placentare.

L'anestesia peridurale può essere effettuata se non ci sono convulsioni in atto, e se non vi sono alterazioni della coagulazione. Bisogna prevenire cali pressori, preferibilmente senza ricorrere a simpaticomimetici, ma solo con preidratazione, riduzione del dosaggio di anestetico locale (Ropivacaina 0,75% e Sufentanil 10 mcg) e della velocità di iniezione.

L'effetto simpaticolitico, proprio della peridurale, oltre all'effetto di riduzione sulla pressione arteriosa, determina riduzione delle resistenze e miglioramento della circolazione placentare. Bisogna però porre attenzione a che l'ipotensione non sia troppo brusca, e che sia compensata da adeguato compenso volemico.

Come alternativa alla peridurale può essere presa in considerazione un'anestesia subaracnoidea.

Se invece la paziente giunge in Ospedale in crisi eclamptica o in travaglio, si impone l'intervento di estrema urgenza. La tecnica anestesiológica di scelta è l'anestesia generale, in quanto l'urgenza del caso non consente di aspettare i tempi necessari per un'anestesia peridurale; un calo pressorio da blocco del Simpatico è difficilmente governabile a causa della preesistente ipovolemia, dei disordini elettrolitici, delle precedenti terapie ipotensivanti; è necessario assicurare la migliore ventilazione possibile, e questo si può ottenere solo grazie a intubazione tracheale, miorsoluzione e ventilazione meccanica; infine di solito la paziente si presenta poco collaborante e agitata. E' opportuna una doppia via venosa, di cui preferibilmente una centrale

con possibilità di misurazione della PVC, una misurazione della SaO<sub>2</sub> con pulso-ossimetria, naturalmente monitoraggio cardiaco e pressorio, decubito sul fianco sin., idratazione.

I farmaci oppiacei sono indicati in quanto si è visto che nella gestosica possiedono un'attività neurovascolare, con effetto di normalizzazione sulla PA, per meccanismo di compenso alla carenza di endorfine propria di tale tipo di paziente. Nell'ipertensione essenziale, invece, gli oppiacei non presentano quest'attività.

Un catetere nell'arteria polmonare (Swan-Gantz) è indicato in caso di:

- Emorragia massiva, soprattutto se associata ad oliguria o edema polmonare
- Shock settico
- Insufficienza cardiaca o edema polmonare ad etiologia sconosciuta
- Grave ipertensione
- Oliguria refrattaria all'introduzione di liquidi o diuretici
- Travaglio in presenza di grave patologia cardiovascolare
- Insufficienza cardiovascolare intraoperatoria

Inoltre sono spesso presenti alterazioni della coagulazione, difficilmente valutabili per la situazione di urgenza, che controindicano l'attuazione di una anestesia peridurale.

All'estrazione il feto presenterà segni di grave sofferenza: flaccidità, bradicardia, cianosi, per cui si imporranno ventilazione con maschera, e.v. IOT, broncoaspirazione, alcalinizzanti e successivo trasferimento in TIN.

Anche per la puerpera dopo l'intervento sarà opportuna una degenza in TI per la possibilità che si verificano ancora convulsioni, per effettuare un opportuno trattamento neuro protettivo, eventualmente sedativo, e per fornire supporto circolatorio e respiratorio. La degenza in TI durerà almeno 48 ore in quanto durante tutto questo tempo è possibile che si ripresentino convulsioni. Assolutamente controindicato il Methergin nel postpartum, in quanto esso possiede attività vasocostrittrice, che non si esprime nella normotesa; tale azione è dovuta ad iperattività cardiovascolare e recettoriale della gestosica, per cui si può avere vasocostrizione massiva con danni ischemici cerebrali.

### PROTOCOLLO OPERATIVO IN CASO DI CRISI IPERTENSIVA

- Valutazione delle condizioni generali della pz
- Monitorizzazione dei parametri vitali FC, PA, sat. O<sub>2</sub>, FR
- Rilevazione BCF
- ECG
- Reperire accesso venoso con esecuzione prelievo ematico
- Eventuale somministrazione di terapia antiipertensiva
- Controlli a distanza regolare dei parametri vitali in particolare della PA
- Assistere la pz e soddisfarla in tutti i suoi bisogni fisici e psichici

**Tab 1. Caratteristiche cliniche che definiscono la preeclampsia e la preeclampsia severa**

#### ***Preeclampsia, sindrome sviluppatasi dopo la 20° sett. di gestazione associata a***

- Ipertensione (PA sistolica >140 mmHg o diastolica >90 mmHg, per più di due giorni,
- Proteinuria ( perdita urinaria >300 mg/24/h).

#### ***Preeclampsia severa con danno terminale d'organo sulla base del riscontro di anche uno solo dei seguenti sintomi clinici :***

- Ipertensione severa (sistolica > 160 e diastolica >110 mmHg a riposo

- Danno renale (oliguria <500ml/h, creatininemia elevata, o proteinuria severa ≤5 g/24h
- Convulsioni (Eclampsia)
- Altri sintomi neurologici (cefalea, modificazioni visive, alterazioni dello stato mentale ecc.)
- Dolore epigastrico o del quadrante superiore dx (fegato)
- HELLP sindrome o ciascuno dei suoi determinanti
- Ritardo di crescita intrauterina o oligodramnios

Il trattamento della paziente preeclamptica comprende un'adeguata sorveglianza fetale, una terapia anti ipertensiva e anticonvulsiva materna, il mantenimento della perfusione utero placentare e la somministrazione di un'adeguata analgesia per il travaglio o di una sicura anestesia per i parti operativi.

## PROT. 1

### **PROTOCOLLO OPERATIVO IN CASO DI PZ PREECLAMPTICA STABILE**

- *Valutazione delle condizioni generali della pz*
- *Monitorizzazione dei parametri vitali FC, PA, sat. O2, FR*
- *Rilevazione BCF*
- *ECG*
- *Reperire accesso venoso con esecuzione prelievo ematico*
- *Eventuale somministrazione di terapia antiipertensiva e anticonvulsiva*
- *Controlli a distanza regolare dei parametri vitali in particolare della PA*
- *Assistere la pz e soddisfarla in tutti i suoi bisogni fisici e psichici*

Nell' eventualità che la pz giunga in pronto soccorso o che la patologia diventa instabile ossia la crisi ipertensiva non risponda a terapia e la sintomatologia della pz si aggrava al fine di evitare il rischio di incorrere in una crisi eclamptica e aumentare la probabilità di morte e/o fetale materna il trattamento terapeutico d'elezione è l'espletamento del parto

## PROT. 2

### **PROTOCOLLO OPERATIVO IN CASO DI PZ CON CRISI PREECLAMPTICA**

- *Valutazione delle condizioni generali della pz*
- *Monitorizzazione dei parametri vitali FC, PA, sat. O2, FR*
- *Rilevazione BCF*
- *ECG*
- *Reperire accesso venoso con esecuzione prelievo ematico*
- *Eventuale somministrazione di terapia antiipertensiva e anticonvulsiva*
- *Assistere la pz e soddisfarla in tutti i suoi bisogni fisici e psichici*
- *Comunicare con i parenti della pz informandoli sullo stato di salute della suddetta*
- *Inviare la pz in sala parto per l'espletamento del parto*

**Appendice:** Allegato 3 – FLOWCHART DIAGNOSTICA

**Box 1 :**

**SUCCESSIONE DELLE AZIONI IN CASO DI ATTACCO ECLAMPTICO**

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

**Box 2 : Profilassi con magnesio**

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

**Box 3 : Terapia antipertensiva**

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

**Box 4 : Modalità del parto dopo eclampsia**

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

**Parto Vaginale se :**

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

**Parto Cesareo se :**

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

**Box 5 : "ECLAMPسيا BOX"**

- MgSO<sub>4</sub> fiale 2gr in 10ml (10 fiale)
- Labetalolo fiale 100mg in 20ml (5mg/ml) (2 fiale)
- Nifedipina cp 10mg
- Idralazina fiale e.v.
- Diazepam fiale 10mg e.v./i.m. (1-2fl)
- Calcio Gluconato fiale da 1gr in 10ml (2fl)
- N.5 Soluzione fisiologica 100ml
- N.2 Soluzione fisiologica 500ml
- Set siringhe 10/20ml
- N.2 cannule di Guedel
- Ambu con mascherina
- Aspiratori orali monouso
- Laccio emostatico
- Garze
- Copia flow-chart eclampsia

# **PROCEDURA OPERATIVA**

## **MANAGEMENT**

### **PRE-ECLAMPSIA/ECLAMPSIA**

*Il gruppo di lavoro è costituito da:*

**Medici Ostetrici:** *Barone Giuseppe, Bilotti Andrea, Burza Antonello, Carbone Francesco, Cerenzia Giulia, Filice Vincenzo, Forte Attilio, Garofalo Massimo, Ligato Antonio, Marzullo Rossella, Mazzuca Amalia, Milito Maria Gabriella, Petramala Alessandro, Petrelli Antonio, Romano Maria Patrizia, Scorza Eugenio, Sicilia Clemente, Tocci Margherita, Valentino Giulio*

**Ostetriche:** *Caloiero Katia, Campana Giulia, Caruso Annapaola, De Bonis Gemma, Domanico Rita, Madeo Annamaria, Mazzulla Rosanna, Miranda Sara, Parise Patrizia, Perri Nella, Pignataro Cinzia, Pisani Annamaria, Sammarro Rosellina, Scaglione Laura, Segreto Milva, Tomasi Alessia, Rechichi Silvia.*

**Oss:** *De Bonis Laura, Gaudio Salvatore, Guzzo Antonio, Cicerelli Antonella, Goglia Marilena, Motta Palmira, Turco Rosa*

**Medici Anestesisti:** *Tutti gli anestesisti afferenti alla S.S.D.*

**Medici Neonatologi:** *Tutti i neonatologi afferenti all'U.O.C.*

**Cardiologi:** *Tutti i cardiologi afferenti all'U.O.C.*

**Centro Trasfusionale** *Tutti i medici del centro trasfusionale afferenti all'U.O.C.*

*IL PRESENTE DOCUMENTO È STATO ELABORATO PER UNIFORMARE I COMPORTAMENTI DELLE INFERMIERE, DELLE OSTETRICHE E DELLE OSS NEL MANAGEMENT DELLA SINDROME PRE - ECLAMPTICA / ECLAMPTICA.*

#### **RIFERIMENTI NORMATIVI E LEGISLATIVI:**

- Codice Deontologia Medica, 16 dicembre 2006.
- Codice Deontologico Infermieri (1999): rapporti con la persona assistita 4.2, 4.5, 4.6, 4.7, 4.9); rapporti professionali con i colleghi e altri operatori.
- Codice Deontologico Ostetriche approvato dal consiglio nazionale nella seduta del 10/11.03.2000, punto 3 – rapporti con la persona assistita e punto 4 – rapporti con colleghi/e e altri operatori.
- D.M. 24 aprile 2000 – Adozione progetto obiettivo materno-infantile relativo al PSN 1998 – 2000.
- D.L. n° 502 del 30 dicembre 1992 – Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 Legge 23.10.1992 n° 421 e successive modifiche.
- Decreto Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 – definizione dei livelli essenziali di assistenza.

## Introduzione:

Il "Working Group" (National High Blood Pressure Education Program Working Group) ha definito che non si parla più di "ipertensione indotta dalla gravidanza" ma di "ipertensione gestazionale" per descrivere casi con elevata pressione arteriosa dopo le 20 settimane gestazionali senza proteinuria e con pressione che torna nella norma nel post-partum. Per ipertensione si intende una sistolica > 140 e una diastolica > 90mmHg. Circa 1A delle donne con ipertensione svilupperà proteinuria, cioè Preeclampsia.

## PRE ECLAMPSIA

### ***Ipertensione + proteinuria***

Criteri di diagnosi della preeclampsia:

- Pressione > 140/90 mm Hg in gravide dopo la 20 settimana gestazionale con precedente PA normale
- Proteinuria > 0,3 grammi nelle 24 ore. Il valore di 0,3 corrisponde a 1+ nello stick urine

*Possono associarsi:*

- edema
- scotomi
- cefalea
- dolore epigastrico

Esami di laboratorio

Nei casi estremi può esserci la triade laboratoristica patognomonica di HELLP:

- aumento LDH (emolisi);
- aumento AST e ALT (sofferenza epatica)
- diminuzione PTL

## **DIAGNOSI DI PREECLAMPSIA SEVERA**

SE PRESENTI UNO O PIÙ' DEI SEGUENTI CRITERI:

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• PA &gt; 160 mmHg la sistolica<br/>o</li><li>• PA &gt; 110 mmHg la diastolica</li></ul>  | } | in due misurazioni a distanza di 6 ore<br>mentre la pz. è a letto |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Proteinuria &gt; 5 grammi nelle 24 ore<br/>o</li><li>• 3+ nello stick urine</li></ul>   |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• oliguria: &lt; 500 ml/24 ore</li><li>• disturbi visivi (scotomi) o cerebrali (cefalea)</li><li>• edema polmonare o cianosi</li><li>• dolore epigastrico o in ipocondrio destro</li><li>• unzione epatica danneggiata</li><li>• trombocitopenia</li><li>• IUGR</li></ul> | } | in due stick urine a distanza di 4 ore                            |

Ricordare che anche donne con Ipertensione Cronica, se hanno cefalea, scotomi o dolore epigastrico, possono sviluppare Preeclampsia.

L'incidenza esatta della preeclampsia è sconosciuta, ma è probabilmente si aggira intorno al 5-8%.

**Fattori di rischio:**

- prima gravidanza
- gravidanza multipla
- preeclampsia in una gravidanza precedente
- ipertensione cronica
- diabete pregestazionale
- malattie vascolari del tessuto connettivo
- nefropatie
- Sdr. Ac.Antifosfolipidi
- obesità
- età>35 anni
- razza Afro-Americana

Non è chiara la correlazione tra fattori di rischio genetici e ambientali e incidenza di preeclampsia, anche se sembra che esista una base genetica. Donne con Trombofilia potrebbero avere una predisposizione genetica alla preeclampsia.

**Patofisiologia**

L'eziologia della preeclampsia è sconosciuta, sebbene molta letteratura sia focalizzata sul grado di invasione trofoblastica della placenta, precisamente nella preeclampsia sia l'invasione del trofoblasto appare essere incompleta sia la severità della ipertensione potrebbe essere correlata al grado di invasione trofoblastica.

La preeclampsia inoltre potrebbe essere associata con alterazioni significative della risposta immune.

**Modificazioni Vascolari**

L'emoconcentrazione, oltre all'ipertensione, è un'importante modificazione vascolare poiché donne con preeclampsia non possono sviluppare la normale ipervolemia della gravidanza. Queste modificazioni nella reattività vascolare potrebbero essere mediate dalle prostaglandine. L'interazione di vari agenti vasoattivi, quali ad esempio le prostaciline e l'ossido nitrico (potenti vasodilatatori), e il trombossano A2 e le endoteline (potenti vasocostrittori) causano un evento importante dal punto di vista patofisiologico: l'intenso VASOSPASMO.

Il vasospasmo e la conseguente emoconcentrazione sono associati con contrazione dello spazio intravascolare. Poiché la permeabilità capillare e la Pressione oncologica colloidale diminuita sono spesso associate a questa sdr., tentare di espandere lo spazio intravascolare in questa donne con fluidi può comportare un aumento della pressione capillare polmonare fino all'edema polmonare.

**Modificazioni Ematologiche**

Esse possono essere varie, soprattutto se la preeclampsia è SEVERA. La trombocitopenia e l'emolisi possono far parte della HELLP syndrome, sebbene l'eziologia sia sconosciuta.

L'interpretazione dell'ematocrito nella preeclampsia severa dovrebbe considerare che possono presentarsi l'emolisi o l'emoconcentrazione o entrambe, cioè è molto basso se c'è emolisi e alto se c'è emoconcentrazione senza emolisi. L'LDH (lattato deidrogenasi) è presente negli eritrociti, quindi i suoi valori alti sono segno di emolisi.

### **Modificazioni Epatiche**

- AST e ALT aumentate
- iperbilirubinemia, soprattutto se c'è emolisi
- emorragia epatica, di solito si manifesta con ematoma sottocapsulare soprattutto in donne con preeclampsia e dolore in ipocondrio destro
- rottura di fegato, rara

### **Hellp Sindrome ( Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count )**

Compare in donne con preeclampsia severa e con coinvolgimento epatico ed ha un'incidenza del 20% circa; essa a sua volta può portare a distacco di placenta, insufficienza renale, ematoma epatico sottocapsulare, preeclampsia ricorrente, parto pretermine e perfino a morte fetale o materna.

### **Manifestazioni Cerebrali E Neurologiche**

- emorragia intracranica
- cecità temporanea ;
- . cefalea
- scotomi
- iperreflessia

### **Modificazioni Renali**

A causa del vasospasmo:

- oliguria
- necrosi tubulare acuta, che può portare all'insuff. renale

### **Modificazioni Fetali**

- . IUGR
- oligoidramnios
- distacco di placenta

Ciò a causa della riduzione del flusso sanguigno utero-placentare.

### **Considerazioni Cliniche E Raccomandazioni**

Non c'è un test di screening singolo, sicuro per identificare donne a rischio di preeclampsia. L'acido urico è uno dei comuni test ma ha un valore predittivo positivo del 33% e non è provato che sia utile nel predire tale patologia.

Il Doppler delle arterie uterine è stato riportato non essere utile test di screening per gravide a basso rischio di preeclampsia.

**TRATTAMENTO OTTIMALE PER LA PREECLAMPSIA** Bisogna considerare sia i rischi materni che fetali.

- **OSSERVAZIONE CONTINUA** è appropriata per gravide con feto pretermine solo se la donna ha preeclampsia lieve.

**Per il feto** è da dire che nessuno studio ha trovato il miglior test per valutarne il benessere

- CTG settimanale
  - profilo biofisico settimanale
- } sono da fare due volte la settimana se si sospetta un IUGR o un oligoidramnios
- o entrambi
  - valutare i movimenti fetali quotidiani

• ogni 3 settimane ecografia per valutare crescita fetale e liquido amniotico

#### **Per la madre:**

- valutazione frequente per valutare se c'è un peggioramento della preeclampsia
- fare test di laboratorio: - PTL, AST e ALT, Funzione renale e proteinuria delle 24 ore. Se la lesione progredisce gli esami vanno ripetuti ogni 7 giorni.

#### **Management della pre - eclampsia severa:**

Per il trattamento dell'ipertensione severa possono essere somministrati:

- labetalolo, orale o e.v.,
- nifedipina, orale
- idralazina e.v.

#### **Prevenzione e controllo dell'attacco tonico - clonico**

Il Solfato di magnesio dovrebbe essere considerata la terapia di scelta per la prevenzione delle convulsioni tonico - cloniche nelle donne con pre-eclampsia severa, per le quali vi è il rischio di eclampsia.

La somministrazione viene effettuata tramite pompa di infusione, con una dose di carico di 4 g per 5-10 minuti, seguita da infusione 1 g / ora mantenuto per 24 ore. Convulsioni ricorrenti devono essere trattate con un ulteriore bolo di 2 g di solfato di magnesio o con un aumento della velocità di infusione a 1,5 g o 2,0 g / ora.

#### **Programmazione del parto:**

Se la gravidanza è inferiore alle 34 settimane e le condizioni materne lo permettono, si può mantenere un atteggiamento conservativo, tramite la somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale, e dopo 24 ore i vantaggi di una gestione conservativa devono essere rivalutati.

Tale atteggiamento a epoche gestazionali molto precoci può migliorare l'esito perinatale, ma deve essere attentamente conciliato con il benessere materno.

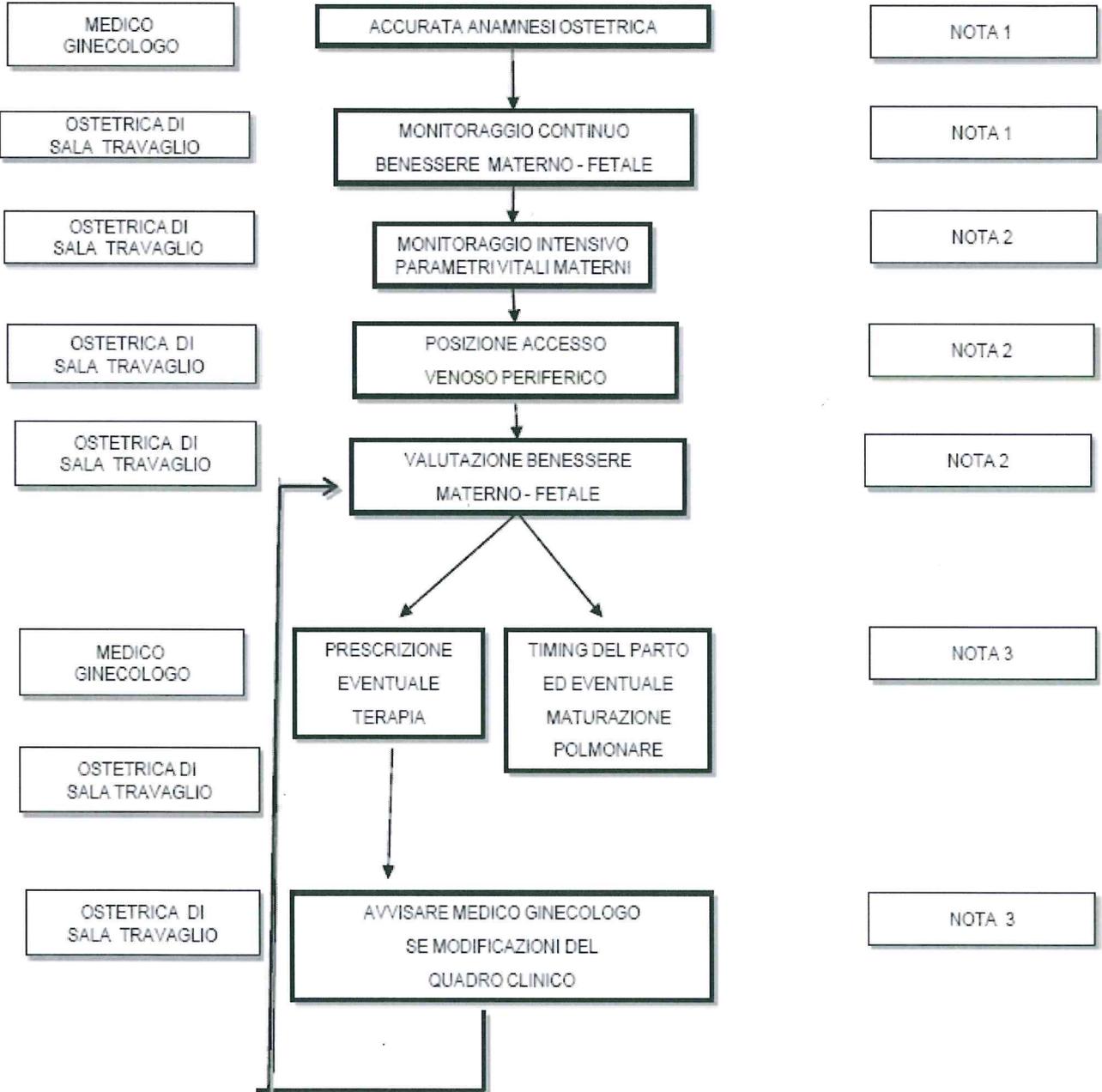
#### **FLOW-CHART DELLE RESPONSABILITÀ'**

**PROCESSO: MANAGEMENT PRE – ECLAMPSIA / ECLAMPSIA**

**RESPONSABILITA'**

**ATTIVITA'**

**RIFERIMENTI DOCUMENTALI  
NOTE**



**FLOW-CHART DELLE RESPONSABILITÀ'**

**NOTA 1 PROCEDURA OPERATIVA: ANAMNESI E VALUTAZIONE DEL BENESSERE FETALE E MATERNO**

<b>TECNICA DI ESECUZIONE</b>	<b>MOTIVAZIONE</b>
<p>1-Accurata anamnesi ostetrica da parte del medico ginecologo, per definire il tipo ipertensione</p> <p>2-Monitoraggio del benessere materno – fetale continuo</p> <p>3-Posizionamento di un accesso venoso periferico</p> <p>4-Esecuzione di esami ematochimici urgenti o emergenti ed esame urine</p> <p>5-Stick urine estemporaneo</p> <p>6-Idratazione</p> <p>7-Monitoraggio della diuresi, con eventuale urometro</p> <p>8-Richiesta di consulenza anestesiológica</p> <p>9-Monitoraggio intensivo dei valori pressori, FC, Sp &gt; O2, ECG</p> <p>10-Tecnica di misurazione della PA: Pz in posizione seduta, a riposo, per almeno 2-3 minuti, con il braccio su un piano all'altezza del cuore</p> <p>11-Utilizzo di uno sfigmomanometro a mercurio (o eventuale monitor) con bracciale di taglia adeguata</p> <p>12-La pressione sistolica corrisponde al primo di due toni consecutivi percepiti durante la discesa della colonnina di mercurio</p> <p>13-La pressione diastolica corrisponde al quinto tono di Kototkoff(scomparsa del tono)</p>	<p>1-Per un'adeguata assistenza alla paziente</p> <p>5-per valutazione immediata della proteinuria presente nelle urine</p> <p>11-per evitare il rischio di sovrastimare il valore della PA nelle pazienti obese</p>
<p>14-Alla prima valutazione misurare la PA su entrambe le braccia</p> <p>15-Somministrazione di eventuale terapia</p> <p>16-Eventuale programmazione del parto</p>	<p>14-se si riscontrano lievi differenze, continuare le misurazioni solo sul braccio</p>

**NOTA 2 : PROCEDURA RILEVAZIONE PRESSIONE ARTERIOSA**

<b>TECNICA DI ESECUZIONE</b>	<b>MOTIVAZIONE</b>
<p>1-Monitoraggio intensivo dei valori pressori, FC, SpO2, ECG</p> <p>2-Tecnica di misurazione della PA: Pz in posizione seduta, a riposo, per almeno 2-3 minuti, con il braccio su un piano all'altezza del cuore</p> <p>3-Utilizzo di uno sfigmomanometro a mercurio (o eventuale monitor) con bracciale di taglia adeguata</p> <p>4-La pressione sistolica corrisponde al primo di due toni consecutivi percepiti durante la discesa della colonnina di mercurio</p> <p>5-La pressione diastolica corrisponde al quinto tono di Korotkoff (scomparsa del suono)</p> <p>6-Alla prima valutazione misurare la PA su entrambe le braccia</p>	<p>5-per evitare il rischio di sovrastimare il valore della PA nelle pazienti obese</p> <p>6-se si riscontrano lievi differenze, continuare le misurazioni solo sul braccio dx</p>

**NOTA 3 : PROCEDURA OPERATIVA TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE E TIMING DEL PARTO**

<b>TECNICA DI ESECUZIONE</b>	<b>MOTIVAZIONE</b>
<p>1-Somministrazione di eventuale terapia</p> <p>2-Eventuale programmazione del parto</p>	<p>1-Per il trattamento dell'ipertensione severa possono essere somministrati:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- labetalolo, orale o e.v.,</li><li>- nifedipina, orale</li><li>- idralazina e.v.</li></ul> <p>Il Solfato di magnesio dovrebbe essere considerata la terapia di scelta per la prevenzione delle convulsioni tonico-cloniche nelle donne con pre-eclampsia severa, per le quali vi è il rischio di eclampsia.</p> <p>La somministrazione viene effettuata tramite pompa di infusione, con una dose di carico di 4 g per 5-10 minuti, seguita da infusione 1 g / ora mantenuto per 24 ore. Convulsioni ricorrenti devono essere trattate con un ulteriore bolo di 2 g di solfato di magnesio o con un aumento della velocità di infusione a 1,5 g o 2,0 g/ora.</p> <p>1. Programmazione del parto: Se la gravidanza è inferiore alle 34 settimane e le condizioni materne lo permettono, si può mantenere un atteggiamento conservativo, tramite la</p>

	<p>somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale, e dopo 24 ore i vantaggi di una gestione conservativa devono essere rivalutati. Tale atteggiamento a epoche gestazionali molto precoci può migliorare l'esito perinatale, ma deve essere attentamente conciliato con il benessere materno.</p>
--	--

#### **Allegati:**

Allegato 1: scheda monitoraggio parametri vitali

#### **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Obstet Gynecol. 2002 Jan;99(1): 159-67

- Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., Ragni n: Ginecologia e Ostetricia. SEU Ed. Roma, 2009
- Guana M., Cappadonna R., DiPaolo A.M., Pellegrini M.G.: La disciplina ostetrica. Teoria, pratica e organizzazione della professione. The McGraw-Hil Ed, Milano 2006.
- Grella PV, Massobrio M.,Pecorelli S., Zichella L: Compendio di Ginecologia e Ostetricia. Monduzzi Ed. Bologna, 2006
- RCOG Eclampsia – Management of severe pre-eclampsia / eclampsia (10A) Mar 2006 Guideline n. 10(A) <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-orp/uploaded-files/GT10aManagementPreeclampsia2006.pdf>
- Begum MR, Begum A, Quadir E. Loading dose versus standard regime of magnesium sulfate in the management of eclampsia; a randomized trial, J Obstet Gynaecol 2002; 28: 154-9.
- Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment women with pre-eclampsia, Cochrane Database SystRev 2000(2): CDOQ1805,
- Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grove D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia: maternal outcomes. BJOG 2000; 107: 1252-7.
- Murphy DJ, Stirrat GM. Mortality and morbidity associated with early onset pre-eclampsia Hypertens Pregnancy 2000; 19:221-31.
- Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrai D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclampsia

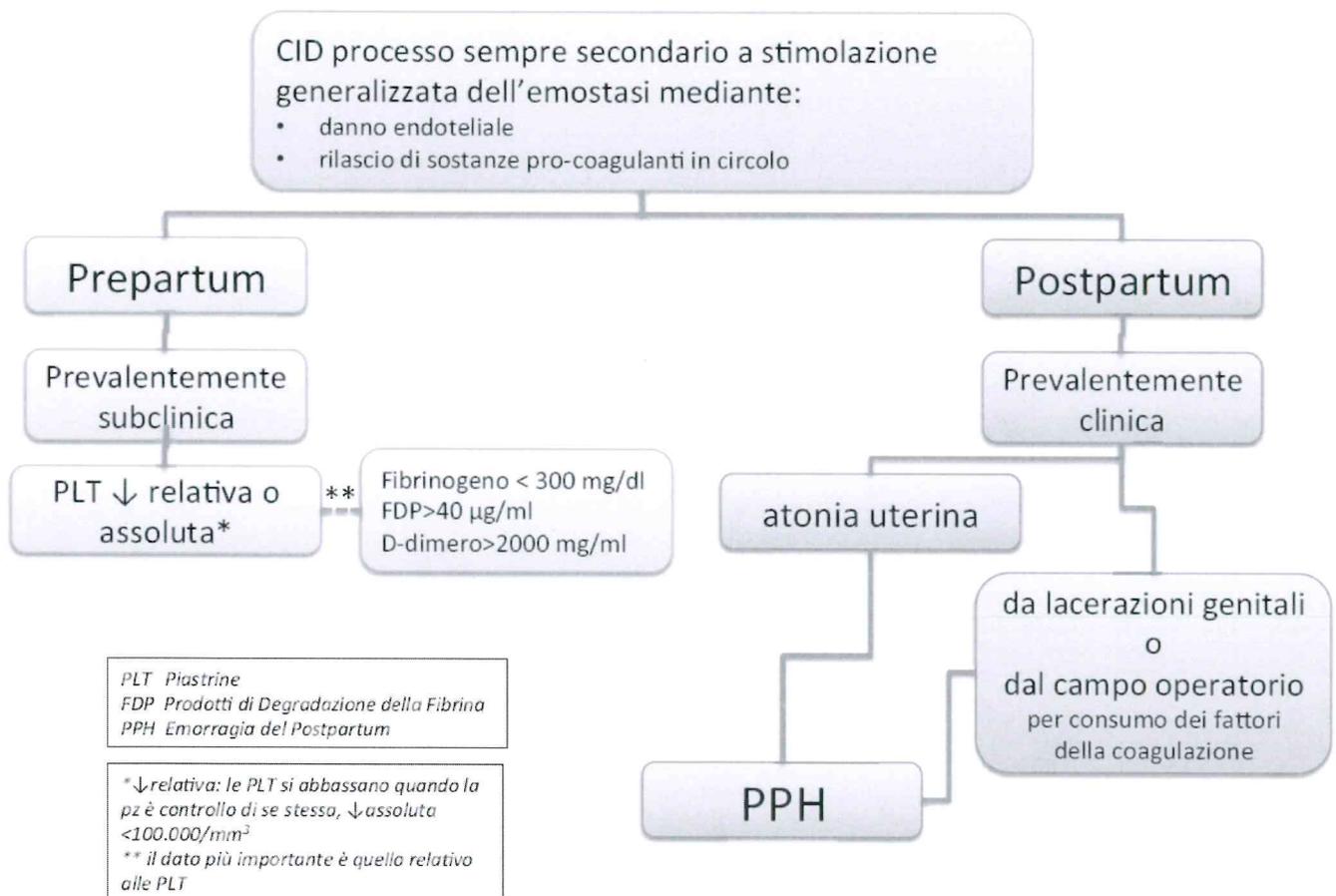
## CID E PREECLAMPSIA

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

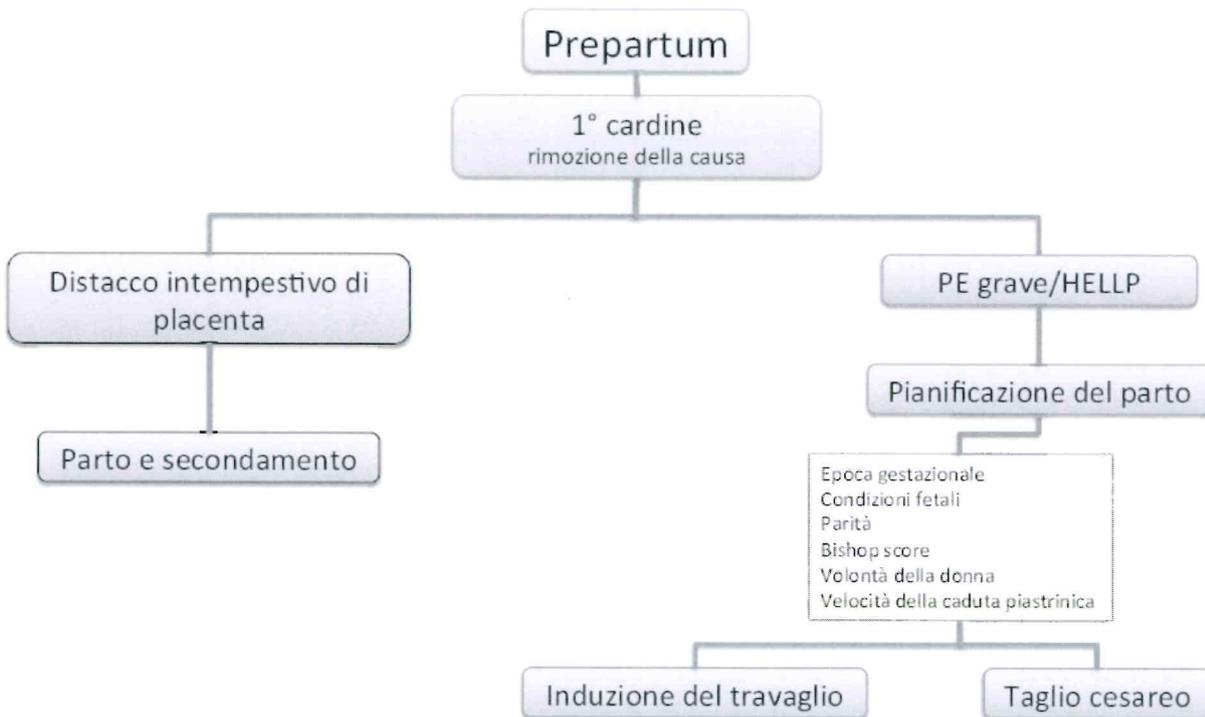
La CID non è mai un processo primitivo, ma sempre secondario a una stimolazione generalizzata dell'emostasi mediante il rilascio di sostanze pro coagulanti nel circolo. Fattori principali d'innescio di questo processo in gravidanza sono il danno endoteliale, l'immissione in circolo di liquido amniotico o di materiale placentare e la presenza in circolo di emazie incompatibili o di prodotti o tossine di origine batterica. Nel caso particolare della sindrome preeclampatica dovremmo distinguere tra forme subcliniche prevalenti nel prepartum e forme cliniche evidenziabili soprattutto nel postpartum.

### Appendice 2 - Allegato 1,2 e 3 - CID E PREECLAMPSIA

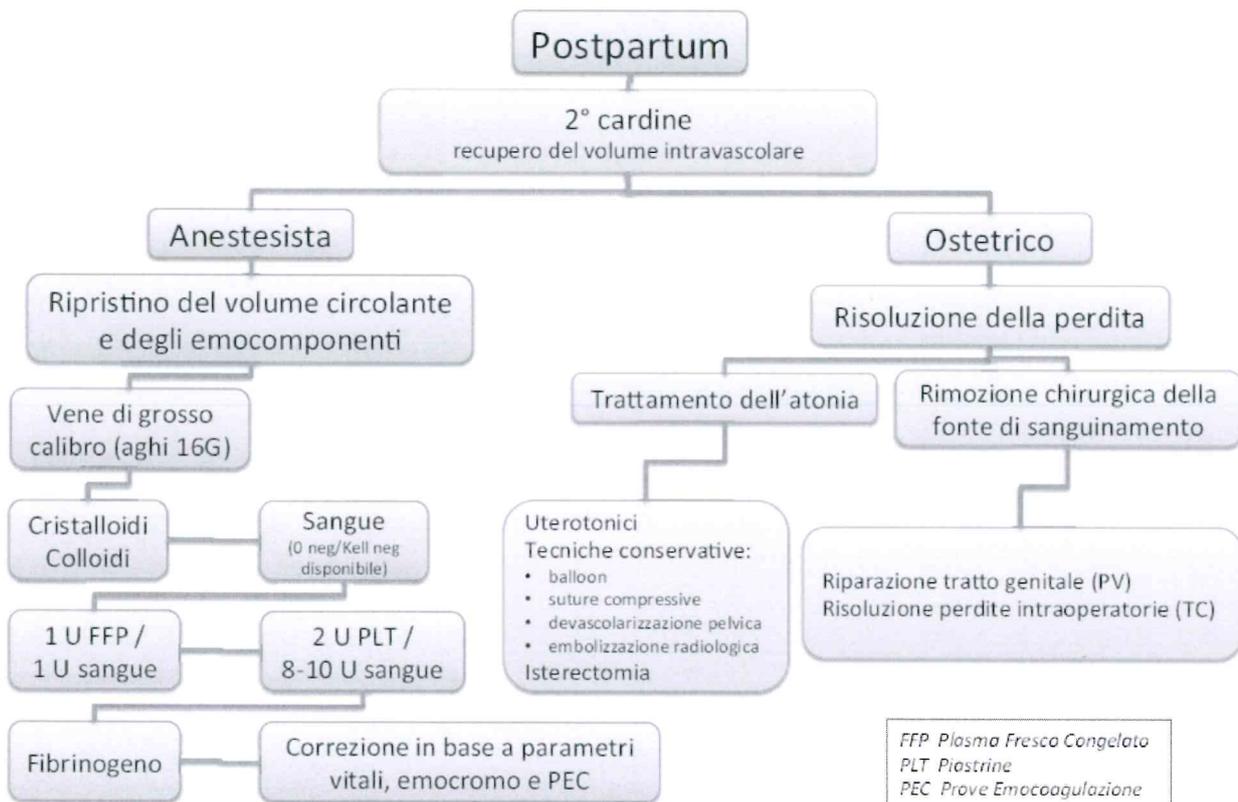
## Criteri Diagnostici della CID nella Preeclampsia



# Trattamento della CID nella Preeclampsia



# Trattamento della CID nella Preeclampsia



## Bibliografia

1. NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183, S1-S21, 2000
2. ACOG Practice Bulletin, Number 33. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol*, 99, 159-167, 2002
3. Turnbull D e coll. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet*, 363, 1104-9, 2004
4. Abalos E e coll. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006 (1)
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 365, 785-99, 2005
6. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev*, 82, 23-8, 2006
7. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 (1)
8. Moutquin JM e coll. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*, 157, 907-19, 1997
9. Livingston JC e coll. Magnesium Sulfate in Women with Mild Preeclampsia: a Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 101, 217-20, 2003
10. ACOG Practice Bulletin, Number 29. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 98, suppl 177-85, 2001
11. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin. Perinatol.* 31;835-52;2004
12. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concept of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*, 287, 3183-5, 2002
13. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006.
14. Magpie Trial Collaboration Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 359(9321), 1877-90, 2002
15. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Guideline n: 10. July 2006.
16. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1,2006.
17. Mortl MG, Schneider MC. Key issues in assessing, managing and treating patients presenting with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2000;9:39-44.
18. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 2006.
19. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel JG et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 112;1358-68;2005.
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102, 181-92, 2003.
21. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 76, 1070-76, 1990.
22. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 818-22, 1994.
23. Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 77, 331-7,1991.
24. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia remote from term. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, 2003.
25. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin.Obstet.Gynecol.* 48;430-440;2005.
26. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM et al. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 169;1096-1101;1993.
27. Amorim MMR, Santas LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 1283-8, 1999.
28. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*, 186:1174-7; 2002.
29. Norwitz ER, et al. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 45:308-29; 2002.
30. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 122:1122-31; 2013.

31. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtrop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2009 Sep 19;374(9694):979-88
32. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, Porath M, Oudijk MA, Bloemenkamp KW, Groot CJ, van Beek E, van Huizen ME, Oosterbaan HP, Willekes C, Wijnen-Duvekot EJ, Franssen MT, Perquin DA, Sporken JM, Woiski MD, Bremer HA, Papatsonis DN, Brons JT, Kaplan M, Nij Bijvanck BW, Mol BW; HYPITAT-II study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT- II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Jul 7;11:50
33. Sibai BM. Induction of labour improves maternal outcomes compared with expectant monitoring in women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia. *Evid Based Med*. 2010 Feb;15(1):11-2
34. NICE Clinical Guideline Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy August 2010.