

**SOCIETA' LOMBARDA DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA**

**RACCOMANDAZIONI DI ASSISTENZA  
IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA**

**2003**

A cura del Gruppo di Studio SLOG:  
M.Lovotti (coordinatore), S.Bottino, T.Frusca, A.Lojacono

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA.....	4
Linee Guida della Società Australiana .....	4
Linee Guida del Gruppo di Studio Americano.....	5
Conclusioni della International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) .....	6
Misurazione della Pressione Arteriosa .....	6
Misurazione della Proteinuria .....	7
Bibliografia .....	7
IPERTENSIONE GESTAZIONALE .....	7
Incidenza .....	8
Evoluzione verso la preeclampsia .....	8
Prognosi materno-fetale.....	8
Inquadramento diagnostico e monitoraggio della gravidanza .....	8
A) Monitoraggio materno-fetale in caso di ricovero .....	9
B) Monitoraggio ambulatoriale durante la gravidanza .....	9
Trattamento Farmacologico .....	9
Timing del parto .....	10
IPERTENSIONE CRONICA IN GRAVIDANZA .....	10
Definizione di Ipertensione Cronica (HCR) .....	10
Incidenza .....	10
Inquadramento Diagnostico.....	10
Valutazione Prognostica .....	11
Monitoraggio Ambulatoriale durante la Gravidanza .....	12
Complicanze dell'Ipertensione Cronica.....	12
Diagnosi di Preeclampsia Sovrapposta .....	13
Terapia Farmacologica Ipotensiva .....	13
Farmaci usati nel trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza .....	14
Timing del Parto .....	14
Bibliografia .....	14
PREECLAMPSIA: DIAGNOSI E GESTIONE CLINICA.....	15
Definizione .....	15
Diagnosi di Preeclampsia Grave .....	15
Incidenza .....	16
Fattori di Rischio .....	16
Conduzione Clinica .....	16
Monitoraggio Materno Fetale in caso di Ricovero .....	16
Trattamento .....	17
Preeclampsia non grave .....	17
Preeclampsia grave.....	17
Timing del Parto .....	18
Conduzione Clinica Post Parto.....	19
Bibliografia .....	19
L'ECLAMPSIA E LA SUA PREVENZIONE.....	20
Definizione .....	20
Incidenza .....	20
Insorgenza .....	20
Storia Naturale .....	20
La Prevenzione della Eclampsia.....	21

La profilassi con solfato di magnesio .....	21
Il Magpie Trial .....	22
Regimi Raccomandati per Trattare le Convulsioni .....	23
Profilassi Convulsioni con CON MgSO4 (Schema raccomandato) .....	23
Monitoraggio (controllo orario) .....	23
Segni Clinici associati ad aumentati livelli di Magnesemia.....	24
Gestione dell'Attacco Eclamptico .....	24
Gestire l'Emergenza .....	24
Controllo Convulsioni e Prevenzione loro Ricorrenza.....	24
Correzione ipossiemia e acidemia .....	24
Terapia antipertensiva e gestione fluidi .....	25
Programmare il parto .....	25
Indagini da eseguire .....	25
Schema trattamento rapido antipertensivo .....	25
Bibliografia .....	26
SUPPORTO FARMACOLOGICO NELLA PROFILASSI DELLA PREECLAMPSIA: MA C'È EVIDENCE-BASED MEDICINE? .....	26
Introduzione .....	26
Terapie farmacologiche proposte nella prevenzione della preeclampsia: .....	28
1. La lunga storia dell'aspirina, ovvero `non buttare il bambino con l'acqua sporca' ..	28
2. Acidi grassi polinsaturi.....	30
3. Vitamine come agenti antiossidanti .....	31
4. Calcio.....	31
Conclusioni .....	32
Bibliografia .....	32

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

Liberamente adattato da: Editorial from ISSHP : "The classification and diagnosis of Hypertensive Disorders of Pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)". Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin J. Hypertension in Pregnancy , 20(1), ix-xiv, 2001 (col permesso dell'editore)

**Premessa:** la letteratura che riguarda la classificazione e la diagnosi dei disordini ipertensivi in gravidanza è stata e rimane fonte di confusione per clinici e ricercatori... La mancanza di consenso sulla terminologia da usare e sul modo di far diagnosi e di identificare i diversi tipi di ipertensione è motivo delle controversie su diversi aspetti di questa patologia (prognosi, gestione clinica valutazione degli esiti). Consapevole di questi problemi il Direttivo della ISSHP ha istituito nel Ottobre 1998 un comitato che affrontasse questo argomento...Il primo compito di questo comitato è stato quello di porsi come referente di due gruppi di lavoro, uno australiano (Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy o ASSHP) ed uno americano (National High Blood Pressure Education Program o NHBPEP) , appositamente istituiti per affrontare il problema della diagnosi e della classificazione...

### LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ AUSTRALIANA

(Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) (ASSHP)

#### **Definizione di ipertensione:**

pressione **sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o diastolica  $\geq 90$  mmHg (5°tono)**

**Classificazione:** si riconoscono 4 tipologie di ipertensione in gravidanza: l'ipertensione gestazionale, la preeclampsia, l'ipertensione cronica (essenziale o secondaria), la preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica.

- 1) **Ipertensione gestazionale:** semplice ipertensione comparsa dopo la 20°settimana.
- 2) **Preeclampsia:** i criteri per la diagnosi clinica sono:
  - a) Ipertensione *comparsa "ex novo" dopo la 20°settimana, insieme ad uno o più dei seguenti segni o sintomi:*
    - Proteinuria ( $\geq 300$  mg/die o il rapporto proteinuria/creatinina  $\geq 30$ mg/mmol)
    - Insufficienza renale (*creatininemia  $\geq 1.5$  mg/dl oppure oliguria*)
    - Insufficienza epatica (*aumento delle transaminasi associato o meno a dolore epigastico o al quadrante superiore destro*)
    - Segni neurologici: *convulsioni (eclampsia), iperreflessia con clonie, cefalea grave con iperreflessia, persistenti disturbi visivi (scotomi).*
    - Alterazioni ematiche: *piastrinopenia, coagulazione intravasale disseminata, emolisi*
    - Iposviluppo fetale

*N.B.: la pressione deve ritornare normale entro 3 mesi dal parto.  
la presenza degli edemi non è più da considerarsi un criterio di diagnosi*

Nel fare queste raccomandazione, l'ASSHP ha riconosciuto che la preeclampsia comporta l'interessamento di più sistemi, inserendo questo concetto nella diagnosi. La società comunque suggerisce una più ristretta "definizione di preeclampsia" a scopo di ricerca, la cui diagnosi è basata solo sulla presenza di ipertensione dopo la 20 settimana associata a proteinuria.

- 3) **Ipertensione cronica:** ipertensione insorta prima della gravidanza o riscontrata nella prima metà della stessa. Viene considerata essenziale se non vengono identificate delle cause note per provocare ipertensione.
- 4) **Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica:** sviluppo di preeclampsia dopo la 20 settimana in una donna già affetta da ipertensione cronica.

### **LINEE GUIDA DEL GRUPPO DI STUDIO AMERICANO**

#### **(National High Blood Pressure Education Program) (NHBPEP)**

La *definizione di ipertensione* è la stessa del gruppo di studio Australiano.

La *classificazione* presenta le stesse 4 categorie: preeclampsia, ipertensione cronica, preeclampsia sovrainposta ad ipertensione cronica, ipertensione gestazionale.

1. **Ipertensione gestazionale:** ipertensione riscontrata per la prima volta dopo la 20° settimana e che si normalizza dopo il parto.
2. **Preeclampsia:** ipertensione comparsa "ex novo" dopo la 20° settimana di gravidanza con associata proteinuria, superiore o uguale a 300 mg/24 ore. Questo valore spesso corrisponde ai 30 mg/dl (1+) su campione singolo; viene comunque sempre consigliato il dosaggio sulle 24 ore.

*Nonostante ipertensione e proteinuria siano gli elementi cardine della diagnosi, viene suggerito che "in assenza di proteinuria, la preeclampsia sia altamente sospettata quando sono presenti: cefalea, disturbi visivi, dolori addominali o alterazione degli esami ematici come l'abbassamento delle piastrine o l'aumento degli enzimi epatici". Questa postilla avvicina la definizione NHBPEP a quella ASSHP. Entrambe le società scientifiche non riconoscono più come ipertensione l'aumento dei valori della pressione sistolica e diastolica di almeno 30 mmHg e 15 mmHg rispettivamente, ma con valori assoluti inferiori a 140/90 mmHg...*

3. **Ipertensione cronica:** ipertensione riscontrata prima della 20° settimana di gravidanza. Anche una ipertensione gestazionale che non si risolve dopo il parto, anche se non viene specificato per quanto tempo dopo il parto debba mantenersi, dovrà essere riclassificata come cronica. Questa classificazione non fa distinzione fra forma essenziale e secondaria.
4. **Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica:** comparsa "ex novo" di proteinuria dopo la 20° settimana. Anche un improvviso aumento dei valori di pressione, la comparsa di piastrinopenia, l'elevazione delle transaminasi e, nelle donne che presentavano la proteinuria all'inizio della gravidanza, un improvviso aumento della proteinuria, fanno porre il sospetto di preeclampsia sovrainposta, sebbene nessuna di queste alterazioni venga quantificata.

## CONCLUSIONI DELLA INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF HYPERTENSION IN PREGNANCY (ISSHP)

C'è realmente una sola basilare differenza nelle due classificazioni: la definizione di preeclampsia, che è più estesa ad una serie di segni clinici nella classificazione australiana, più ristretta al solo riscontro di elevazione della pressione e presenza di proteinuria nella classificazione americana.

**L'ISSHP consiglia di aderire ai criteri americani della NHBPEP**, nella attesa di ulteriori studi in grado di dimostrare che i più ampi criteri Australiani possano a pieno titolo essere adottati come momenti diagnostici, e quindi che la loro presenza abbia realmente un peso nel condizionare gli esiti materni, fetali e neonatali...

In conclusione l'ISSHP attualmente raccomanda:

1. Un corretto modo di misurare la pressione arteriosa.
2. Metodi adeguati per diagnosticare la presenza di proteine nelle urine.
3. La seguente classificazione dei disordini ipertensivi :
  - Pre-eclampsia- eclampsia
  - Ipertensione gestazionale
  - Ipertensione cronica (essenziale o secondaria)
  - Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica
4. L'uso della seguente definizione di pre-eclampsia:
  - nuova comparsa di ipertensione dopo la 20° settimana di gravidanza, che ritorna normale dopo il parto **associata alla**
  - presenza adeguatamente dimostrata di proteine nelle urine

### ***Misurazione della Pressione Arteriosa***

1. Gravida in posizione seduta a riposo per almeno 2-3 minuti, con braccio appoggiato su un piano all'altezza del cuore.
2. Uso di bracciale di taglia adeguata : quella standard se il braccio ha una circonferenza di 33 cm o meno; il bracciale deve circondare almeno l'80% del braccio.
3. Insufflare il bracciale palpando il polso radiale fino a 20mmHg oltre il livello di scomparsa del polso.
4. Il bracciale deve essere sgonfiato lentamente , circa 2mmHg al secondo od ogni battito cardiaco.
5. "Dovrebbe essere usato un manometro a mercurio": attualmente è prematuro esprimere alcuna raccomandazione sull'uso dei dispositivi automatici di misurazione.
6. La pressione sistolica corrisponde al primo di due consecutivi toni percepiti durante la discesa , e la pressione diastolica al 5° tono di Korotkoff (scomparsa del suono): segnalare il 4°tono (cambio di tono) solo quando la 5°fase è assente
7. Misurare la pressione alla prima visita inizialmente su tutte due le braccia, per poi continuare, se si riscontrano solo lievi differenze, la misurazione solo sul braccio destro. Se le differenze sono cospicue, è utile approfondire le indagini.

### **Misurazione della Proteinuria**

1. L'analisi del campione singolo di urine deve essere considerato solo una guida per ulteriori test, dal momento che è gravata da numerosi falsi negativi e positivi; col solo stick sulle urine disponibile, 1+ (30mg/dl) è spesso, ma non sempre, associato a valori di proteinuria  $\geq 300$ mg/die.
2. È sicuro che la quantità di proteine nelle urine è patologica quando è  $\geq 300$  mg (0,3 g) nelle urine raccolte nelle 24 ore.
3. Il rapporto preteinuria/creatinina  $\geq 30$  mg nel campione isolato è un'altra alternativa superiore allo stick e comparabile alla raccolta nelle 24 ore.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Chapple L, Poulton L, Halligan A, Shennan AH . Lack of Consistency in Research Papers over the Definition of Pre-eclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999, 106, 938-985n
2. Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al. The Detection, Investigation, and Management of Hypertension in Pregnancy. Aust. NZ J. Obstet. Gynecol. 2000, 40, 133-155.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000, 183, S1-S22.
4. Davey DA, MacGillivray I . The Classification and Definition of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998, 158, 892-898
5. World Health Organisation Group. The Hypertensive Disorders of Pregnancy. Technical Report Series No. 758. WHO Geneva, 1987
6. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, Evaluation and Classifications of Hypertensive Disorders in Pregnancy. Can. Med. Assoc. J. 1997, 157, 715-725
7. Brown MA, Buddle ML. What's in a Name? Problems with the classification of Hypertension in Pregnancy. J. Hypertens. 1997, 15, 1049-1054
8. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved Methods of Assessing Proteinuria in Hypertensive Pregnancy . Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997, 104, 1159-1164

## **IPERTENSIONE GESTAZIONALE**

**DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE GESTAZIONALE** ("National Institute of Health Blood Pressure Education Program" Am J Obstet Gynecol 2000)

Innalzamento della pressione arteriosa sanguigna, in assenza di proteinuria significativa e senza altro danno d'organo, che si instaura dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza e che si risolve entro tre mesi dal parto, in una donna precedentemente normotesa.

Un'ipertensione arteriosa in gravidanza viene definita come il riscontro di valori di pressione diastolica (PAD)  $\geq 90$  mm/Hg e di sistolica (PAS)  $\geq 140$  mm/Hg, confermati in due misurazioni successive a distanza di tempo.

L'ipertensione viene definita grave in presenza di valori di PAD  $\geq 110$  mm/Hg e/o PAS  $\geq 160$  mm/Hg

Il termine ipertensione gestazionale si riferisce quindi esclusivamente all'ipertensione indotta dalla gravidanza ma non complicata da proteinuria o da segni clinici e di laboratorio tipici della preeclampsia e/o della HELLP.

### ***Incidenza***

L'ipertensione gestazionale complica circa il 4% di tutte le gravidanze e il 15% delle gravidanze gemellari nelle popolazioni occidentali.

### ***Evoluzione verso la preeclampsia***

Si è calcolato che la probabilità che l'ipertensione gestazionale evolva verso la preeclampsia sia del 15-25% globalmente e che ciò accada con ancora maggiore frequenza (45-50%) se l'ipertensione compare entro la 34<sup>a</sup> settimana di gestazione.

La progressione verso una forma preeclamptica comporta varie complicanze:

- un'anticipazione dell'espletamento del parto
- un tasso di mortalità perinatale maggiore
- una percentuale aumentata di ritardi di crescita fetali in utero

Purtroppo non ci sono fattori e dati sicuri che ci permettono di prevedere il rischio dell'evoluzione verso la preeclampsia.

### ***Prognosi materno-fetale***

Il possibile sviluppo di complicanze materno-fetali nelle pazienti con ipertensione gestazionale è direttamente connesso con alcuni fattori:

- 1) gravità del quadro ipertensivo: recenti studi dimostrano infatti come l'ipertensione gestazionale severa comporti un esito perinatale addirittura peggiore di quello di pazienti con preeclampsia moderata in termini di prematurità e basso peso alla nascita
- 2) anomalie nel processo di placentazione individuate tramite l'analisi Doppler-velocimetrica del distretto utero-placentare.

Sembra quindi che sia la gravità dello stato ipertensivo che la presenza di indicatori di placentazione anomala, quali la velocimetria delle uterine indicativa di aumentate resistenze, siano associati ad una peggiore prognosi materno-fetale.

### **INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA**

Un ricovero per inquadramento di 24/48 h può essere necessario nei casi in cui sia necessario giungere ad una diagnosi e in particolare escludere una preeclampsia; altri casi per i quali ricorrere al ricovero ospedaliero sono:

- ipertensione refrattaria ai trattamenti antiipertensivi (PAD  $\geq 110$  mmHg)
- insorgenza di una preeclampsia sovrapposta
- identificazione di quadri evolutivi verso l'IUGR

Pertanto, salvo il sussistere delle suddette condizioni, ogni paziente con ipertensione gestazionale può essere gestita in regime alternativo al ricovero, sia esso domiciliare, ambulatoriale o di D.H.

### **A) Monitoraggio materno-fetale in caso di ricovero**

Monitoraggio Materno:

- valutazione quotidiana di peso  
proteïnuria  
diuresi
- valutazione PA ogni 4-6 ore
- esami ematochimici emocromo-azotemia-creatininemia-transaminasi-PT- PTT-  
fibrinogeno-D-dimero
- -es. urine-proteïnuria delle 24 h

Monitoraggio Fetale:

- valutazione dei MAF
- NST/die
- profilo biofisico settimanale, complessivo di analisi Doppler

### **B) Monitoraggio ambulatoriale durante la gravidanza**

Il monitoraggio materno-fetale è finalizzato ad individuare donne a rischio di sviluppare SGA/IUGR ed evoluzione verso una preeclampsia. Pertanto vanno programmati controlli ambulatoriali almeno ogni 2 settimane con controllo della uricemia, emocromo e proteïnuria: la paziente deve inoltre eseguire un attento monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa che preveda controlli almeno 3 volte alla settimana, associato in casi selezionati al controllo della proteïnuria mediante multistick.

Nelle pazienti con ipertensione gestazionale la valutazione della Dopplervelocimetria delle arterie uterine consente inoltre di individuare il sottogruppo di pazienti gravate da elevata incidenza di complicanze: preeclampsia, aggravamento del quadro ipertensivo, IUGR.

## **TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza è finalizzato al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- preservare la sicurezza della madre
- ottenere la nascita di un neonato vivo che non necessiti di prolungate cure intensive
- prevenire l'evoluzione delle sindromi ipertensive verso forme più gravi

Nelle donne gravide con ipertensione gestazionale lieve o moderata, l'opportunità di instaurare una terapia farmacologica è molto controversa, dal momento che sembra ormai dimostrato che una pressione arteriosa diastolica fino a 110 mmHg non comporti un aumentato rischio per la madre o per il feto. La maggior parte dei protocolli proposti in letteratura indicano quindi la necessità di trattare solo le pazienti affette da ipertensione gestazionale grave (PAS  $\geq$ 160 mm Hg e/o PAD  $\geq$ 110 mm Hg). Esistono tuttavia evidenze

che, nel caso di forme lievi-moderate di ipertensione, la terapia ipotensiva possa diminuire il rischio di un'evoluzione verso la forma grave di ipertensione riducendo, di conseguenza, il ricorso alla ospedalizzazione della paziente. D'altro canto, malgrado l'impatto clinicamente importante delle forme di ipertensione severa, un loro contenimento non si associa ad una riduzione nel numero di parti pretermine e di tagli cesarei.

Numerosi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza ma nel confronto tra un farmaco e l'altro non risulta con chiara evidenza che un agente sia migliore di un altro nel controllare i valori pressori.

### **TIMING DEL PARTO**

Una gravida con ipertensione gestazionale non complicata può partorire a termine per via vaginale.

Non ci sono evidenze in letteratura sull'opportunità di un espletamento anticipato del parto, fatti salvi i casi in cui si verificano le seguenti condizioni:

- aggravamento del quadro ipertensivo e/o non risposta alla terapia farmacologica
- IUGR e/o sofferenza fetale

D'altro canto non sembra opportuno procrastinare il parto oltre la 40<sup>o</sup> settimana di gestazione.

## **IPERTENSIONE CRONICA IN GRAVIDANZA**

### **DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE CRONICA (HCR)**

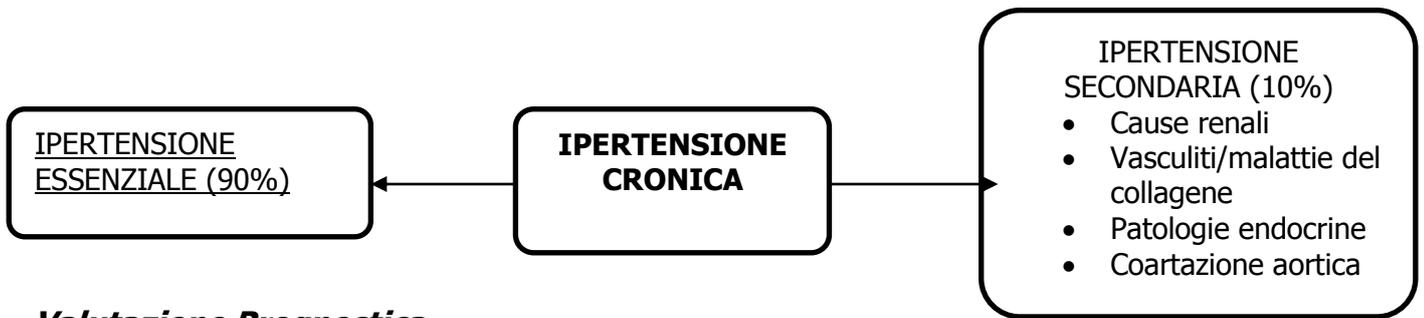
Ipertensione (PA $\geq$ 140/90 mm Hg in almeno due misurazioni successive a distanza di tempo) precedente la gravidanza o riscontrata prima della 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza in assenza di patologia del trofoblasto. Oppure ipertensione diagnosticata per la prima volta dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza e che persiste oltre 12 settimane dopo il parto. La pressione arteriosa diminuisce durante il primo trimestre e la prima parte del secondo trimestre sia nelle donne normotese che in quelle ipertese, così una donna con HCR che viene valutata per la prima volta tra 16 e 20 settimana spesso ha una PA normale. Durante il terzo trimestre invece la pressione arteriosa ritorna ai valori precedenti rendendo difficile la diagnosi differenziale tra ipertensione cronica ed ipertensione indotta dalla gravidanza. Per questo in casistiche ben selezionate la diagnosi definitiva si ha solo con un attento follow up dopo il parto. La diagnosi è invece semplice nelle pazienti che assumono terapia antiipertensiva prima del concepimento.

### **INCIDENZA**

L'ipertensione cronica interessa fino al 5% delle gravidanze, è più frequente nella razza nera e la sua prevalenza aumenta all'aumentare dell'età materna (0.6%-2% tra 18 e 29 anni e 4.6%-22.6% tra 30 e 39 anni).

### **INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

Scopo dell'inquadramento diagnostico è identificare l'eziologia dell'ipertensione e valutare la prognosi ai fini della gravidanza.



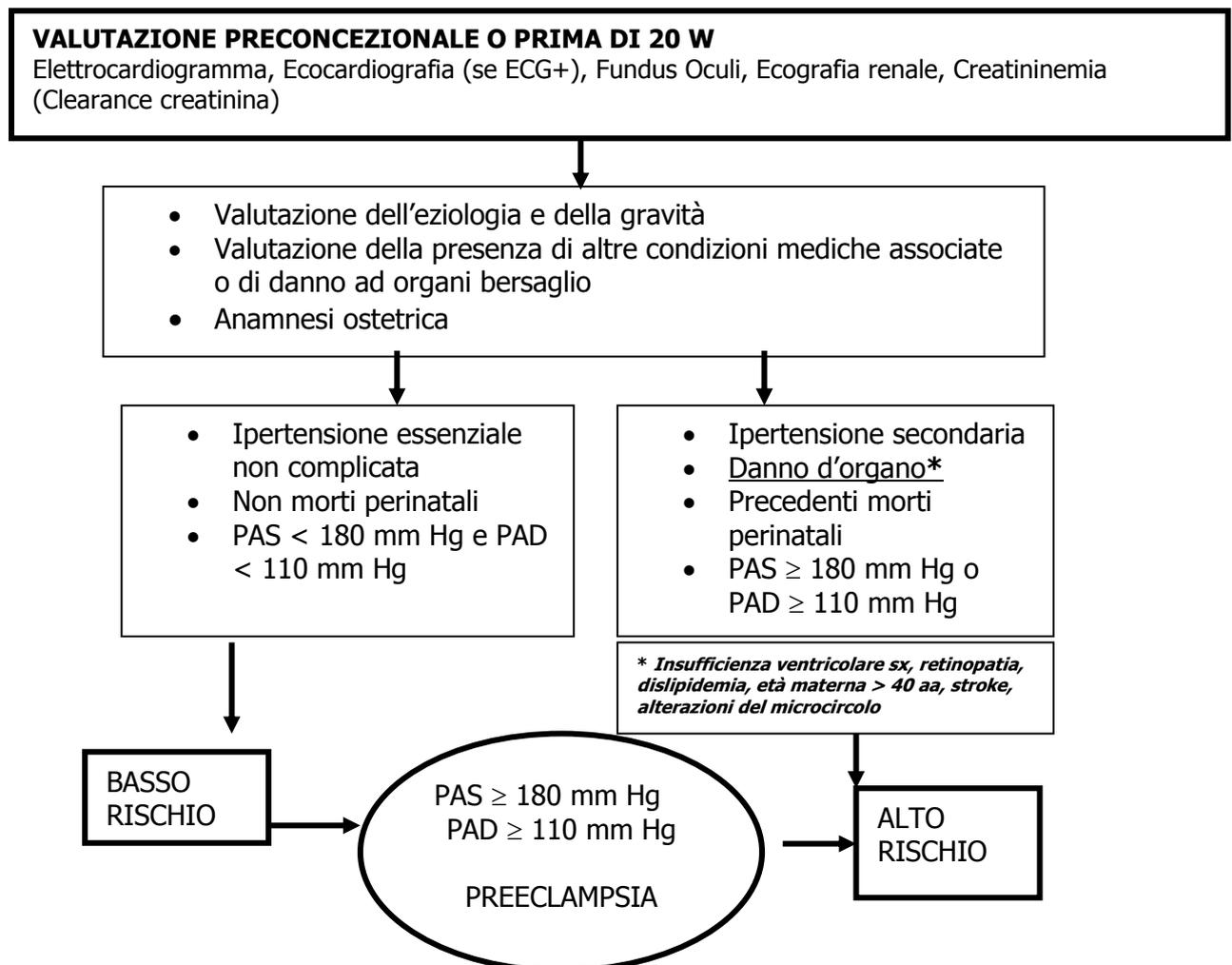
### Valutazione Prognostica

Ideale una valutazione **preconcezionale/ nel I trimestre di gravidanza**: donne che hanno avuto ipertensione per molti anni hanno maggiori probabilità di avere cardiomegalia, cardiopatia ischemica, retinopatia e danno renale.

Donne con ipertrofia del ventricolo sx secondaria all'ipertensione possono sviluppare scompenso cardiaco nel corso della gravidanza.

Donne con patologie renali significative (creatininemia >1.4 mg/dl) possono andare incontro ad un deterioramento della funzione renale nel prosieguo della gravidanza

A seconda dei valori di pressione sistolica e diastolica riscontrati l'ipertensione cronica in gravidanza può essere classificata come **Lieve** (PAS ≥ 140 mm Hg e PAD ≥ 90 mm Hg) o **Grave** (PAS ≥ 180 mm Hg e PAD ≥ 110 mm Hg).



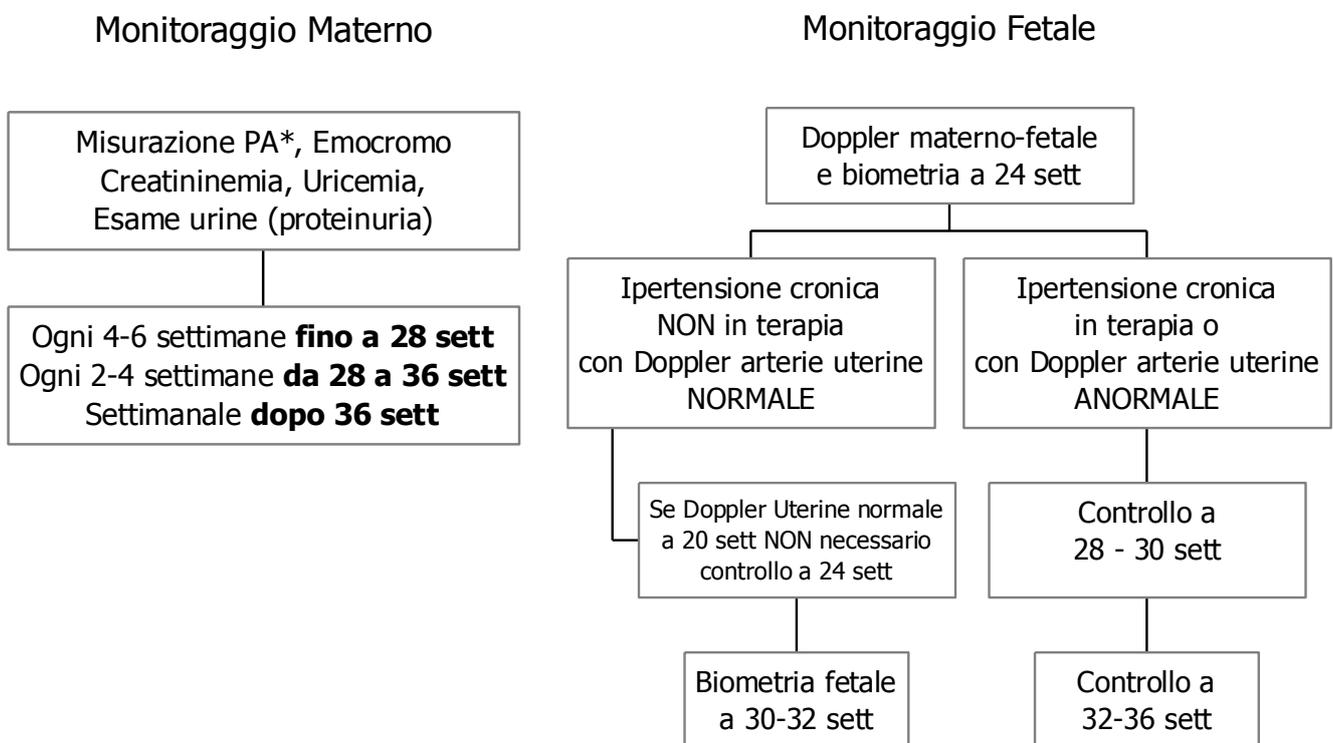
## Monitoraggio Ambulatoriale durante la Gravidanza

Il monitoraggio materno fetale è finalizzato ad individuare donne a rischio di sviluppare SGA/IUGR e preeclampsia sovrapposta.

Un aumentato numero di controlli durante il terzo trimestre di gravidanza facilita la diagnosi precoce di preeclampsia

Donne con ipertensione cronica e **Doppler delle arterie uterine alterato** costituiscono un sottogruppo di pazienti in cui si riscontra un' **elevata incidenza di complicanze** (sovrapposizione preeclamptica, aggravamento dell'ipertensione, IUGR).

Per quanto riguarda il monitoraggio fetale viene data molta importanza alla valutazione del Doppler materno-fetale ed alla valutazione del liquido amniotico in associazione all'NST (di grande rilevanza soprattutto in caso di profilo biofisico fetale anormale o di Doppler ombelicale anormale).



\*grande importanza del controllo quotidiano domiciliare della PA

Pertanto si ritiene opportuno il **RICOVERO** in caso di:

- sovrapporsi di PREECLAMPSIA
- comparsa di IUGR e/o ANOMALIE del DOPPLER OMBELICALE
- AGGRAVAMENTO significativo dell'ipertensione non controllato dalla terapia

### COMPLICANZE DELL'IPERTENSIONE CRONICA

La gravidanza complicata da ipertensione cronica è a maggior rischio di sviluppare preeclampsia e distacco di placenta che si associano ad una maggiore incidenza di esiti materno-fetali sfavorevoli, e sono più frequenti in caso di ipertensione severa e di pazienti ad alto rischio.

Le pazienti ad alto rischio possono sviluppare più facilmente **COMPLICANZE MATERNE**:

- Edema polmonare
- Encefalopatia ipertensiva
- Retinopatia
- Emorragia cerebrale
- Insufficienza renale acuta

Nelle donne con ipertensione cronica si riscontra anche una maggiore incidenza di complicanze feto-neonatali:

- Aumento mortalità (2-4 volte rispetto alla pop.generale) e morbidità perinatale.
- Aumento parto pretermine (62%-70% in donne con HCR severa nel I trimestre di gravidanza).
- Aumento SGA (31%-40% in donne con HCR severa nel I trimestre di gravidanza).

Più del 50% delle donne con HCR grave nel primo trimestre di gravidanza sviluppa preeclampsia sovrapposta: tra queste pazienti la mortalità e la morbidità perinatali sono significativamente aumentate.

### **DIAGNOSI DI PREECLAMPSIA SOVRAPPOSTA**

- Proteinuria  $\geq 300$  mg/24h in donne ipertese prima della 20° settimana di gestazione ma senza proteinuria significativa.
- Improvviso aumento della proteinuria o dei valori pressori o piastrinopenia  $<100.000/\text{mm}^3$  in donne con ipertensione e proteinuria prima della 20° settimana di gestazione.

**Può essere utile anche valutare: emoglobina, ematocrito, e transaminasi (AST, ALT).**

E' importante differenziare il semplice aggravamento dell'ipertensione dalla preeclampsia sovrapposta perché in quest'ultimo caso la prognosi materno-fetale è peggiore.

### **TERAPIA FARMACOLOGICA IPOTENSIVA**

In letteratura non esiste un' opinione unanime riguardo i valori di pressione arteriosa in cui iniziare la terapia farmacologia ed esistono altresì limitate evidenze su quali siano i valori di pressione ottimali da ottenere mediante la somministrazione della terapia stessa.

Esiste tuttavia un notevole accordo sull'opportunità di sospendere la terapia farmacologica antiipertensiva durante il primo trimestre di gravidanza in pazienti con ipertensione lieve e senza altri fattori di rischio, poiché la maggior parte di queste donne porta a termine la gravidanza in maniera favorevole senza terapia farmacologica. Pazienti ad alto rischio o pazienti con ipertensione lieve associata però a danno d'organo possono invece trarre vantaggio dalla terapia farmacologica.

Secondo le raccomandazioni del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy **la terapia farmacologica può essere ripresa o incrementata nelle gravide che raggiungano una PAS  $\geq 160$  mm Hg e/o una PAD  $\geq 110$  mm Hg.** Recenti raccomandazioni tuttavia consigliano il ricorso

alla terapia farmacologica solamente in presenza di una PAS  $\geq 180$  mm Hg e/o una PAD  $\geq 110$  mm Hg.

### ***Farmaci usati nel trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza***

Allo stato attuale non esistono evidenze certe su quale debba essere il farmaco di scelta da utilizzare per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza.

Tutti i farmaci sotto descritti possono pertanto essere utilizzati in modo efficace e sicuro, a seconda anche dell'esperienza individuale del clinico.

- METILDOPA (250 mg 2-3 volte/die fino ad un massimo di 4 gr/die)
- NIFEDIPINA (10 mg 3-4 volte/die nella forma a rilascio rapido o 20-30 mg 1-2 volte/die nella forma a lento rilascio fino ad un massimo di 120 mg/die)
- LABETALOLO (100 mg 2 volte/die fino ad un massimo di 2400 mg/die).
- CLONIDINA (anche utilizzabile per via transdermica)
- I  $\beta$  BLOCCANTI (ATENOLOLO) non sono utilizzati come farmaci di prima scelta ma in caso di tachicardia materna grave o come farmaci di seconda linea in caso di ipertensione grave. Una meta-analisi sull'uso dei  $\beta$  bloccanti in gravidanze complicate da ipertensione cronica mostra un **aumento di neonati SGA in donne con ipertensione lieve trattata per via orale (OR, 2,46; 95% CI, 1.02, 5.92).**
- ACE INIBITORI: **da evitare nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.** Il loro utilizzo si associa a oligoidramnios, IUGR, malformazioni ossee, insufficienza renale neonatale, anuria, disgenesia renale, persistenza di dotto arterioso pervio, ipoplasia polmonare, RDS, morti feto-neonatali. **Gli ACE inibitori assunti precocemente in gravidanza non si associano ad esiti sfavorevoli se vengono sospesi il prima possibile.** Effetti simili sono provocati dai farmaci antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

### **TIMING DEL PARTO**

Una gravida con ipertensione cronica lieve non complicata può partorire a termine per via vaginale. Il taglio cesareo va riservato ai casi in cui esistano indicazioni ostetriche all'espletamento del parto per via laparotomica.

In caso di sovrapposizione di preeclampsia lieve-moderata è indicato l'espletamento del parto per epoche gestazionali  $\geq 36$  settimane, mediante induzione del travaglio o mediante TC se esistono altre indicazioni.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 3) Sibai BM. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
- 4) Ferrer RL et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (5 Pt 2): 849-860.
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic Hypertension in pregnancy. ACOG practice bulletin no 29. *Obstet Gynecol* 2001;98:177-185.
- 6) Magee LA et al. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318:1332-6.

- 7) Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:718-722 (Level I).
- 8) Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administration in pregnancy: Effect on the development of children at 18 months. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:792-4.
- 9) Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;88:15-26(Meta-analysis).
- 10) Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:960-966; discussion 966-967 (level 1).
- 11) Frusca T, Soregaroli M, Zanelli S, Danti L, Guandalini F, Valcamonico A. Role of uterine artery Doppler investigation in pregnant women with chronic hypertension. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;79:47-50.
- 12) Hartikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. Obstet Gynecol 1987;69:598-600.

## PREECLAMPSIA: DIAGNOSI E GESTIONE CLINICA

### DEFINIZIONE

Riscontro di valori di Pressione Arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg associata a valori di proteinuria uguale o superiore a 300 mg. nelle urine delle 24 ore o di un rapporto proteinuria/creatinina uguale o superiore a 30 mg/mmol (1), diagnosticate dopo la 20<sup>o</sup> settimana di gravidanza in donne precedentemente normotese e non proteinuriche.

### DIAGNOSI DI PREECLAMPSIA GRAVE

La preeclampsia è considerata grave quando:

- la Pressione Arteriosa presenta valori  $\geq 160/110$  mmHg;
- la Pressione Arteriosa presenta valori  $< 160/110$  mmHg ma è associata ad uno o più dei seguenti segni:
  - Proteinuria  $\geq 5$  g nelle urine delle 24 ore
  - Oliguria (diuresi  $< 500$  ml/24 ore o  $< 80$ ml /4 ore)
  - Edema polmonare
  - Rialzo delle Transaminasi (AST, ALT)
  - Conta piastrinica  $< 100.000 / \text{mm}^3$
  - Epigastralgia e/o dolore a barra
  - Cefalea
  - Disturbi visivi
  - Convulsioni
  - Ascite
  - Coagulazione Intravascolare Disseminata (DIC)
  - Insufficienza Renale Acuta (IRA)
  - Ritardo di crescita fetale

Questo riconoscimento che la preeclampsia può comportare, oltre al rialzo pressorio ed alla comparsa di proteinuria, l'interessamento di più organi e sistemi, è molto importante. Infatti mentre in alcuni casi la progressione della patologia è lenta e si mantiene su valori clinicamente controllabili, in altri casi la malattia procede in maniera molto rapida passando da forme lievi a severe, nel giro di pochi giorni o di poche ore. Quindi la preeclampsia dovrebbe essere " overdiagnosed " (1) perché uno dei maggiori scopi nel trattamento di questa sindrome è la prevenzione della morbosità e mortalità sia materna che perinatale, primariamente attraverso la scelta più appropriata del timing del parto.

## **INCIDENZA**

I disturbi ipertensivi della gravidanza rappresentano la più frequente complicazione medica in campo ostetrico e sono ancora oggi la principale causa di morbosità e mortalità materna e perinatale (2).

In Italia la frequenza di gravidanze complicate da Ipertensione Arteriosa varia dal 5 al 7 % con una incidenza di preeclampsia del 1-2 % sul totale delle gravide e del 20-25 % sul totale delle gravide ipertese (3, 4).

## **FATTORI DI RISCHIO**

- Le gravide nullipare presentano un rischio maggiore di preeclampsia (70%) rispetto alle pluripare (30 %).
- Un'anamnesi positiva per preeclampsia in precedenti gravidanze aumenta in maniera notevole, anche fino a 10 volte, il rischio di sviluppare la malattia nelle gravidanze successive
- Le figlie e le sorelle di donne con storia di preeclampsia hanno un rischio maggiore di sviluppare tale condizione
- L'incidenza della malattia cresce con l'aumentare dell'età materna (è circa doppia nelle donne quarantenni rispetto alle ventenni)
- La preeclampsia è più frequente nelle donne con ipertensione cronica o con insufficienza renale cronica
- Altri fattori di rischio sono rappresentati dal diabete, dalla sindrome di anticorpi antifosfolipidi, dalla gravidanza molare e dalle gravidanze multiple

## **CONDUZIONE CLINICA**

Se vengono confermati i valori pressori che indicano la presenza di uno stato di preeclampsia si procederà al ricovero ospedaliero, in caso contrario si proseguirà con un monitoraggio ambulatoriale.

### ***Monitoraggio Materno Fetale in caso di Ricovero***

a) monitoraggio materno:

- valutazione giornaliera del peso corporeo
- valutazione giornaliera della diuresi
- valutazione quotidiana della proteinuria delle 24 ore
- controllo pressorio ogni 4-6 ore durante le ore diurne.

- Particolare attenzione va rivolta alla comparsa di disturbi visivi, dolore epigastrico, stato di agitazione, contrazioni uterine, sanguinamento.

Gli esami da eseguire all'ingresso e successivamente con frequenza variabile a seconda della gravità del caso clinico sono:

\* esami ematochimici di routine:

- azotemia, uricemia, creatininemia + clearance
- AST, ALT, LDH, bilirubinemia totale e frazionata
- quadro sieroproteico
- emocromo con piastrine, PT, PTT, fibrinogeno
- esame completo delle urine (successivamente Proteinuria/ urine 24 ore)
- elettrocardiogramma

b) controllo del benessere fetale

- \* CTG
- \* ecografia fetale
- \* profilo biofisico fetale
- \* flussimetria doppler

## **TRATTAMENTO**

### ***Preeclampsia non grave***

In caso di conferma di Preeclampsia non grave in base alla evoluzione della malattia e dell'epoca gestazionale gli atteggiamenti possibili sono:

- 1) Trattamento conservativo con osservazione in ospedale durante il quale si esegue:
  - a) bed-rest non restrittivo, deambulazione libera,
  - b) dieta normale senza restrizione salina
- 2) La terapia antiipertensiva viene consigliata da alcuni Autori quando i valori della PAD  $\geq 105$  mmHg, mentre da Altri non viene prescritta in quanto potrebbe mascherare il passaggio di quest'ultima in una forma grave (1, 2, 5, 6, 7, 8)
- 3) Espletamento del parto in caso di:
  - a) sofferenza fetale
  - b) evoluzione in forma grave (vedi preeclampsia severa)
  - c) epoca gestazionale  $\geq 37$  settimane

### ***Preeclampsia grave***

In presenza di Preeclampsia Grave si procederà nel seguente modo:

1. Trattamento materno:
  - a. bed-rest
  - b. idratazione: cristalloidi 85 ml/ora (2000 ml nelle 24 ore)
  - c. terapia antiipertensiva: attualmente non c'è alcuna evidenza per raccomandare l'uso di un antiipertensivo piuttosto che un altro. I farmaci da noi usati prevedono:

- i. terapia d'attacco: Nifedipina 10 mg/os (20 gtt. o 1 cpr) ripetibile ogni 15-30 minuti fino ad un massimo di 30 mg oppure Labetalolo 10-20 mg in bolo. Successivamente infondere 40 mg/ora, raddoppiando il dosaggio ogni 10 minuti fino ad un massimo di 160 mg/ora (necessario monitoraggio cardiologico)
  - ii. terapia di mantenimento: se dopo il trattamento antiipertensivo iniziale la P.A.D. si mantiene  $\leq 100$  mmHg iniziare terapia di mantenimento utilizzando possibilmente lo stesso farmaco della terapia d'attacco: Nifedipina retard (cps 20mg) fino ad un massimo di 120 mg/die o Labetalolo (cps 100 e 200 mg) fino ad un massimo di 800 mg
- d. monitoraggio diuresi:
- i. se la diuresi è maggiore di 0,5 ml/kg/ora continuare idratazione di mantenimento
  - ii. se la diuresi è minore di 0,5 ml/kg/ora valutare la necessità di applicazione di PVC e rivedere l'imput e la composizione dei liquidi e considerare la necessità di prescrivere diuretici o dopamina.
- e. profilassi anticonvulsivante: la paziente con Preeclampsia Grave presenta un alto rischio di convulsione in travaglio di parto ed è indicata la profilassi anticonvulsivante (9,10,11). Lo schema raccomandato è:
- i. Preparazione: 10 fl di Solfato di Magnesio ( 1 fl=2g. in 10ml) in 400 ml di Ringer L o fisiologica = 20 g. in 500ml = 2g. ogni 50ml
  - ii. Carico: 4 g ev ( 100ml) in 20 minuti (pompa di infusione a 300ml/ora per 20 minuti)
  - iii. Mantenimento: infusione di 1 g/ora (25ml) per 24 ore.
  - iv. Controllo orario di: riflessi tendinei, frequenza degli atti respiratori ( $>16/m'$ ), diuresi

## **TIMING DEL PARTO**

Se la Preeclampsia Grave compare durante la gravidanza il timing del parto prevede:

- 1) parto immediato in caso di
  - a) Indicazioni fetali:
    - epoca gestazionale  $\geq 34$  settimane
    - sofferenza fetale
    - oligoidramnios
    - grave iposviluppo fetale
    - flusso arteria ombelicale riverse e flusso diastolico assente
    - morte endouterina del feto
  - b) Indicazioni materne:
    - ipertensione non controllata dalla terapia antipertensiva
    - eclampsia
    - edema polmonare
    - insufficienza renale acuta
    - persistenza di disturbi neurologici

- piastrinopenia (<100.000/nl
  - transaminasi (AST,ALT) patologiche con dolore epigastrico e/o a barra quadranti superiori
- 2) in assenza di indicazioni materne e/o fetali all'espletamento immediato del parto, la conduzione clinica dipende dalla risposta alla terapia. In caso di miglioramento si opta per un trattamento conservativo fino al raggiungimento della maturazione fetale, in caso contrario si procederà all'espletamento del parto, dopo induzione della maturazione polmonare fetale mediante la somministrazione di Betametasone 12 mg i.m. x 2 giorni.
  - 3) Modalità di espletamento del parto (12): la via vaginale, sia spontanea che indotta è possibile se:
    - a) feto in presentazione cefalica
    - b) epoca gestazionale ≥ 34 settimane
    - c) travaglio in atto
    - d) condizioni cervicali favorevoli
  - 4) Tipo di anestesia (1, 13) : non esiste controindicazione all'uso dell'anestesia loco regionale sia in travaglio di parto che per l'esecuzione del taglio cesareo in caso di Preeclampsia Grave. L'unica controindicazione a tale tipo di anestesia è rappresentata dalla presenza di coagulopatia per il rischio potenziale di complicazioni emorragiche.

## **CONDUZIONE CLINICA POST PARTO**

La puerpera viene monitorizzata in maniera intensiva per 48-72 ore con ripetizione degli esami bioumorali in tempi ravvicinati anche per permettere il riscontro tempestivo delle possibili gravi complicazioni alle quali vanno incontro queste pazienti (DIC, edema polmonare, IRA, edema cerebrale, distacco di retina, ematoma epatico ecc.).

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000, 183, S1-S22.
- 2) ACOG Practice Bulletin N° 33, January 2002: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Vol. 99, N° 1, January 2002.
- 3) Bottino S. et al: Atti Congresso Regionale AOGO Lombardia; Lodi 1997; 31-38
- 4) Vergani P: 1° Corso " Ipertensione e gravidanza ", Lecco, Marzo 2002.
- 5) Lovotti M. et Al.: Gestosi 2002; Congresso Nazionale O.I.G.I.G. Firenze, CIC Edizioni Internazionali, 206-2009.
- 6) Sibai B.M. et al: Am. J. Obstet. Gynecol. 1990 ; 162 : 311-316.
- 7) Sibai B.M.:Treatment of hypertension in pregnant women.N.Engl.J.Med.1996; 333: 257-265.
- 8) Cunningham FG: Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy. In Cunningham FG, Editor Williams obstetrics. 20<sup>th</sup> ed. Stamford (GT):Appleton and Langer 1997. p.693-744. Pr
- 9) Lucas M.J. et al : N. Engl.J.Med. 1995 ; 1, 333-350.
- 10)Coetzee E.J.: Br.J. Obstet. Gynaecol 1988 ; 105, 809-810.

- 11) Witlin AG, Sibai BM.: Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: 883-889.
- 12) Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ.: Severe Preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 485-488.
- 13) Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, Sibai BM, Lindheimer M, Van Dorsten JP: Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181: 1096-1101.

## L'ECLAMPSIA E LA SUA PREVENZIONE

### **DEFINIZIONE**

Comparsa di convulsioni (o di stato di coma) in una gravida (o in una puerpera) con segni e sintomi di preeclampsia riscontrati anche entro le 24 ore successive all'attacco.

### **INCIDENZA**

Circa 1 su 2000 gravidanze nel mondo "occidentale".

Lo studio "Eclampsia in United Kingdom (1) riporta una incidenza di 4,9 casi ogni 10000 gravidanze, simile a quella riportata negli Stati Uniti (4,3/10000) (2).

### **INSORGENZA**

- L'eclampsia compare nel 50% dei casi preparto, nel 20% intrapartum e nel restante 30% nel postpartum, per un periodo anche abbastanza prolungato.
- Circa il 50% delle eclampsie dopo il parto avviene entro le prime 48 ore, e mai oltre le 4 settimane dal parto (eclampsia tardiva o "late eclampsia"): in questi casi vanno escluse cause cerebrovascolari
- Dallo studio UK, 2/3 delle forme antepartum si è verificato pretermine, e sempre i 2/3 delle forme intra- o postpartum si è presentato a termine

### **STORIA NATURALE**

- Per lungo tempo si è creduto che l'eclampsia fosse la naturale conclusione di un progressivo e graduale processo che iniziava con l'accumulo di liquidi (edema) segnalato da aumento di peso, seguito da ipertensione e proteinuria e terminava con la comparsa di convulsioni!
- L'eclampsia però non è necessariamente in rapporto col grado di proteinuria o di ipertensione.
- In uno studio USA (3) su 399 eclampsie il 16% non aveva ipertensione, il 14% era senza proteinuria e il 26% non aveva edemi.
- Katz, Farmer e Kuller (4) mettono in evidenza come NEL 60% DEI CASI LE CONVULSIONI SIANO STATI IL PRIMO SEGNO DI UNA PREECLAMPSIA.

- Considerando i cosiddetti segni premonitori, **il 63% ha presentato cefalea**, il 32% disturbi visivi, in percentuale minori altri segni (dolore epigastrico, nausea e vomito, turbe comportamentali, irritabilità).
- Molto ancora deve essere compreso sulla storia naturale di questa patologia: **l'eclampsia è una patologia cerebrovascolare probabilmente primitiva e non il semplice peggioramento di una preeclampsia**, e quindi può comparire prima di altre manifestazioni. Questo ben spiegherebbe la natura **"non tradizionale"** delle convulsioni, e giustificherebbe il perché i farmaci anticonvulsivi che agiscono sulla funzionalità neuronale siano meno efficaci del magnesio che agisce invece a livello muscolare ed endoteliale dei vasi cerebrali.

## LA PREVENZIONE DELLA ECLAMPSIA

L'origine della preeclampsia e della eclampsia è ancora sconosciuta. Di conseguenza è difficile comprendere come il magnesio possa controllare le convulsioni. Il magnesio nel sistema nervoso centrale agirebbe mediante una dilatazione dei vasi cerebrali con successiva riduzione dell'ischemia, oppure limitando in modo diretto (blocco recettoriale dei canali di ingresso del calcio nelle cellule) il danno neuronale associato all'ischemia.

### *La profilassi con solfato di magnesio*

Con la pubblicazione dello studio "Collaborative Eclampsia Trial" (5) e delle diverse metanalisi sull'uso degli anticonvulsivanti nella eclampsia (The Chocrane Database of Systematic Reviews), **il solfato di magnesio è stato indicato come farmaco di scelta nel trattamento della eclampsia**, più efficace sia del diazepam che della fenitoina o di altri cocktail litici. **Per lungo tempo è mancata invece l'evidenza che il magnesio servisse per prevenire le convulsioni nelle gravide ipertese.**

Mancando le conoscenze sugli esatti meccanismi che conducono all'eclampsia, è stato difficile capire chi avesse necessità di ricevere la profilassi con magnesio: ci si è dovuti basare su dati statistici epidemiologici (6).

Hypertensive disorder	Baseline seizure risk (%)	NNT
Nonproteinuric HT	0,1 (0.003-0.75)	1000 (180-40000)
Proteinuric HT (PE)	4,3 (2.5-6.9)	32 (20-57)
Chronic HT	0.6 (0.07-2.1)	230 (66-1900)
Superimposed disorder	2.1 (0.3-7.4)	65 (19-530)

E' stato statisticamente stabilito che la "soglia di trattamento" sia 64, un livello che corrisponde ad una incidenza dell'evento > 2,1%. Questo vuol quindi dire che quando il rischio di convulsioni in una ipertesa viene giudicato essere superiore a 2,1%, ci sentiremo spinti a raccomandare la profilassi, mentre al di sotto di questo valore prevarrà il peso degli effetti negativi del trattamento che quindi verrà sconsigliato. Inoltre l'intervallo di confidenza del valore del rischio di base è in grado di dare la "forza" della raccomandazione: infatti nelle ipertensioni gestazionali l'intervallo di confidenza del rischio (0,003-0,75%) si colloca comunque ben sotto il 2,1% stabilito: questo vuol dire che la nostra convinzione a non usare il magnesio nelle forme gestazionali sarà netta. Ma già nelle forme proteinuriche preeclamptiche l'intervallo di confidenza (2,5-6,9%) si avvicina

molto alla soglia di trattamento nei suoi valori bassi: questo ci porterà a consigliare il trattamento nelle forme gravi ma ad evitarlo in quelle lievi.

## **IL MAGPIE TRIAL (7)**

Il Magpie Trial (MAGnesium sulphate for Prevention of Eclampsia) è stato il più grande studio clinico internazionale, randomizzato e rigorosamente in doppio cieco, mai condotto prima (12 volte più grande dei precedenti studi magnesio contro placebo). È stato disegnato per stabilire se l'uso del solfato di magnesio fosse efficace come prevenzione delle convulsioni nelle forme di preeclampsia. I criteri di ingresso nello studio sono stati: la presenza di ipertensione ( $\geq 140/90$  in due occasioni) con proteinuria ( $\geq 1+$ ) prima del parto o entro le prime 24 ore del puerperio, quando ci fosse incertezza sulla utilità della profilassi. Gli obiettivi principali dello studio sono stati: l'incidenza delle convulsioni, delle morti fetali e neonatali, delle morti materne e delle gravi complicanze materne (arresti respiratori, cardiaci, coagulopatie, insufficienza renale o epatica, edema polmonare o emorragie cerebrali). In 3 anni e mezzo sono entrate nello studio oltre 10.000 donne (circa 5000 per braccio) in 175 diversi ospedali di 33 paesi nel mondo.

**Il gruppo che ha ricevuto la profilassi con magnesio ha dimostrato una significativa riduzione di eclampsie rispetto al gruppo placebo** (40/5055 = 0,8% vs 96/5055 = 1,9%) **OR 0,42** (CI 0,29-0,60) indipendentemente dalla gravità della forma, dall'epoca di gravidanza, dall'aver già ricevuto una qualche forma di profilassi o dall'aver già partorito. Il numero di morti materne è risultato ridotto nel gruppo trattato (11 = 0,2% vs 20 = 0,4%) anche se non a livello di significatività statistica. Non c'è differenza nella percentuale di induzioni o nella durata del travaglio, nella perdita ematica al parto o nella incidenza di secondamenti manuali, e nemmeno alcuna riduzione nell'uso di farmaci antipertensivi concomitante alla somministrazione di magnesio, fatti questi che fanno dubitare sull'azione tocolitica ed antipertensiva del magnesio. Inoltre il 30% delle donne ha ricevuto nifedipina insieme a magnesio senza che alcun evento avverso fosse riportato. Circa  $\frac{1}{4}$  (24%) delle mamme che hanno ricevuto magnesio ha accusato effetti collaterali anche spiacevoli, che talora sono stati motivo di interruzione precoce del trattamento (8%).

Non c'è una netta differenza riguardo la mortalità dei neonati (12,7% nel gruppo trattato contro 12,4%, con un aumento del rischio relativo del 2% e dello 0,3% del rischio assoluto). Significativa invece la più bassa percentuale di distacchi di placenta nel gruppo trattato rispetto al controllo (2,0% vs 3,2% con 27% di rischio relativo in meno): ma questa riduzione non ha avuto effetto sulla mortalità neonatale totale.

### **Le conclusioni di questo storico studio sono state:**

- **La profilassi con solfato di magnesio riduce il rischio di eclampsia.**
- **È probabile che contribuisca pure a ridurre il rischio di morti materne correlate alla patologia preeclamptica**
- **Al dosaggio e nei modi utilizzati nel MAGPIE TRIAL non provoca alcun danno alla mamma e al suo bambino, nonostante un quarto delle donne trattate presenterà fastidiosi effetti collaterali.**
- Il suo uso dovrebbe essere **sempre** preso in considerazione nelle donne affette da preeclampsia, nelle quali ci sia preoccupazione per un attacco eclamptico.
- La durata del trattamento non dovrebbe superare le 24 ore (nulla si conosce sulla sicurezza per la mamma e il suo bambino con un tempo più lungo di esposizione al farmaco).

- Il monitoraggio ematico del farmaco non è necessario.
- Il monitoraggio del farmaco può essere fatto da personale medico o paramedico adeguatamente istruito.
- Il farmaco è straordinariamente economico.

### **REGIMI RACCOMANDATI PER TRATTARE LE CONVULSIONI**

1. Schema di Pritchard (IM):
  - a. Carico: 4gr EV in 3-5 minuti + 10gr. IM (mezza dose in ciascun gluteo)
  - b. Mantenimento: 5gr. IM ogni 4 ore
2. Schema di Zuspan (IM):
  - a. Carico (EV) : 4gr. in 5-10 min.
  - b. Mantenimento (EV) : 1-2 gr. / ora
3. Schema di Sibai
  - a. Carico (EV) : 6gr. in 20-30 minuti
  - b. Mantenimento (EV) : 2-3 gr. / ora
4. Schema Magpie Trial
  - a. Carico (EV) : 4gr. in 10-15 min
  - b. Mantenimento (EV) : 1-0,5 gr. / ora

### ***Profilassi Convulsioni con CON MgSO4 (Schema raccomandato)***

- a. **Preparazione:** 10 fl di MgSO4 (1fl=2g in 10ml) in 400 ml di Ringer L (o fisiologica) = 20g. in 500ml = 2g ogni 50ml;
- b. **Carico: 4g.** (100ml) **in 20 minuti** (pompa di infusione a 300ml/ora per 20 min.)
- c. **Mantenimento: 1g.** (25ml)/ora **per 24 ore;**
- d. **Preparazione rapida (emergenze)** : 2 fl di MgSO4 (1fl = 2gr. In 10 ml) in 80 ml fisiologica o Ringer da infondere in 20 minuti (300 ml/ora in pompa di infusione).  
Prosegue con mantenimento

### ***Monitoraggio (controllo orario)***

- Presenza dei riflessi tendinei (rotulei)
- Frequenza degli atti respiratori (> 16 atti al minuto) \*
- Diuresi \*\*

\* utile sapere la frequenza di base prima di iniziare l'infusione, da tenere come base personale  
 \*\*diuresi oraria o controllo della quantità totale

In caso di **oliguria** (<100ml in 4 ore o <25ml/ora) o di **riduzione degli atti respiratori** con ossigenazione però ottimale, **dimezzare la dose di mantenimento.**

In caso di **assenza dei riflessi interrompere l'infusione** e controllare la magnesemia: riprendere l'infusione solo dopo la ricomparsa dei riflessi.

In caso di **arresto** (o marcata riduzione) **degli atti respiratori:**

- Interrompere infusione di MgSO<sub>4</sub>
- Ventilare paziente con Ambu e ossigeno al 100%
- sare magnesemia e calcemia
- Inoculare lentamente EV 10cc di calcio gluconato al 10% in circa 3 minuti
- Allertare l'anestesista

***Segni Clinici associati as aumentati livelli di Magnesemia***

<b>Magnesemia (mg/dl)</b>	<b>Segni Clinici</b>
1,5 – 2,5	Valori normali in gravidanza
4 – 8	Range terapeutico per le convulsioni
8 – 12	Perdita dei riflessi rotulei, sdoppiamento della visione, torpore, alterazioni del linguaggio
15 – 17	Paralisi muscolare, difficoltà respiratorie
30 – 35	Arresto cardiaco

**GESTIONE DELL'ATTACCO ECLAMPTICO**

La crisi convulsiva insorge rapidamente e all'improvviso, per cui i gesti del personale sanitario (in genere è utile la presenza di 4-5 persone) devono essere coordinati ed efficaci.

E' indispensabile avere uno schema di gestione e, data la rarità dell'evento, ripassarne periodicamente i vari passaggi. Altrettanto utile è l'aver già predisposto l'occorrente per fronteggiare l'attacco eclamptico. Opportuno inoltre dotarsi di supporti grafici adeguati per registrare e controllare l'andamento dei diversi parametri biologici da monitorare (pressione, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, presenza dei riflessi rotulei , diuresi oraria, quantità di liquidi introdotti, farmaci somministrati).

***Gestire l'Emergenza***

- Porre la gestante in decubito laterale sinistro (riduzione rischi aspirazione)
- Inserire tra le arcate dentarie dispositivo per evitare lesioni alla lingua
- Aspirare dal cavo orale vomito o altre secrezioni
- Procurarsi un accesso venoso
- Preparare magnesio solfato
- Posizionare ossimetro transcutaneo
- Ossigeno in maschera appena possibile
- Cardiotocografia se la gravidanza è in corso

***Controllo Convulsioni e Prevenzione loro Ricorrenza***

- Infondere solfato di magnesio come da schema (**Grado A di raccomandazione**)
- In caso di nuovo attacco eclamptico durante infusione di magnesio (10%) somministrare ulteriore bolo di 2gr di magnesio
- Se si ripresentano comunque altre crisi usare o diazepam 10mg EV o thiopentone 50mg EV.
- Nello "stato di male eclamptico" trasferire in rianimazione per intubazione e curarizzazione

***Correzione ipossiemia e acidemia***

- Ossigeno in maschera

- Emogasanalisi per valutazione acidemia e sua correzione eventuale con bicarbonato
- Auscultazione torace e programmazione Rx. Torace (esclusione "ab ingestis")

### ***Terapia antipertensiva e gestione fluidi***

- Trattare con valori di pressione arteriosa sistolica > 160mmHg e diastolica > 110mmHg, da normalizzare entro 4 ore (**Grado C di raccomandazione**)
- Utilizzare il farmaco di cui si ha maggior familiarità (v.schemi)
- Inserire catetere vescicale a permanenza per controllo orario della diuresi
- Mantenere una infusione totale di liquidi non superiore a 85 – 100 ml/ora (**Grado C di raccomandazione**)
- In caso di oliguria non superare i 30ml oltre la diuresi dell'ora precedente
- Evitare i diuretici tranne che nel rischio di edema polmonare

### ***Programmare il parto***

- Non eseguire un TC in emergenza senza aver prima stabilizzato madre e feto
- Frequenti le anomalie del tracciato post attacco, che si risolvono in breve tempo
- Prima di procedere all'espletamento del parto, instaurare la profilassi con MgSO<sub>4</sub>, correggere l'acidosi materna, controllare farmacologicamente l'ipertensione, attendere la normalizzazione del tracciato.
- Considerare sempre la possibilità di un parto per via vaginale (anche a epoca gestazionale bassa).
- Programmare comunque l'interruzione della gravidanza
- Nessuna controindicazione all'uso di prostaglandine PGE<sub>2</sub> e di ossitocina (anche concomitante al magnesio)
- Possibile l'anestesia e l'analgesia peridurale o spinale

### ***Indagini da eseguire***

- Mantenere paziente in stretta osservazione per 24 ore (**Grado C di raccomandazione**)
- Rx torace
- Monitoraggio esami ematochimici per diagnosi e controllo funzionalità degli organi (emocromo, transaminasi, LDH, creatininemia, uricemia ogni 6-8-12 ore a seconda della gravità del quadro clinico; proteinuria sulle urine delle 24 ore; profilo coagulatorio all'inizio)
- RMN o TC solo in presenza di segni neurologici o stato di coma.

### ***Schema trattamento rapido antipertensivo***

Attualmente non c'è alcuna evidenza per raccomandare l'uso di un antipertensivo piuttosto che di un altro, e così la scelta è lasciata alla abitudine personale.

I farmaci più comunemente usati sono:

1. **IDRALAZINA** : 5mg EV ripetuti ogni 20 minuti fino ad un massimo di 20mg
2. **LABETALOLO**: 20mg EV in bolo seguiti da infusione a 40 mg/ora, raddoppiando il dosaggio ogni 10 minuti fino ad un massimo di 160 mg/ora
3. **NIFEDIPINA** : 10mg p.os ogni 30 minuti fino a 30mg

Tutti questi farmaci possono provocare ipotensione per cui necessario un monitoraggio continuo del battito cardiaco fetale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Douglas e Redman BMJ 1994;309:1395)
- 2) Saftlas,Olson et al. AmJOG 1990;163:460).
- 3) Mattar AmJOG 2000;182:307)
- 4) AmJOG 2000;182:1389)
- 5) *Lancet* 1995;345:1455-1463)
- 6) K.Khan, P.Chien Seizures prophylaxis in hypertensive pregnancies: a framework for making clinical decisions. **BrJOG Oct.1997**;104:1173-1179).
- 7) The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. **Lancet 2002** 359:1877-90

## SUPPORTO FARMACOLOGICO NELLA PROFILASSI DELLA PREECLAMPSIA: MA C'È EVIDENCE-BASED MEDICINE?

### INTRODUZIONE

Il problema della prevenzione della preeclampsia è stato recentemente oggetto di una revisione critica da parte di due autorevoli Autori, Dekker e Sibai, ai quali si rimanda per la completezza della trattazione (1). Dall'articolo in questione risulta evidente come di una vera prevenzione non si possa parlare fino a che non si conoscano le cause di una malattia e, questo, è il caso della preeclampsia; in effetti, se è vero che sono sempre più definiti i meccanismi fisiopatogenetici e i fattori predisponenti legati a tale patologia, non altrettanto si può dire a proposito della sua etiologia. Possiamo quindi limitarci a parlare di prevenzione secondaria, cioè capacità di individuare il processo clinico prima che questo si manifesti in tutte le sue conseguenze e possibilità di intervenire interrompendo la catena di eventi da esso prodotti. Questo implica disponibilità di tecniche e test per una precoce identificazione della preeclampsia e disponibilità di farmaci o di interventi che siano in grado di interferire con la fisiopatogenesi della malattia.

Per quanto riguarda i tests disponibili sappiamo che quelli biochimici (ac. urico, alfafetoproteina, microalbuminuria, fibronectina ED1+) sono estremamente tardivi e con un valore predittivo molto basso. Fra le tecniche di individuazione precoce del processo patologico, lo studio della velocimetria uteroplacentare ha portato in questi anni a notevoli progressi, in considerazione della fisiopatogenesi della preeclampsia, cioè un 'difetto di placentazione' (assenza di physiological changes nelle arterie spirali miometriali per incompleta invasione trofoblastica).

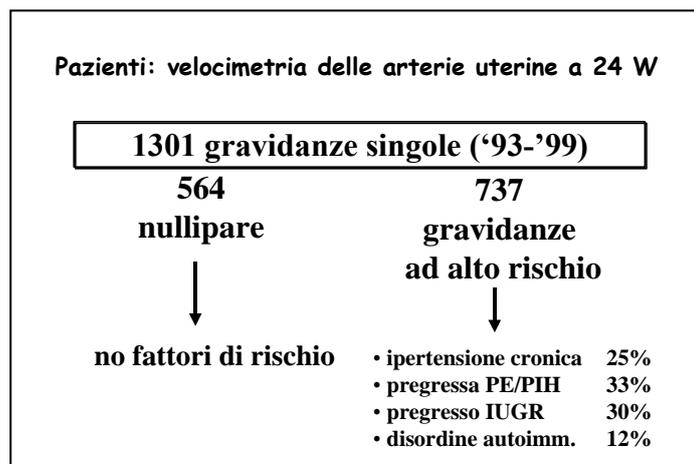
Da una revisione sistematica della letteratura sull'utilità della velocimetria doppler delle arterie uterine, pubblicata nel 2000 (2), risulta che essa effettivamente è in grado di identificare la popolazione ad alto rischio poiché, a fronte di un pre test probability di 9,8%, la popolazione con velocimetria anormale mostra un post test probability di 23,5%.

Altri studi pubblicati più recentemente, che hanno utilizzato l'analisi della velocimetria doppler delle uterine per via transvaginale su un notevole numero di pazienti (8335) (3), hanno evidenziato la predittività di questo test nei confronti delle forme più

severe di preeclampsia. Infatti la sensibilità del test per la preeclampsia a insorgenza prima di 32 w e associata a ritardo di crescita intrauterina è risultata del 93%, mentre la sua sensibilità per la preeclampsia a qualsiasi epoca di gravidanza e non associata a ritardo di crescita è risultata solo del 24%, sottolineando quindi come nella valutazione della predittività di questo test e quindi del suo possibile utilizzo clinico, sia fondamentale non solo una corretta definizione diagnostica (preeclampsia versus ipertensione gestazionale isolata), ma anche una definizione della gravità della sindrome e della presenza di associata insufficienza placentare.

Anche nella nostra esperienza l'utilizzo della velocimetria doppler delle arterie uterine ha consentito di 'ricodificare' il rischio della gravidanza. In un gruppo di 564 nullipare e 767 alto rischio sulla base della anamnesi (precedente PE, precedente IUGR, sindrome APA, ipertensione cronica) abbiamo eseguito l'indagine doppler a 24 settimane. Abbiamo assunto come esiti la preeclampsia e/o IUGR con necessità di espletare il parto prima della 34° settimana. Abbiamo riscontrato che la presenza di notch bilaterale a 24 settimane nel gruppo di nullipare si è dimostrata un parametro con una sensibilità del 33% e un valore predittivo positivo del 38%, non significativamente differenti dai valori presenti nella popolazione ad alto rischio che presentava una sensibilità del 51% e in valore predittivo positivo del 40%. Quindi la velocimetria delle arterie uterine rappresenta uno strumento utile nella identificazione delle pazienti a rischio per preeclampsia precoce associata a 'insufficienza placentare' ed ha dimostrato un ottimo valore predittivo negativo nella popolazione ad alto rischio anamnestic.

Velocimetria arterie uterine					
Predittività della velocimetria uterina nelle nullipare (Predittività di PE)					
	pretest probability (%)	LR +	post-test probability (%)	OAPR	DR (%)
Valensise	3.3	13	30	1:3.3	88
North	3.3	2.4	7.7	1:12	27
Todros	3.4*	1.9	6.2	1:15	59
Frusca	1.9	6.4	11	1: 9	50
Irion	4	2	7.7	1:14	26



Valori predittivi di notch bilaterale nei due gruppi				
	SE	SP	PPV	NPV
<b>Nullipare</b>				
PE	27	98	23	99
SGA	26	99	62	96
complicanze severe	33	99	38	98
<b>Gravidanza alto rischio</b>				
PE	50	91	16	98
SGA	42	95	58	91
complicanze severe	51	94	40	96

## **TERAPIE FARMACOLOGICHE PROPOSTE NELLA PREVENZIONE DELLA PREECLAMPSIA:**

### ***1. La lunga storia dell'aspirina, ovvero 'non buttare il bambino con l'acqua sporca'***

Le osservazioni sul ruolo del rapporto tra tromboxano (vasocostrittore ed aggregante piastrinico) e prostaciclina (vasodilatante e antiaggregante), nonché sul ruolo dell'attivazione piastrinica nella fisiopatogenesi della preeclampsia hanno portato alcuni ricercatori nel corso degli anni '80 a studiare l'effetto preventivo di basse dosi di aspirina sull'insorgenza della patologia.

Nella seconda metà degli anni '80 sono stati pubblicati da Lancet due studi, uno dei quali francese (4), sulla prevenzione della preeclampsia con aspirina e dipiridamolo: il primo studio relativo a 100 gravide ad alto rischio identificate sulla base dell'anamnesi ostetrica o per la presenza di ipertensione cronica, l'altro studio condotto su un gruppo di 46 primigravide con test all'angiotensina positivo (5). Entrambi gli studi concludevano con risultati molto promettenti nel gruppo di pazienti trattato con 'terapia antiplastrinica'. Un altro studio su un piccolo gruppo di pazienti ad alto rischio è stato pubblicato nei primi anni '90 (6) dal nostro gruppo, in collaborazione con l'Istituto Negri di Bergamo. Si trattava di un trial in doppio cieco con randomizzazione a 50 mg di aspirina o placebo. Lo studio dimostrava una riduzione significativa del tromboxano senza alcuna interferenza sulla produzione endoteliale di prostaciclina nel gruppo trattato con aspirina.

A questa prima fase entusiastica ('one aspirin a day takes the doctor away'!!) ha fatto seguito la pubblicazione dei risultati dei grossi trial clinici iniziati in vari paesi del mondo, tutti con risultati sostanzialmente negativi: il CLASP inglese (7), lo studio americano coordinato da Caritis e Sibai, l'EPREDA francese, il trial italiano pubblicato da Lancet (8),

Nonostante i risultati complessivamente negativi, gli autori dello studio CLASP (7) ponevano l'accento sul fatto che:

1. il gruppo trattato con aspirina aveva preeclampsie ad insorgenza più tardiva e complessivamente una minore incidenza di parti pretermine iatrogeni
2. il gruppo ad alto rischio (precedente preeclampsia severa ad esordio precoce) trattato con aspirina prima della 20 w, presentava una significativa riduzione della ricorrenza di preeclampsia.

La Cochrane Library ha pubblicato nel 2000 una autorevole e completa revisione della letteratura (9) prendendo in esame 42 trials clinici che coinvolgevano più di 32.000 donne. Le conclusioni riportate sono state:

1. vi è una riduzione del 15% (statisticamente significativa) del rischio di preeclampsia con l'uso di aspirina, indipendentemente dal fatto che le pazienti randomizzate siano ad alto o a medio rischio.
2. la riduzione del rischio è maggiormente significativa per il gruppo trattato con una dose di aspirina > 75 mg/die.
3. la riduzione dell'incidenza di preeclampsia è però statisticamente significativa solo nel gruppo che inizia il trattamento prima della 20 settimana di gravidanza.
4. vi è una lieve riduzione (dell'8%) di parti pretermine,
5. nessun risultato significativo sull'incidenza di distacco di placenta
6. vi è una lieve riduzione (di circa il 9%) dell'incidenza di SGA, con una significatività statistica borderline,

7. la mortalità perinatale è complessivamente ridotta del 14%, ma con intervalli di confidenza molto ampi secondo gli studi analizzati (dal 25% a nessuna riduzione).

Nonostante l'aspirina non sia la panacea che sembrava essere dopo i primi studi pubblicati circa 10 anni or sono, non ha certamente ragione chi ritiene di poterla liquidare come una moda passata.

Una recente metanalisi ha preso in esame 4 studi pubblicati tra il 1990 e il 2000 nei quali 504 pazienti, definite a rischio sulla base della velocimetria doppler delle arterie uterine, sono state randomizzate ad aspirina o placebo (10) La conclusione degli Autori della metaanalisi è stata che l'aspirina riduce la preeclampsia (OR 0,55) e il numero di pazienti che devono essere trattate per prevenire un caso di preeclampsia è di 16 pazienti. In questa metaanalisi non è stato preso in considerazione il trial francese pubblicato successivamente (11) condotto su 1480 gravidanze con risultati del tutto negativi. Lo studio francese tuttavia presentava alcuni aspetti critici quali: la non definizione del criterio utilizzato per considerare anormale la velocimetria doppler delle arterie uterine, la percentuale elevata di uterine con resistenze aumentate (oltre il 15% in una popolazione non a rischio) e la scarsa compliance del gruppo trattato con aspirina (solo il 65% delle pazienti randomizzate ad aspirina aveva effettivamente assunto il farmaco!)

Nel nostro Ambulatorio di riferimento per le gravide ipertese o con pregressa patologia ipertensiva in gravidanza prescriviamo 100 mg di aspirina alle pazienti considerate ad alto rischio per preeclampsia, per precedente preeclampsia severa (insorgenza <34 settimane) e/o associata a ritardo di crescita intrauterina, alle pazienti con sindrome APA e alle pazienti con ipertensione cronica documentata, mentre non proponiamo alcuna profilassi nelle pazienti con pregressa ipertensione gestazionale o preeclampsia non severa, insorta dopo 36 settimane e non complicata da problematiche placentari.

I nostri dati relativi al gruppo di gravidanze con precedente preeclampsia, seguite secondo i criteri esposti, riporta un'incidenza di preeclampsia del 5,7%, sovrapponibile a quello della popolazione generale; è da sottolineare che l'incidenza di preeclampsia ripetuta è stata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti che presentavano una velocimetria delle uterine indicativa di resistenze aumentate.

<b>Pazienti n. 123</b>	<b>Doppler normale (n. 91)</b>	<b>Doppler anormale (n. 32)</b>	<b>p</b>
<b>PE</b>	<b>1 (1%)</b>	<b>6 (19%)</b>	<b>.0001</b>
<b>GH</b>	<b>8 (9%)</b>	<b>7 (32%)</b>	<b>.001</b>
<b>SGA</b>	<b>4 (4%)</b>	<b>12 (37%)</b>	<b>.0001</b>
<b>complicanze</b>	<b>11 (12%)</b>	<b>20 (62%)</b>	<b>.0001</b>
<b>compl. severe</b>	<b>2 (2%)</b>	<b>7 (22%)</b>	<b>.0001</b>

Per quanto riguarda invece l'utilità dell'aspirina nelle ipertensioni croniche i dati pubblicati in letteratura sono piuttosto scarsi e contraddittori.

A nostra conoscenza l'unico studio effettuato su pazienti ipertese croniche o con precedente preeclampsia severa profilassate o meno con basse dosi di aspirina è quello di Viinikka e col. (12) che non dimostra una riduzione significativa dell'incidenza di preeclampsia o aggravamento dell'ipertensione nelle pazienti trattate con aspirina rispetto a quelle non trattate, ma riscontra un miglioramento della prognosi neonatale e con una minor necessità di ricoveri in terapia intensiva di questi neonati.

Considerando la casistica di gravide con ipertensione cronica afferite alla nostra clinica negli ultimi anni, abbiamo analizzato i dati relativi a due gruppi di pazienti confrontabili per parità, età materna e gravità della ipertensione cronica e omogenee per quanto riguardava la modalità di gestione clinica e il tipo di farmaco antiipertensivo utilizzato. Un solo gruppo era stato trattato profilatticamente con basse dosi di aspirina dalla 12 W di gravidanza.

L'incidenza di aggravamento di ipertensione è stata del 23% e del 27% rispettivamente nel gruppo trattato e nel gruppo non trattato; l'incidenza di sovrapposizione preeclampatica è stata 7,6% nel gruppo non trattato, mentre nessuna preeclampsia si è verificata nel gruppo trattato con aspirina.

Al di là delle considerazioni critiche sulla necessità di un estremo rigore nella definizione degli esiti della gravidanza e nella conduzione degli studi clinici in un campo così complesso come quello che riguarda la prevenzione della preeclampsia, alcune considerazioni generali possono essere fatte sull'uso di aspirina:

- 1 probabilmente l'aspirina è in grado di prevenire le forme precoci e severe di preeclampsia o quanto meno di migliorare l'esito della gravidanza rallentando l'esordio della sindrome
- 2 è cruciale la corretta definizione del gruppo a rischio e poiché la fisiopatogenesi è complessa è possibile che l'aspirina funzioni soltanto su uno specifico gruppo di pazienti
- 3 è probabile che l'efficacia della aspirina sia legata alla dose e che esista una certa variabilità individuale; la dose minima dovrebbe essere 100 mg, ma andrebbe modulata sulla base del tempo di sanguinamento (13)

## ***2. Acidi grassi polinsaturi***

Il razionale dell'uso degli acidi grassi poliinsaturi (omega 3) risiede nella loro possibilità di interferire col metabolismo degli eicosanoidi riducendo la produzione di tromboxano (vasocostrittore ed aggregante piastrinico) senza interferire con la produzione endoteliale di prostaciclina.

Osservazioni epidemiologiche sulla bassa incidenza di patologia cardiovascolare e di preeclampsia nelle popolazioni eschimesi, nelle quali è molto alto l'apporto dietetico di queste sostanze, hanno stimolato i primi studi randomizzati eseguiti su piccoli gruppi di donne.

Olsen (14) ha pubblicato una revisione dei trials clinici del "Fish oil trials in pregnancy Team". Si tratta in tutto di sei trials multicentrici in 19 ospedali europei che hanno coinvolto in tutto 1647 donne, randomizzate a trattamento con capsule di fish oil (Pikaso) o a base d'olio d'oliva. La conclusione di questa revisione è stata che il fish oil può ridurre l'incidenza di parti pretermine nel sottogruppo di pazienti con precedenti parti pretermine, ma non vi è alcun effetto positivo sul rischio di preeclampsia e ipertensione indotta dalla gravidanza e/o di ritardo di crescita intrauterina.

Attualmente quindi l'uso di omega3 non trova alcun riscontro dal punto di vista della 'evidence-based medicine'.

### **3. Vitamine come agenti antiossidanti**

Nella fisiopatogenesi della preeclampsia gioca un ruolo determinante la lesione endoteliale.

La supplementazione con antiossidanti (free radicals scavengers) come possibili fattori di miglioramento della funzione endoteliale nella prevenzione della preeclampsia, è stata oggetto di piccoli studi pubblicati nei primi anni '90.

Nel 1999 viene pubblicato un trial randomizzato (15) al quale partecipano 283 donne considerate ad alto rischio sulla base di una precedente storia di preeclampsia o per il riscontro di velocimetria delle arterie uterine anomala allo screening eseguito tra 18-22 settimane. Le pazienti erano assegnate a trattamento con 1000 mg di vitamina C + 400 UI di vitamina E o a placebo. Soltanto 160 pazienti hanno completato lo studio. Vi era una significativa differenza nell'incidenza di preeclampsia nel gruppo con vitamine e che aveva completato lo studio (8%), rispetto al gruppo placebo (26%). Inoltre vi era una significativa riduzione nel livello dei marcatori biochimici di danno endoteliale nel gruppo trattato (rapporto tra plasminogen activator inhibitor 1 e 2 che aumenta nella preeclampsia come effetto del danno endoteliale e dell'insufficienza placentare).

La supplementazione con vitamina C ed E sembra avere un ruolo promettente, ma i dati fino ad ora pubblicati sono troppo poco numerosi e non consentono di inserire questa terapia nelle profilassi giustificate dalla 'evidence based medicine'

### **4. Calcio**

Studi epidemiologici hanno riportato una correlazione inversa tra incidenza di preeclampsia, ipertensione in gravidanza e calcio nella dieta: bassa incidenza nelle popolazioni etiopi e guatemalteca (alto calcio nella dieta), elevata incidenza nella popolazione giapponese (basso livello di calcio nell'alimentazione). Il basso apporto di calcio può causare ipertensione stimolando la liberazione di paratormone o di renina, provocando quindi un aumento del calcio nella muscolatura liscia vascolare e conseguentemente un aumento della contrattilità.

L'ipotesi sul possibile effetto positivo della supplementazione di calcio è stata testata in vari trial dal 1980 in avanti. I risultati positivi dei primi studi sono stati largamente smentiti dal trial condotto negli USA (CPEP) , ma in questo studio erano incluse pazienti con adeguato apporto di calcio.

La revisione degli studi clinici controllati pubblicata dal Cochrane DataBase (16) consente di concludere che:

1. vi sono livelli di pressione arteriosa più bassi, nel gruppo con supplementazione di calcio (almeno 200 mg/die), rispetto al gruppo con basso apporto di calcio nella dieta (<900mg/die).
2. il gruppo di pazienti a normale apporto di calcio con la dieta non trae alcun beneficio dalla supplementazione calcica.

In conclusione la supplementazione con calcio può forse essere utile soltanto limitatamente a pazienti con inadeguato apporto dietetico, cioè in popolazioni selezionate.

## CONCLUSIONI

Difficilmente la preeclampsia potrà essere prevenuta se non si tiene in considerazione il fatto che si tratta di una sindrome multifattoriale, con espressioni cliniche diverse e probabilmente con diversi meccanismi patogenetici.

Fino a quando continueremo a chiamare con lo stesso nome di 'preeclampsia' una ipertensione con proteinuria presso il termine, con un bimbo di peso adeguato ed una ipertensione con proteinuria in una gravidanza pretermine, con un grave ritardo di crescita fetale ed una compromissione placentare, confondendo insieme due situazioni cliniche con prognosi profondamente diversa e probabilmente con diversa fisiopatologia, difficilmente riusciremo a trovare 'evidenze' sufficienti a suffragare l'uso di un qualsiasi farmaco.

Come dicono due autorità indiscusse (G.Dekker, B.Sibai) 'There is urgent need to completely redefine the syndrome on the basis of hard outcome criteria- in other words, actual maternal and fetal or neonatal mortality or morbidity or both.'

Gli studi andrebbero riformulati individuando la popolazione a rischio per *preeclampsia precoce e gravata da 'insufficienza placentare'*, tuttavia già ora esistono dati che dimostrano:

- 1 l'utilità dello screening delle uterine nella identificazione di questa popolazione
- 2 l'utilità della aspirina somministrata precocemente in gravidanza e a dosi adeguate nel rallentare o posticipare l'insorgenza della sindrome e quindi nel migliorare significativamente la prognosi materna e fetale

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Gus Dekker, Baha Sibai Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia The Lancet 2001; 357:209
- 2) Chien PF, Arnott N, Gordon A et al How useful is uterineDoppelr flow velocimetry in the prediction f preeclampsia intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. Br. J Ob Gyn 2000;107: 196-208
- 3) Papegeorghiou AT, Bindra R, Pandis G, Nicolaidis KH Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation Ultras Ob Gyn 2001;18: 441
- 4) Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R et al Prevention of preeclampsia by early antiplatelets therapy. Lancet 1985;1: 840
- 5) Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensine-sensitive primigravidae. Lancet 1986; 1: 1
- 6) BenigniA, Gregorini G, Frusca T et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of tromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. N Engl J Med 1989; 321: 357
- 7) CLASP: Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy Collaborative Group: A randomized trial of low-dose aspirin for prevention and tretment of preeclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994; 343: 619
- 8) Italian Study of Aspirin in pregnancy. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993; 8842: 396-399
- 9) Knight M, Duley L et al. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. The Cochrane Database of systematic reviews 2000;

- 10) Coomarasamy A, Papaioannou S et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a metanalysis. *Obstet Gynecol* 2001;98:861
- 11) Goffinet F, Aboulker D et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:510-518
- 12) Viinikka L, Hartikainen AL et al. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:809-815
- 14) Dumont A, et al. Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase of bleeding time *Am J Obstet Gyn* 1999; 180: 135-40
- 15) Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Ob Gyn* 2000; 107: 382-95
- 16) Chappel LC, Seed PT, et al. Effects of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial *Lancet* 1999; 354: 810-815
- 17) Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems *The Cochrane Database of systematic reviews* 2000