

DELIBERAZIONE N. 543 DEL 15/05/2023

OGGETTO:

PRESA D'ATTO DELIBERAZIONE GRC N. 63 DEL 14/2/2023: " APPROVAZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO ASSISTENZIALE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DELL'EMORRAGIA DEL POST PARTUM E DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DEI DISTURBI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA" - ADEMPIMENTI

STRUTTURA PROPONENTE:

U.O.C. COORDINAMENTO INTEGRATO MATERNO INFANTILE

PROVVEDIMENTO:

Immediatamente Esecutivo

IL DIRETTORE GENERALE

dr. Giuseppe Russo, nominato con Delibera della Giunta Regionale della Campania n. 321 del 21 Giugno 2022 e con D.P.G.R.C. n. 111 del 4 Agosto 2022, con l'assistenza del Segretario verbalizzante, previa acquisizione del parere del Direttore Amministrativo Aziendale, ha adottato la deliberazione in oggetto di cui al testo che segue:

OGGETTO: PRESA D'ATTO DELIBERAZIONE GRC N. 63 DEL 14/2/2023: " APPROVAZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO ASSISTENZIALE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DELL'EMORRAGIA DEL POST PARTUM E DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DEI DISTURBI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA" - ADEMPIMENTI

IL DIRETTORE DEL U.O.C. COORDINAMENTO INTEGRATO MATERNO INFANTILE

Alla stregua dell'istruttoria compiuta dal Direttore **U.O.C. COORDINAMENTO INTEGRATO MATERNO INFANTILE** delle risultanze degli atti tutti richiamati nelle premesse che seguono, costituenti istruttoria a tutti gli effetti di legge, nonché dell'espressa dichiarazione di regolarità tecnica e amministrativa della stessa, resa dallo stesso Dirigente responsabile proponente a mezzo della sottoscrizione della presente;

dichiarata, altresì, espressamente con la sottoscrizione, nella qualità di Responsabile del trattamento anche nella fase di pubblicazione, la conformità del presente atto ai principi di cui al Regolamento europeo n. 679 del 27 aprile 2016 ed al D.Lgs. 10 agosto 2018, n. 101 in materia di protezione dei dati personali;

dichiarata, allo stato ed in relazione al procedimento di cui al presente atto, l'insussistenza del conflitto di interessi ai sensi dell'art. 6 bis della Legge n. 241/1990, delle disposizioni di cui al vigente Codice di Comportamento Aziendale e delle misure previste dal vigente Piano Triennale della Prevenzione della corruzione e della Trasparenza;

dichiarata, infine, la conformità del presente atto ai principi di cui alla legge 6 novembre 2012, n. 190.

PREMESSO che:

a) il Decreto Legislativo 502/92 e ss.mm.ii., indirizza le azioni del Servizio Sanitario Nazionale verso il rispetto del principio di appropriatezza e l'individuazione di percorsi diagnostici terapeutici e linee guida;

b) il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 "Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private", definisce le attività di valutazione e miglioramento della qualità in termini metodologici e prevede, tra i requisiti generali richiesti alle strutture pubbliche e private, che le stesse siano dotate di un insieme di attività e procedure relative alla gestione, valutazione e miglioramento della qualità;

c) l'art. 4, comma 1, lettera g) dell'Intesa Stato-Regioni 23 marzo 2005 promuove lo sviluppo e l'implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia per il livello di cura ospedaliero che per quello territoriale, allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio della gestione;

d) con il DCA 99/2018 "Piano triennale 2019-2021 di sviluppo e riqualificazione del Servizio Sanitario Campano ex art. 2, comma 88, della Legge 23 dicembre 2009, n.191" si riconosce nei PDTA lo strumento di innovazione e governance di patologie acute e croniche;

e) con D.M. 12 marzo 2019 "Nuovo Sistema di Garanzia per il Monitoraggio dell'Assistenza Sanitaria" sono stati individuati anche 10 indicatori per il monitoraggio e la valutazione dei percorsi diagnostico- terapeutici assistenziali;

f) con DCA n. 32 del 25/03/2019 "Documento Tecnico d'indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania" sono state dettate le regole per la stesura e l'adozione dei PDTA;

PREMESSO, altresì, che:

a) con Delibera di Giunta Regionale n. 532 del 29/10/2011 è stato recepito l'Accordo tra il Governo le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, le Province i Comuni e le Comunità montane sul documento concernente "Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo" Rep.Atti 137/CU;

b) con il suddetto accordo il Governo, le Regioni e le Province autonome si impegnano a sviluppare un Programma nazionale, articolato in 10 linee d'azione, per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali fonte: <http://burc.regione.campania.it> nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo. Tali linee complementari e sinergiche, sono da avviare congiuntamente a livello nazionale, regionale e locale;

c) con DCA n.16 del 16/02/2015 e ss.mm. ed ii. è stato confermato il recepimento del succitato Accordo Rep. Atti 137/CU ed è stato costituito il Comitato Permanente per il Percorso Nascita regionale (CPNR) e i Comitati Percorso Nascita Aziendali (CPNA);

CONSIDERATO

che i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) rappresentano uno strumento di clinical governance che, attraverso l'implementazione delle migliori evidenze scientifiche nei contesti reali, permettono di ridurre la variabilità dei comportamenti professionali e organizzativi incrementando l'appropriatezza, contribuendo al disinvestimento da sprechi e inefficienze e migliorando gli esiti di salute;

RILEVATO

a) il Comitato Percorso Nascita Regionale, ha elaborato ed espresso parere favorevole sui documenti “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della emorragia post-partum” e “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della ipertensione in gravidanza” secondo le indicazioni del DCA 32/2019;

RITENUTO, pertanto

a) di dover recepire i documenti che si allegano alla presente Delibera quale parte integrante e sostanziale;

b) di dover demandare al Coordinamento Integrato Materno Infantile gli adempimenti necessari ad assicurare l’attuazione e la corretta applicazione di quanto previsto dei predetti PDTA;

c) di dover fare obbligo ai Direttori Sanitari dei PP.OO., dei Distretti sanitari, delle Case di Cura Accreditate di adottare ogni provvedimento utile a garantire la corretta applicazione dei PDTA in oggetto, nonché di relazionare semestralmente alla UOC Coordinamento Integrato Materno Infantile la corretta applicazione dei PDTA in oggetto;

d) di dover notificare il presente provvedimento con la pubblicazione sul sito istituzionale aziendale;

Propone al Direttore Generale di prendere atto dei PDTA e dare mandato al Coordinamento Integrato Materno Infantile per gli adempimenti necessari ad assicurare l’attuazione e la corretta applicazione di quanto previsto dei predetti PDTA,

PROPONE AL DIRETTORE GENERALE

Per i motivi espressi in narrativa che qui si intendono integralmente riportati e confermati

1. di prendere atto del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della emorragia post-partum” e del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della ipertensione in gravidanza” allegati alla presente delibera quale parte integrante e sostanziale;

2. di dover demandare al Coordinamento Integrato Materno Infantile gli adempimenti necessari ad assicurare l’attuazione e la corretta applicazione di quanto previsto dei predetti PDTA;

3. di fare obbligo ai Direttori Sanitari dei PP.OO., dei Distretti Sanitari, delle Case di Cura Accreditate, di adottare ogni provvedimento utile a garantire la corretta applicazione dei PDTA in oggetto;

4. di dover notificare il presente provvedimento con la pubblicazione sul sito istituzionale aziendale;

Si da mandato di comunicare che non ci sono oneri aggiuntivi a carico dell'azienda

Il Direttore U.O.C. COORDINAMENTO INTEGRATO MATERNO INFANTILE

GRANATO LUIGI

(Firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs. 7.3.2005 n. 82 s.m.i. e norme collegate
– Sostituisce la firma autografa)

Il Direttore Generale

In forza della Delibera della Giunta Regionale della Campania n. 321 del 21 Giugno 2022 e con D.P.G.R.C. n. 111 del 4 Agosto 2022

Preso atto della dichiarazione resa dal dirigente proponente con la sottoscrizione, in ordine alla regolarità tecnica ed amministrativa del presente atto, nonché relativa alla conformità dello stesso atto alle disposizioni vigenti in materia di tutela della privacy;

Sentito il parere favorevole espresso dal Direttore Amministrativo aziendale

**Il Direttore Amministrativo aziendale
dr. Michelangelo Chiacchio**

(Firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs. 7.3.2005 n. 82 s.m.i. e norme collegate
– Sostituisce la firma autografa)

DELIBERA

1. di prendere atto del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della emorragia post-partum” e del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della ipertensione in gravidanza” allegati alla presente delibera quale parte integrante e sostanziale;
2. di dover demandare al Coordinamento Integrato Materno Infantile gli adempimenti necessari ad assicurare l'attuazione e la corretta applicazione di quanto previsto dei predetti PDTA;
3. di fare obbligo ai Direttori Sanitari dei PP.OO., dei Distretti Sanitari, delle Case di Cura Accreditate, di adottare ogni provvedimento utile a garantire la corretta applicazione dei PDTA in oggetto;
4. di dover notificare il presente provvedimento con la pubblicazione sul sito istituzionale aziendale;

Si da mandato di comunicare che non ci sono oneri aggiuntivi a carico dell'azienda

Il Dirigente proponente sarà responsabile in via esclusiva, dell'esecuzione della presente deliberazione, che viene resa immediatamente esecutiva, data l'urgenza, curandone tutti i consequenziali adempimenti, nonché quelli di pubblicità e di trasparenza previsti dal D.L.gs 14 marzo 2013 n° 33 e s.m.i.

Il Direttore Generale

Dr. Giuseppe Russo

(Firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs. 7.3.2005 n. 82 s.m.i. e norme collegate.

– Sostituisce la firma autografa)



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DELL' EMORRAGIA DEL POST PARTUM

Sommario

1. GRUPPO DI LAVORO	2
2. RIFERIMENTI PER L'ELABORAZIONE DEL PDTA	3
3. RAZIONALE	4
4. ANALISI DEL CONTESTO	5
5. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	8
6. ACRONIMI	8
7.DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO.....	9
8. EZIOLOGIA	9
Tabella 1 –	11
10. MODALITÀ OPERATIVE	11
10.1 Prevenzione	11
10.2 Management.....	15
11.GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO	33
12. MATRICE DI RESPONSABILITÀ	35
13.FORMAZIONE	37
14. INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO.....	37
15. MONITORAGGIO DEL PDTA	38
15.1.Diffusione	38
15.2 Implementazione	38
15.3 Revisione	38
16. BIBLIOGRAFIA.....	39

1. GRUPPO DI LAVORO

Componenti Comitato Percorso Nascita Regionale partecipanti alla stesura:

Dott. Pietro Buono: Dirigente dello Staff Tecnico Operativo della D.G per la Tutela della Salute e Dirigente U.O.D. Attività Consultoriale e Materno Infantile della Direzione Generale per la Tutela della Salute;

Prof. Luigi Cobellis: Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia- A.O. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Dott. Salvatore Ronsini: Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia P.O "San Luca" - Vallo della Lucania;

Dott.ssa Eutalia Esposito: Direttrice U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia P.O. "S.Leonardo" - C/mare di Stabia;

Dott.ssa Rosa Papa: Ginecologo – ASL Napoli 1 Centro ;

Dott. Alessandro Scoppa: Dirigente Medico Neonatologo - ASL Napoli 1 Centro;

Prof. Francesco Raimondi: Responsabile UOSD Neonatologia e Terapia Intensiva-Neonatale - AOU Federico II;

Dott. Francesco Marino: Dirigente Medico di Anestesia e Rianimazione- ASL Napoli1 Centro;

Dott.ssa Carmen Ruotolo: Responsabile UOS Gestione Rischio Clinico e PDTA della ASL Napoli1 Centro;

Dott. Marcello Pezzella: funzionario U.O.D. Assistenza Ospedaliera ed Emergenza-Urgenza della D.G per la Tutela della Salute;

Dott.ssa Antonella Anginoni: Ostetrica - ASL Napoli 1 Centro;

Dott.ssa Concetta Pane: Infermiera Pediatrica- ASL Napoli 3 Sud;

Dott. Nicola Ferrara: Medico di medicina generale- ASL Napoli 2 Nord;

Dott.ssa Valentina Malagoli: Segretaria funzionario della UOD Materno Infantile della Direzione Generale per la Tutela della Salute.

2. RIFERIMENTI PER L'ELABORAZIONE DEL PDTA

- Emorragia post-partum: linee guida per la prevenzione, la diagnosi, e il trattamento – Linee Guida AOGOI 2009;
- Raccomandazione per la prevenzione della morte materna o malattia grave correlata al travaglio e/o parto - Ministero della Salute - Raccomandazione n° 6 Marzo 2008;
- Raccomandazione per la prevenzione di Morte o grave danno conseguente a non corretta attribuzione del codice triage nella Centrale operativa 118 e/o all'interno del Pronto soccorso - Ministero della Salute - Raccomandazione n°15 - Febbraio 2013;
- Raccomandazione per la prevenzione della morte o disabilità permanente in neonato sano di peso maggiore di 2500 grammi non correlata a malattia congenita- Ministero della Salute - Raccomandazione n° 16 Aprile 2016;
- Accordo Stato Regioni 16.12.2010: “Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell’appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo”;
- Emorragia del post partum: come prevenirla, come curarla - Ministero della Salute, Linea guida SNLG, ultimo aggiornamento 2020;
- Intrapartum care for healthy women and babies - Clinical guideline, last updates 2020;
- Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole - SNLG Ministero della Salute 2016;
- Gravidanza fisiologica - SNLG Ministero della Salute 2014;
- Mortalità materna in Europa: cause e differenze – Sorveglianza Ostetrica ITOSS 2022;
- Donati S, Senatore S, Ronconi A and the Regional Maternal Mortality group. Maternal mortality in Italy: a record linkage study. BJOG 2011;118:872-9;
- Senatore S, Donati S, Andreozzi S. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma Istituto Superiore di Sanità, 2012;
- Postpartum Hemorrhage: A Comprehensive Review of Guidelines, Obstet Gynecol Surv 2022 Nov;77(11):665-682;
- Current State and Future Direction of Postpartum Hemorrhage Risk Assessment, Obstet Gynecol 2021 Dec 1;138(6):924-930;
- Evaluation of blood transfusion rates by blood loss estimation techniques, J Matern Fetal Neonatal Med 2022 Dec;35(25):6961-6966;
- Piano Regionale di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015 - D.C.A. n.103/2018;
- Documento Tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania - D.C.A. n. 32/2019;
- Programmazione di attività per la promozione e potenziamento della lotta al dolore durante il travaglio di parto per via naturale, parto-analgesia - DCA 109/2016;
- Introduzione classificazione di Robson per il monitoraggio dell’appropriatezza del taglio cesareo -DCA n. 155/2016;
- Approvazione Linee di Indirizzo per la riorganizzazione dello STEN e l’attivazione dello STAM in Regione Campania - DCA n.62/2018;
- Modifica del Comitato Permanente del Percorso Nascita Regionale - (C.P.N.R.) DCA N. 50/2019 D.C.A. 37/2016 - D.C.A. 68/2016 - DCA 4/2017;
- Primary Postpartum Haemorrhage - Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program 2021.

3. RAZIONALE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) afferma che l'emorragia del post partum (EPP) è, a livello globale, la prima causa di mortalità e grave morbosità materna. La condizione è infatti responsabile di circa un quarto delle morti che avvengono in gravidanza, al parto o durante il puerperio (WHO 2012), di cui la gran parte si verifica nei paesi del Sud del mondo (Khan 2006).

Una revisione sistematica (Calvert 2012) riporta una prevalenza di EPP con perdita ematica ≥ 500 ml globalmente pari al 10,8% (IC 95%: 9,6-12,1). Il dato presenta un'ampia variabilità regionale compresa tra il 7,2% (IC 95%: 6,3-8,1) in Oceania e il 25,7% (IC 95%: 13,9-39,7) in Africa. La stessa condizione presenta una prevalenza dell'8% in America Latina e in Asia e del 13% in Europa e Nord America. La prevalenza di EPP maggiore, con perdita ematica ≥ 1.000 ml, è invece significativamente più bassa, con una stima globale del 2,8% (IC 95%: 2,4-3,2) (Calvert 2012). Anche per l'EPP grave il continente Africano registra la prevalenza maggiore, pari al 5,1% (IC 95%: 0,3-15,3), seguita dal 4,3% in Nord America e dal 3% in America Latina, Europa e Oceania. L'Asia detiene la prevalenza più bassa della condizione pari al 1,9%.

Nelle ultime due decadi molti studi hanno riportato un aumento di incidenza dell'EPP anche nei paesi industrializzati nonostante questa condizione sia storicamente meno frequente nei paesi a sviluppo economico avanzato.

4. EPIDEMIOLOGIA DELL'EMORRAGIA POST-PARTUM IN ITALIA

In Italia il Ministero della Salute ha sostenuto con continuità, una serie di progetti multiregionali coordinati dall'ISS con l'obiettivo di raccogliere dati affidabili e di qualità sulla mortalità e grave morbosità materna.

L'emorragia ostetrica in generale, e in particolare la EPP, è risultata essere la prima causa di mortalità e grave morbosità materna tra il 2006 e il 2012.

Dal 2015 l'ISS ha istituito un sistema di sorveglianza e monitoraggio ostetrico coinvolgente 8 regioni (Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia e Sicilia, con una copertura del 73% dei nati del paese) che si avvale di una duplice metodologia per rilevare le morti materne: un record-linkage retrospettivo tra registro di mortalità e schede di dimissione ospedaliera, e una sorveglianza attiva che prevede la segnalazione di tutti i casi incidenti che si verificano nelle regioni partecipanti e la loro analisi puntuale tramite audit e indagine confidenziale multiprofessionale

Le indagini confidenziali realizzate nell'ambito del sistema di sorveglianza ISS-regioni tra il 2013 e il 2015 hanno evidenziato che oltre la metà dei casi di morte materna dovuta a EPP presentavano un'assistenza al di sotto dello standard. Le principali criticità emerse dall'analisi dei casi evitabili presi in esame sono:

- ✓ l'inappropriatezza dell'indicazione al taglio cesareo, sia programmato che d'urgenza; l'inappropriato monitoraggio della puerpera nell'immediato post partum e nelle prime 24 ore dal parto;
- ✓ l'inadeguata comunicazione tra professionisti;
- ✓ l'incapacità di apprezzare la gravità del problema;
- ✓ il ritardo nella diagnosi e nel trattamento,
- ✓ l'inappropriata assistenza durante la gravidanza e la mancata richiesta di prodotti del sangue nei tempi opportuni.

Il margine di evitabilità dei decessi secondari a EPP, descritto in tutti i paesi che si sono dotati di un sistema di indagini confidenziali, va interpretato come un'opportunità per migliorare l'organizzazione e la qualità dell'assistenza con l'obiettivo di ridurre gli esiti sfavorevoli per la madre e il neonato.

4. ANALISI DEL CONTESTO

Nell'anno 2021 in regione Campania sono stati registrati (dati SDO) **43.362 parti** (Tabella1) in **49 punti** nascita (16 di II livello e 33 di I livello)

Nel DCA 62/2018 vengono individuati i seguenti centri HUB, destinati allo STAM, per la regione Campania

Centri HUB per la provincia di NAPOLI (bacino di utenza circa 25.000 parti/anno):

- AOU Federico II
- AORN A. Cardarelli

Centri HUB per la provincia di SALERNO (bacino di utenza circa 7.000 parti/anno):

- AOU Ruggi d'Aragona

Centri HUB per la provincia di CASERTA (bacino di utenza circa 7000 parti/anno):

- AO Sant'Anna e San Sebastiano

Centri HUB per la Provincia di AVELLINO (bacino di utenza circa 3000 parti/anno):

- AORN G. Moscati

Centri HUB per la provincia di BENEVENTO (bacino di utenza circa 2000 parti/anno):

- AO G. Rummo

Tabella 1

Struttura	Totale parti	Spon.	TC	TC primari	% TC Primari
A.O.U. 'FEDERICO II' DI NAPOLI	2702	1306	1320	748	28%
Fondazione Evangelica Betania	1713	1082	580	249	15%
Casa di Cura Osp. Internazionale	1590	569	983	495	31%
Casa di Cura Villa Cinzia	1547	567	972	474	31%
Casa di Cura Villa dei Platani	1537	844	386	240	16%
A.O. OO.RR. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona"	1467	678	767	445	30%
Casa di Cura Ospedale Fatebenefratelli	1395	642	739	451	32%
Casa di Cura 'N.S. di Lourdes' s.p.a.	1387	590	755	339	24%
P. O. Umberto I Nocera Inferiore - Pagani	1323	585	707	395	30%
Clinica Mediterranea S.p.A.	1230	656	454	287	23%
Casa di Cura Pineta Grande	1217	513	564	301	25%
A.O. Sant'Anna e San Sebastiano Caserta	1159	640	484	300	26%
Hippocratica s.p.a. Casa di Cura Villa del Sole	1133	434	653	396	35%
Azienda Ospedaliera S.G. Moscati	1109	724	327	204	18%
Casa di Cura Villa dei Fiori s.r.l. - Acerra	1097	402	685	379	35%
Casa di Cura Maria Rosaria s.p.a.	1064	444	569	212	20%
Clinica Sanatrix S.p.A.	1025	364	660	368	36%
Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli	1012	534	449	228	23%
Casa di Cura Villa Stabia	985	465	489	267	27%
A.O.U. Luigi Vanvitelli	968	594	328	150	15%

Ospedale San Giuliano	909	420	464	203	22%
Clinica Santa Patrizia	907	313	586	230	25%
S. Leonardo	860	513	322	176	20%
P. O. S.M. Speranza Battipaglia	921	287	533	336	36%
Casa di Cura 'La Madonnina' s.r.l.	806	381	418	177	22%
Casa di Cura 'Villa Fiorita' s.p.a. - Capua	791	279	475	269	34%
Villa del Sole	738	261	448	201	27%
Ospedale Civile S. Giovanni di Dio	738	422	310	116	16%
Presidio Ospedaliero Rummo	710	454	245	144	20%
P. O. di Marcianise	672	363	285	139	21%
P. O. "S. Maria Delle Grazie"	643	329	310	177	28%
A.O. 'A. Cardarelli'	635	281	321	173	27%
Casa di Cura San Paolo	589	176	411	191	32%
Clinica Villa delle Querce	570	153	416	196	34%
Clinica San Michele	563	256	305	153	27%
OSPEDALI RIUNITI AREA NOLANA	517	295	199	91	18%
P. O. S.G. Moscati di Aversa	516	331	180	46	9%
Osp. De Luca e Rossano	504	305	179	111	22%
P.O. S.Paolo	504	199	295	142	28%
ICM - Istituto Clinico Mediterraneo S.p.A.	498	186	291	158	32%
P.O. Martiri di Villa Malta Sarno	470	226	241	127	27%
P.O. OSPEDALE DEL MARE	362	196	161	72	20%
P. O. Luigi Curto di Polla	341	153	175	89	26%
Dea Vallo della Lucania	279	90	187	116	42%
P. O. San Rocco	271	118	147	75	28%
Casa di Cura S. Maria La Bruna s.r.l.	266	93	173	76	29%
P. O. dell'Immacolata - Sapri	259	161	94	47	18%
Ospedale Ariano Irpino	218	110	108	57	26%
Ospedale Rizzoli	182	85	94	53	29%
Presidio Ospedaliero Piedimonte Matese	169	74	90	38	22%
Casa di Cura Ruesch S.p.A.	152	17	135	104	68%
P.O. San Giovanni Bosco	142	45	90	40	28%
TOTALE PARTI	43362				

La decima revisione della International Classification of Disease (ICD-10) (WHO, 2004) definisce la morte materna come la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo management, ma non per cause accidentali o incidentali.

L'indicatore di esito più frequentemente utilizzato per rilevare il numero di morti materne è il rapporto di mortalità materna (Maternal Mortality Ratio: MMR) che esprime il rapporto tra il numero di morti materne dirette e indirette rilevate durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine in un dato intervallo di tempo e il numero dei nati vivi nel medesimo intervallo di tempo.

Per lo studio delle morti direttamente correlate a cause ostetriche un altro importante indicatore è il "rapporto di mortalità materna ostetrico diretto" (Direct Maternal Mortality Ratio: DMMR) che è dato dal rapporto tra le sole morti materne dirette fino a 42 giorni dall'esito di gravidanza e il totale dei nati vivi. Il rapporto di mortalità materna ostetrico diretto è una misura delle morti che si verificano come conseguenza

di complicazioni ostetriche e sono considerate a livello internazionale le morti materne con più ampio margine di evitabilità.

Il sistema di sorveglianza della mortalità materna coordinato dall'Iss raccoglie dati completi e affidabili sulla mortalità materna in 13 Regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Marche, Toscana, Lazio, Campania, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna), coprendo il 91% dei nati in Italia

Una rete di Sorveglianza della mortalità materna, supportata dalla Rete Rischio clinico, con raccolta dei casi e studio delle informazioni anonime e confidenziali - alla stregua del modello *Confidential Enquiries* e *no blame* del Regno Unito, operativo dal 1952 - è attiva già da molti anni in Regione Campania (la Campania è stata tra le prime Regioni ad aderire al progetto dell'ISS) e ha coinvolto le strutture pubbliche e private presenti sul territorio dotate di UU.OO di Ostetricia e Ginecologia e/o Terapia Intensiva (TI) e/o Unità Coronariche (UTIC) e/o Stroke Unit/Unità Ictus.

Gli obiettivi della sorveglianza sono: rendere disponibili stime affidabili della mortalità materna, individuare i principali determinanti delle morti materne, promuovere interventi di sanità pubblica finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza al percorso nascita e alla prevenzione delle morti evitabili, promuovere e facilitare la diffusione di pratiche cliniche di comprovata efficacia e appropriatezza (EBM), di promuovere una cultura della trasparenza finalizzata al miglioramento dell'assistenza e non alla colpevolizzazione dei professionisti, promuovere il confronto tra professionisti anche attraverso l'utilizzo dell'*audit* multi-professionale, in particolare il Significant Event Audit (SEA).

La Tabella 2 descrive nel dettaglio i nati vivi, l'MMR e il DMMR per Regione e per anno di disponibilità dei flussi adottati per effettuare le stime. Il Regno Unito e la Francia presentano un MMR pari a circa 10 morti materne ogni 100.000 nati vivi (2, 3); il dato italiano risulta quindi in linea con quello di Paesi dotati di sistemi socio-sanitari analoghi al nostro e nei quali è attivo un sistema di sorveglianza della mortalità materna.

	Anni	Nati vivi	Mortalità materna (≤ 42 gg)				Mortalità materna diretta (≤ 42 gg)			
			n.	MMR	IC 95%		n.	DMMR	IC 95%	
Piemonte	2006-2012	268.301	19	7,08	4,26	11,06	8	2,98	1,29	5,88
Lombardia	2006-2012	672.592	48	7,14	5,26	9,46	30	4,46	3,01	6,37
Friuli Venezia Giulia	2006-2012	71.983	3	4,17	0,86	12,18	1	1,39	0,04	7,74
Emilia-Romagna	2006-2012	285.587	22	7,70	4,83	11,66	10	3,50	1,68	6,44
Toscana	2006-2012	225.179	15	6,66	3,73	10,99	7	3,11	1,25	6,40
Lazio	2006-2012	378.551	48	12,68	9,35	16,81	20	5,28	3,23	8,16
Campania	2006-2012	414.038	51	12,32	9,17	16,81	29	7,00	4,69	10,06
Puglia	2004-2010	268.719	23	8,56	5,43	12,84	17	6,33	3,69	10,13
Sicilia	2006-2012	339.707	40	11,77	8,41	16,03	21	6,18	3,38	9,45
Sardegna	2006-2012	92.631	8	8,64	3,73	17,02	6	6,48	2,38	14,10
Totale		3.017.288	277	9,18	8,13	10,33	149	4,94	4,18	5,80

Tabella 2 : rapporto di mortalità materna (MMR) e Rapporto di mortalità materna diretta (DMMR) per Regione

5. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

lo scopo del presente PDTA è quello di definire gli appropriati comportamenti assistenziali e la procedura organizzativa multidisciplinare da adottare nella gestione dell'EPP al fine di uniformare i comportamenti degli operatori e facilitarne l'integrazione in procedure sempre più complesse per definire l'origine del sanguinamento, identificarne le cause e predisporre le opportune misure terapeutiche.

Obiettivo generale è fornire delle indicazioni di buona pratica clinica per identificare le donne a maggior rischio di EPP, identificare gli interventi assistenziali e organizzativi per il management dell'emorragia post-parto, realizzare uno strumento di supporto decisionale in grado di garantire rapidità di intervento, buona comunicazione tra i professionisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del caso ed efficace per ridurre la probabilità di accadimento di esiti avversi prevenibili e aumentare la sicurezza delle pazienti nelle strutture sanitarie.

Il presente PDTA è rivolto agli operatori sanitari che sono coinvolti nel percorso nascita e nell'assistenza delle pazienti durante la gravidanza e che gestiscono la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'EPP nei punti nascita (medici specialisti in ginecologia e ostetricia, anesthesiologia, ematologia, radiologia interventistica, medicina trasfusionale, anatomia patologica; infermieri; ostetriche). Esso si applica a tutte le pazienti gravide nell'Area Parto delle strutture sanitarie pubbliche e private.

6. ACRONIMI

ATIII: Antitrombina III.,
BCF :Battito cardiaco fetale
CC: Cartella Clinica
CI: Consenso Informato
CID:coagulazione intravascolare disseminata
CTG :cardiotocogramma
ECG: Elettrocardiogramma
EGA: Emogasanalisi
EPP: Emorragia Post Partum
FC :Frequenza cardiaca
Fibr: Fibrinogeno
GRC: Globuli rossi concentrati
ISS: Istituto Superiore di Sanità
LG: Linea Guida
It OSS: Italian Obstetric Surveillance System
MEC : Malattie Emorragiche Congenite
MMR: Maternalmortality ratio
MMG: Medici di Medicina generale
PA: Pressione arteriosa
PAO: Pressione arteriosa omerale
PFC
PO : Presidio Ospedaliero
PLT: Piastrine
PT: Attività Tromboplastina
PVC: Pressione venosa centrale
PZ: paziente

RF: Raccomandazione Forte
TC: Taglio Cesareo
TEG: Tromboelastogramma
TI: Terapia intensiva
UO: Unità Operativa

7.DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO

Esistono molteplici definizioni di EPP che si basano principalmente sulla stima del volume della perdita ematica e sulle modificazioni dello stato emodinamico della donna (*Rath 2011, Mousa 2014*).

L'emorragia post-partum primaria è definita comunemente come una perdita di sangue oltre i 500 ml nelle prime 24 ore dopo un parto vaginale, e oltre i 1.000 ml dopo un TC.

L'EPP post-partum secondaria si riferisce ai casi di emorragia insorti tra le 24 ore e le 12 settimane dopo il parto (*Mousa 2014, Arulkumaran 2009, ACOG 2006, WHO 2009*).

L'EPP primaria si distingue in:

- **EPP minore** in caso di perdita ematica stimata tra 500 e 1.000 ml;
- **EPP maggiore** in caso di perdita ematica stimata >1.000 ml.

L'EPP maggiore a sua volta è distinta in due condizioni di diversa gravità che comportano un'allerta e una prognosi diversificate:

- **EPP maggiore controllata** in caso di perdita ematica controllata, con compromissione delle condizioni materne che richiede un monitoraggio attento;
- **EPP maggiore persistente** in caso di perdita ematica persistente e/o segni di *shock* clinico con una compromissione delle condizioni materne che comporta un pericolo immediato per la vita della donna.

8. EZIOLOGIA

Le cause di EPP possono essere molteplici. Nella pratica clinica vengono riassunte sinteticamente attraverso la formula delle "4T" [Mukherjee S, 2009; Lancé MD, 2013]:

- **Tono** (in relazione alle possibili anomalie della contrazione uterina (atonia uterina);
- **Tessuto** (per la ritenzione di tessuto amniocoriale o placentare all'interno della cavità uterina);
- **Trauma** (per lesioni tissutali, ad esempio per rottura uterina, lacerazioni cervicali, inversione uterina o lacerazioni del canale del parto);
- **Trombina** (in relazione a disordini emocoagulativi dovuti a disfunzione della trombina).

Le principali cause di emorragia post-partum sono: atonia uterina (90%), lacerazioni della cervice e/o del perineo (5%), ritenzione di materiale placentare (4%), disordini della coagulazione, inversione uterina, e rottura d'utero (1%).

Le anomalie della placentazione, come la placenta previa o placenta accreta, si pone oggi come importante causa di emorragia primaria, come diretta conseguenza dell'aumento della frequenza di tagli cesarei e dell'aumento dell'età delle donne al parto.

Tuttavia, molti dei casi di EPP avvengono in donne senza fattori di rischio [Ministero della Salute, 2007].

Un'attenzione particolare deve anche essere posta alla valutazione dell'anemia e alla sua prevenzione: l'anemia infatti, oltre a costituire un fattore di rischio per l'insorgenza di EPP (soprattutto se di grado grave),

può avere conseguenze negative anche sugli esiti del sanguinamento, che risultano peggiori in una paziente con una importante anemia di base rispetto a una paziente con valori di emoglobina pre-parto nel range di normalità.

9.FATTORI DI RISCHIO

In Figura 1, sono indicati i maggiori fattori di rischio di EPP primaria scientificamente riconosciuti e potenziali così' come esposti nella Linea Guida n. 26 del Ministero della Salute sull'Emorragia Post Partum.

Tabella 1 –

Fattori di rischio	Eziologia	Odds ratio (95% CI)	Riferimenti bibliografici
Gravidanza multipla	Tono	3,3 (1,0-10,6) 4,7 (2,4-9,1)	Combs et al., 1991a Sosa et al., 2009
Precedente EPP	Tono	3,6 (1,2-10,2)	Combs et al., 1991a
Preeclampsia	Trombina, Tono	5,0 (3,0-8,5) 2,2 (1,3-3,7)	Combs et al., 1991b
Peso alla nascita >4.000 gr	Tono	2,11 (1,62-2,76) 2,4 (1,9-2,9)	Bais et al., 2004 Sosa et al., 2009
Mancata progressione del secondo stadio	Tono	3,4 (2,4- 4,7) 1,9 (1,2-2,9)	Sheiner et al., 2005 Combs et al., 1991b
Prolungamento del terzo stadio del travaglio	Tono	7,6 (4,2-13,5) 2,61 (1,83-3,72)	Combs et al., 1991a Bais et al., 2004
Placenta ritenuta	Tessuto	7,83 (3,78-16,22) 3,5 (2,1-5,8) 6,0 (3,5-10,4)	Bais et al., 2004 Sheiner et al., 2005 Sosa et al., 2009
Placenta accreta	Tessuto	3,3 (1,7-6,4)	Sheiner et al., 2005
Episiotomia	Trauma	4,7 (2,6-8,4) 2,18 (1,68-2,76) 1,7 (1,2-2,5)	Combs et al., 1991a Bais et al., 2004 Sosa et al., 2009
Lacerazione perineale	Trauma	1,4 (1,04-1,87) 2,4 (2,0-2,8) 1,7 (1,1-2,5)	Bais et al., 2004 Sheiner et al., 2005 Sosa et al., 2009

10. MODALITÀ OPERATIVE

10.1 Prevenzione

- Valutazione dei fattori di rischio

Al fine di facilitare la migliore organizzazione dell'assistenza e la scelta di un centro nascita adeguato alla complessità assistenziale, durante la gravidanza devono essere prese in esame e valutate, insieme alla donna, tutte le condizioni che rappresentano potenziali fattori di rischio e/o predittivi per l'EPP.

In gravidanza	In corso di accessi ambulatoriali pubblici ospedalieri, pubblici consultoriali, privati etc. andrebbero evidenziati i seguenti fattori di rischio e segnalati in cartella clinica: • precedente EPP, • gravidanza multipla, • preeclampsia, • peso fetale stimato >4.000 g, • placenta previa, • distacco intempestivo di placenta • sospette anomalie della placentazione (placenta previa / accreta) o dell'inserzione cordonale (vasa previa) • anomalie uterine malformative • disordini della coagulazione ereditari (MEC malattie emorragiche congenite i più frequenti sono la malattia di von Willebrand, l'emofilia A o deficit di fattore VIII in eterozigosi e l'emofilia B o deficit di fattore IX) o acquisiti; stati anemici
Al momento del ricovero e durante il travaglio di parto	L'attenta valutazione anamnestica, per identificare le donne a maggior rischio di sanguinamento eccessivo, deve essere effettuata di routine non solo durante l'assistenza in gravidanza, ma anche al momento del ricovero per travaglio di parto, per facilitare il ricorso tempestivo alle eventuali terapie mediche e chirurgiche e l'organizzazione dell'assistenza in caso di emergenza. Valutazione dei fattori di rischio durante il travaglio -parto • Mancata progressione I-II stadio travaglio • Prolungamento III stadio • Anomalie della placentazione • placenta ritenuta • episiotomia e lacerazioni perineali • parto operativo • inversione uterina • induzione farmacologica al travaglio di parto • iperpiressia in travaglio-parto • parto precipitoso • uso di ossitocina >12 ore • età materna >40 anni • utilizzo di antidepressivi inibitori reuptake della serotonina

Raccomandazioni • prendere in esame i fattori di rischio per EPP in ogni donna assistita durante l'assistenza in gravidanza e al momento del ricovero per il parto, al fine di identificare precocemente le pazienti a rischio
--

- tutte le donne a rischio di EPP per le seguenti condizioni: precedente EPP, placenta previa, sospetta placentazione anomala e preeclampsia grave, vengano indirizzate a strutture sanitarie di livello appropriato per la gestione della complessità assistenziale e monitorate con particolare attenzione durante il post partum.
- la vigilanza e la diagnosi precoce dell'emorragia in tutti i setting assistenziali perché molti casi di EPP non presentano fattori di rischio identificabili.
- indagare la localizzazione placentare in tutte le donne in occasione dell'ecografia di screening del secondo trimestre e, qualora indicata, in occasione di quella del terzo trimestre.
- determinare in tutte le donne con precedente taglio cesareo la localizzazione della sede di impianto del sacco gestazionale, in occasione dell'ecografia ostetrica del I trimestre, per escludere una gravidanza su cicatrice da taglio cesareo.

Interventi per ridurre il rischio di EPP nelle donne con fattori di rischio noti

- offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane.
- indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza, ed effettuare opportuni correttivi (es. supplementazione di ferro)
- assicurare il counselling e i test in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.
- offrire informazioni e screening delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) alla prima visita (idealmente entro 13 settimane) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.
- offrire tempestivamente anche al partner counselling e screening se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia.
- controllare le concentrazioni ematiche dei fattori della coagulazione specifici nel terzo trimestre e possibilmente il giorno del ricovero per il parto nelle donne affette da malattie emorragiche congenite, per stabilire la necessità di profilassi in caso di livelli inferiori a quelli raccomandati.
- indirizzare per il parto le donne affette da malattie emorragiche congenite in centri con équipe multidisciplinare formata da ginecologo, anestesista e medico esperto in patologie della coagulazione e dotati di laboratorio, banca del sangue e disponibilità di concentrati dei fattori della coagulazione per il trattamento.

➤ **Prevenzione e trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue**

- raccogliere informazioni sull'orientamento della donna per quanto riguarda l'accettazione di trasfusioni e di tecniche di recupero intraoperatorio del sangue in occasione della **prima visita prenatale**.
- **E' fondamentale il Counselling** attraverso il quale è necessario offrire alla donna che rifiuta trasfusioni l'opportunità di discutere il consenso con un clinico esperto, il quale deve informarla in modo completo sui rischi che questo rifiuto comporta, sulle prove di maggiore mortalità e morbosità materna indirizzandola a strutture sanitarie di livello appropriato; **durante il counselling informare la donna che il rifiuto di trasfusioni potrà comportare in caso di emorragia un piu' precoce ricorso alle strategie chirurgiche compreso l'isterectomia**
- ottimizzare prima del parto la concentrazione emoglobinica nelle donne che rifiutano trasfusioni.
- inserire un elenco di tutti gli emoderivati accettabili per la paziente nella cartella clinica della donna che rifiuta trasfusioni **(soluzioni di albumina, crioprecipitato, fattori della coagulazione, immunoglobuline)e valutare la possibilità di utilizzare le tecniche di recupero intraoperatorio del sangue**
- considerare precocemente l'utilizzo di farmaci e procedure meccaniche e chirurgiche per evitare il ricorso a trasfusioni di emocomponenti nelle donne che rifiutano trasfusioni.

➤ **Ridurre la perdita ematica**

Il trattamento attivo del terzo stadio nel parto vaginale:	Si raccomanda di somministrare 10 UI IM di ossitocina dopo l'espulsione della spalla anteriore o immediatamente dopo l'espulsione del feto, prima di clampare e tagliare il funicolo. Si raccomanda in donne a rischio aumentato di emorragia del post partum la somministrazione di 10 UI IM di ossitocina dopo l'espulsione della spalla anteriore o immediatamente dopo l'espulsione del feto prima di clampare e tagliare il funicolo, seguita da un'infusione lenta di 8-10 UI/ora in soluzione isotonica per 2-4 ore. Si raccomanda nel caso una donna a basso rischio chieda un approccio fisiologico senza ossitocina, di informarla dettagliatamente dei benefici associati al trattamento. Se la donna, dopo avere ricevuto queste informazioni, conferma la personale valutazione del rapporto beneficio/danno favorevole all'approccio fisiologico, si raccomanda di assecondarla in questa scelta documentando in cartella l'assistenza concordata. Si raccomanda, in assenza di segni di compromissione fetale di non clampare il cordone ombelicale prima che siano trascorsi 1-3 minuti dalla espulsione del feto, attendendo, se la donna lo desidera, fino alla fine delle pulsazioni del funicolo
--	--

	Si raccomanda di esercitare un'eventuale trazione controllata del funicolo solo dopo la somministrazione di ossitocina, il clampaggio del cordone ombelicale e il riconoscimento di segni di distacco placentare Si raccomanda di non somministrare di routine ossitocina in infusione per via ombelicale né prostaglandine Si raccomanda di porre diagnosi di terzo stadio del travaglio prolungato trascorsi 30 minuti dalla nascita se è stata somministrata ossitocina, o trascorsi 60 minuti nell'approccio fisiologico.
Nel taglio cesareo	Si raccomanda l'ossitocina come farmaco di prima scelta per la prevenzione dell'EPP nel taglio cesareo. Si raccomanda in donne a basso rischio di emorragia post partum dopo taglio cesareo una dose di 5 UI di ossitocina in bolo endovenoso lento (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare), seguita da un'infusione lenta di 10 UI/ora in soluzione isotonica per 2-4 ore. Si raccomanda la trazione controllata del cordone per favorire il secondamento della placenta

10.2 Management

➤ Gestione Multidisciplinare dell'emorragia del post partum

Dati presenti in letteratura evidenziano che per aumentare la probabilità di sopravvivenza della paziente l'EPP deve risolversi entro un'ora dall'inizio dell'EPP stessa o entro un'ora dall'inizio dell'EPP la flow-chart terapeutica deve raggiungere l'ultimo step ("golden hour").

Il percorso terapeutico della paziente che va incontro a EPP richiede uno stretto coinvolgimento di più figure professionali: lo specialista ginecologo, l'anestesista rianimatore, il trasfusionista, il radiologo interventista. In una condizione in cui la tempestività risulta vitale per ridurre eventuali complicanze a carico della paziente, un algoritmo di trattamento di impronta multidisciplinare si propone di contribuire ad ottimizzare la gestione dell'evento emorragico [RCOG 2009-2011; CMACE, 2011; Linee Guida AOGOI, 2009]

I cardini del trattamento dell'EPP sono:

- 1) il mantenimento della contrattilità uterina, ottenuto tramite mezzi fisici o farmacologici;
- 2) il mantenimento o sostegno del circolo con opportuna idratazione;
- 3) la prevenzione o la terapia della coagulopatia emorragica instauratasi.

È possibile identificare quattro componenti che devono essere messe in atto simultaneamente nella gestione dell'EPP: comunicazione, rianimazione e monitoraggio, ricerca delle cause e trattamento per arrestare l'emorragia.

La comunicazione è parte integrante della gestione dell'EPP, condizione che richiede sempre un passaggio di informazioni rapido ed efficiente tra professionisti di diverse specialità – ostetriche, ginecologi, anestesisti, medici esperti di patologie della coagulazione, trasfusionisti.

Ogni presidio sanitario deve pertanto dotarsi di appropriate procedure che contengano indicazioni chiare sulla modalità di informazione/allerta/chiamata dei professionisti necessari in base alla gravità dell'EPP.

In primo luogo è strategico **adottare una classificazione concordata dell'emergenza/urgenza** nella comunicazione con il team di sala parto, con il centro trasfusionale, e nella documentazione in cartella distinguendo:

- EPP minore in caso di perdita ematica stimata tra 500 e 1.000 ml;
- EPP maggiore in caso di perdita ematica stimata >1.000 ml.

➤ **Valutazione della perdita ematica**

Non esiste un criterio unico e infallibile per valutare la perdita ematica. L'operatore deve sempre impiegare il termine "stima" della perdita ematica. La migliore "stima" della perdita ematica si riesce a ottenere integrando:

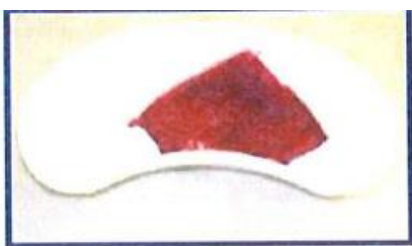
- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. valutazione qualitativa2. valutazione quantitativa3. valutazione clinica/sintomatologica. |
|--|

Per cercare di massimizzare l'accuratezza della rilevazione durante l'emergenza emorragica, è opportuno ricorrere non solo alla **stima visuale**, ma anche ad altri strumenti di rilevazione, tra cui l'**utilizzo di sacche trasparenti graduate** per la raccolta del sangue (Shorn 2010), il **peso di teli, garze e pezze laparotomiche intrisi di sangue** e la sistematica **valutazione dei segni clinici** e dei sintomi di ipovolemia materna.

Il *poster* visuale diffuso dal *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* britannico (RCOG 2006) (Figura 3) può rappresentare un ausilio per la valutazione della perdita ematica effettiva in caso di emergenza emorragica e dovrebbe essere disponibile nei presidi assistenziali e conosciuto dai professionisti sanitari.



Assorbente macchiato
30 ml



Tampone piccolo
60 ml



Assorbente inzuppato
100 ml



Lenzuolo per incontinenza
250 ml



Tampone grande inzuppato
(45x45 cm) 350 ml



Arcella reniforme
500 ml



Versamento solo sul letto
1.000 ml



Versamento sul pavimento
(diametro 100 cm) 1.500 ml



Versamento sul pavimento
2.000 ml

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists britannico (RCOG 2006)

Considerata la difficoltà nella rilevazione accurata della perdita ematica e la sua ricaduta sulla complessità delle decisioni relative all'appropriata gestione dell'emergenza da EPP, è importante rilevare che **anche i segni clinici e i sintomi di ipovolemia devono entrare a far parte della valutazione della gravità del quadro emorragico.**

I professionisti sanitari devono tuttavia essere consapevoli che l'incremento fisiologico del volume sanguigno circolante in gravidanza comporta una minore sensibilità dei segni di *shock* ipovolemico.

In gravidanza occorre infatti una perdita di oltre 1.000 ml per alterare il valore del polso e della pressione arteriosa (PA). Tachicardia, tachipnea e una considerevole diminuzione della PA sono infatti compatibili con una perdita ematica pari a 1.000-1.500 ml. In aggiunta ai metodi di rilevazione già descritti, valutare la compromissione del quadro emodinamico della donna, in base ai parametri di riferimento riportati nella seguente tabella

Tabella 3. Principali riscontri clinici in caso di EPP in base all'entità della perdita ematica (Leduc 2009)

<i>Perdita ematica</i>	<i>Pressione sistolica</i>	<i>Segni e sintomi</i>	<i>Grado dello shock</i>
500-1.000 ml (10-15%)	Normale	Palpitazioni, tremori, tachicardia	Compensato
1.000-1.500 ml (15-25%)	Leggero decremento (80-100 mmHg)	Debolezza, sudorazione, tachicardia	Lieve
1.500-2.000 ml (25-35%)	Forte decremento (70-80 mmHg)	Agitazione, pallore, oliguria	Moderato
2.000-3.000 ml (35-45%)	Profondo decremento (50-70 mmHg)	Collasso, fame d'aria, anuria	Grave

L'Indice di Shock (IS) è un parametro utilizzato nella pratica clinica per valutare lo shock ipovolemico, e corrisponde al **rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica (FC/PAS)**. Nella popolazione generale l'IS presenta un range di normalità compreso tra 0,5 e 0,7 (Cannon 2009)

L'Indice di Shock Ostetrico (ISO) è un indicatore di instabilità emodinamica utile in caso di EPP maggiore, specie se persistente. Un ISO >1 viene considerato un indicatore di gravità clinica e un predittore della necessità di trasfondere la paziente, a patto che la donna abbia una risposta fisiologica all'ipovolemia. Ad esempio, **in caso di preeclampsia l'ISO non risulta affidabile perché la PA alta a riposo può determinare un indice erroneamente rassicurante.**

Recentemente è stata promossa l'adozione di sistemi grafici di monitoraggio dei parametri vitali e di allarme precoce, gli Early Obstetric Warning Systems (EOWS), con l'obiettivo di facilitare l'identificazione tempestiva delle situazioni a rapida evoluzione clinica e ridurre l'incidenza di condizioni di grave morbosità materna.

Nel Regno Unito la Confidential Enquiry into Maternal Death ha raccomandato nel report triennale del 2007 (Lewis 2007) l'adozione del sistema di monitoraggio denominato Modified Early Obstetrics Warning System (MEOWS)

➤ **Valutazione delle condizioni materne**

L'adozione del sistema di monitoraggio e allerta MEOWS, grazie al riconoscimento precoce della compromissione delle condizioni materne, permette di migliorare gli esiti materni in caso di emergenze ostetriche.

Contattare un medico se, in qualsiasi momento, si rileva un parametro ROSSO o due parametri GIALLI

[illegible]

E' importante sottolineare che una singola rilevazione dei parametri vitali secondo lo schema MEOWS non può essere considerata rassicurante **perché fondamentale è la loro variazione nel tempo e il loro inquadramento in una valutazione clinica complessiva.**

- **Frequenza di monitoraggio dei Parametri Materni**

Tutte le donne devono essere sorvegliate per due ore dopo il parto, controllando i segni vitali, il tono del fondo uterino, la perdita ematica.

In donne a Basso rischio, l'ostetrica, effettua i seguenti interventi:

- Valuta fondo uterino e la lochiazione ad un'ora e due ore dal parto
- Valuta entità perdite ematiche
- Rileva e registra la T°C, FC, diuresi entro due ore

In donne ad Alto rischio, l'ostetrica e il medico, effettuano i seguenti interventi:

- valuta fondo uterino e la lochiazione ogni 30 minuti per due ore dal parto
- valuta entità perdite ematiche
- rileva e registra la T°C ad un'ora e due ore
- rileva e registra la FC e la PA ogni 30 minuti per due ore
- registra la minzione entro due ore

In caso di taglio cesareo, nell'immediata fase post-operatoria, devono essere monitorati attentamente ogni 30 minuti i PV, il tono, le perdite ematiche vaginali, le perdite della ferita LPT e la diuresi.

Considerare segni di allarme, anche solo uno tra:

- PAS < 90 mmHg
- FC > 120bpm
- FR > 20 atti/min
- Sat O₂ < 95%
- Diuresi < 20 cc/h

Si raccomanda di monitorare e documentare in cartella clinica i parametri riscontrati.

➤ **Misure assistenziali**

Gestione EPP minore: perdite ematiche tra 500-1000 ml

Chiamare aiuto (ostetrica, ginecologo e anestesisti esperti)

Informare paziente e familiari

- Valutare perdite ematiche
- Valutare stato di coscienza
- Valutare vie aeree e FR e somministrare O₂ alto flusso in maschera
- Monitoraggio in continuo dei parametri vitali (scheda MEOWS)
- Catetere vescicale e controllo diuresi
- Doppio accesso venoso (16 o 14G)
- Prelievo per gruppo, emocromo e coagulazione

- Richiesta di disponibilità componenti ematici
- EGA venoso per lattati
- Eventuale EGA arterioso
- Ripetere emocromo e coagulogramma a intervalli regolari (2-4 ore)

Evitare

- Ipotermia: telini e scaldafiumi
- Acidosi (lattati < 2): rianimazione volêmica
- Desaturazione: ossigenoterapia

Cercare fonte emorragica con regola 4 T

- Tessuto
- Trauma
- Trombina
- Tono

TRATTAMENTO IN BASE ALLE CAUSE

- **Tono:** fondo atonico

Il trattamento dell'atonia uterina richiede in via generale la somministrazione di ossitocici terapeutici anche nel caso fossero stati somministrati in profilassi durante il terzo stadio del travaglio. In linea generale, procedendo dalla profilassi alla terapia si aumenta la dose di ossitocina (i.e. 10 UI/ora in soluzione isotonica) e, qualora dopo 20 minuti non si riscontri alcun effetto, si passa a un uterotonico di seconda linea (Metilergometrina, sulprostone) in base alla situazione clinica della paziente. Si raccomanda, inoltre, di massaggiare il fondo dell'utero mediante movimenti manuali ripetuti di pressione, sfregamento e spremitura. Non esiste una descrizione univoca della tecnica; la più diffusa prevede una mano posizionata sull'addome che massaggia il fondo dell'utero verso il segmento inferiore e l'altra applicata a coppa contro la parte inferiore dell'utero per supportarlo (massaggio bimanuale). Negli studi inclusi in una revisione sistematica (Hofmeyr 2013), il massaggio era iniziato subito dopo la nascita del neonato e continuato per 30 minuti, oppure iniziato dopo l'espulsione della placenta ed eseguito ogni 10 minuti per un'ora. Il massaggio va eseguito per il tempo necessario a raggiungere l'obiettivo della contrazione uterina o della riduzione del sanguinamento dal momento che la manovra può risultare molto dolorosa per la donna. È opportuno favorire l'espulsione di coaguli uterini, avvisando la donna del disagio, e inserire un catetere a permanenza per mantenere la vescica vuota e monitorare la diuresi.

In presenza di EPP si raccomanda come **trattamento farmacologico di prima linea:**

- **Ossitocina 5 UI** in bolo endovenoso lento (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare)
- **ergometrina 0,2 mg i.m** (massimo due fiale)

oppure

- combinazione di ossitocina 5 UI per via enovenosa (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare) ed ergometrina (1 fiale 0,2 mg intramuscolare) da associare a una terapia di mantenimento con ossitocina per infusione (10 UI in soluzione isotonica per 2 ore)

- Si raccomanda di valutare come **trattamento farmacologico di seconda linea**, in presenza di EPP non responsiva al trattamento di prima linea:
- **ergometrina**, i.m. se non utilizzata precedentemente (2 fiale da 0,2 mg) e/o
- **sulprostone** (1 fiala 0,50 mg per via endovenosa in 250 cc; da 0,1 a 0,4 mg/h fino a un max di 1,5 mg nelle 24 ore)

In caso di mancata risposta alla terapia farmacologica si raccomanda di eseguire: *compressione uterina bimanuale, tamponamento endocavitario con catetere a palloncino idrostatico (vedi in seguito).*

In caso di fallimento dei trattamenti farmacologici di prima e seconda linea si raccomanda:

- Di ricorrere senza indugio a procedure e/o interventi attivi per arrestare l'emorragia.
- In presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea si raccomanda di eseguire un esame esplorativo in anestesia, assicurarsi che l'utero sia vuoto e riparare gli eventuali traumi del canale del parto.
- Si raccomanda che ciascun punto nascita disponga di procedure multidisciplinari per la gestione dell'EPP, nelle quali siano definiti anche i tempi e le modalità di un eventuale trasporto in emergenza della donna.

Balloon intrauterino

Nel caso la compressione bimanuale risulti inefficace, è possibile procedere con il tamponamento mediante balloon intrauterino, dopo aver escluso la presenza di lacerazioni e rottura d'utero. Si tratta di una procedura poco invasiva, semplice e rapida che ha l'obiettivo di ridurre il ricorso a metodiche maggiormente invasive. Il balloon, in gomma o silicone, viene inserito in cavità uterina e riempito mediante una soluzione sterile. Tra le procedure conservative, il balloon presenta diversi vantaggi: un tasso di successo analogo a quello di altre procedure di seconda linea, la semplicità e rapidità di utilizzo senza necessità di particolare abilità chirurgica, un basso tasso di complicazioni e la possibilità di impiego in associazione ad altre tecniche. La sua efficacia sembra riconducibile a due principali meccanismi d'azione: la compressione vascolare e l'emostasi della superficie di sanguinamento esercitata dalla pressione del balloon che supera quella arteriosa sistemica (Condous 2003), e lo stiramento delle cellule muscolari uterine con secondaria contrazione riflessa e facilitazione dell'emostasi (Cho 2008). I modelli di balloon utilizzati nella pratica clinica sono diversi e comprendono: il condom, il catetere di Foley, il balloon di Rush, il balloon di Bakri e il tubo di Sengstaken-Blakemore (Georgiou 2009). L'efficacia della procedura nell'arrestare l'emorragia viene valutata attraverso il test di tamponamento (Condous 2003), che è definito "positivo" quando con il riempimento del balloon si ottiene l'arresto dell'emorragia, e le probabilità che la paziente richieda una laparotomia sono significativamente ridotte. In caso di test "negativo" – mancato arresto della perdita dopo il riempimento del balloon – sussiste invece l'indicazione a procedere con procedure chirurgiche aggiuntive. In caso di parto vaginale, i balloon possono essere inseriti per via transvaginale, senza necessità di laparotomia, utilizzando una pinza atraumatica dopo aver identificato la cervice con pinze ad anelli, o digitalmente esercitando una piccola pressione per il posizionamento attraverso il canale cervicale. Dopo un parto vaginale o dopo TC a dilazione avanzata, è raccomandato un tamponamento vaginale per evitare la dislocazione del balloon in vagina a causa della dilatazione della cervice uterina. L'inserimento e la conferma del corretto posizionamento del balloon possono essere effettuati mediante controllo ecografico (Cho 2008), ricordando che lo spostamento del catetere verso il segmento uterino inferiore, visualizzabile al controllo ecografico, non significa che la metodica abbia fallito, perché il balloon per poter esercitare una adeguata pressione sul plesso vascolare uterino non deve essere collocato sul fondo dell'utero. In caso di laparotomia per taglio

cesareo, il balloon può essere inserito per via vaginale dopo la chiusura dell'utero, avendo cura di riempire il balloon prima di chiudere il sito laparotomico per verificare la sua distensione, oppure può essere posizionato in utero, prima di chiudere la breccia uterina, e procedendo con il riempimento dopo aver chiuso l'incisione. Il volume medio di riempimento con soluzione salina, o acqua sterile sufficiente per ottenere l'emostasi, si attesta intorno ai 300-500 ml, ma è il giudizio dei clinici a valutare l'opportunità di sospendere o aumentare il riempimento del balloon a seconda dei singoli casi (Doumouchsis 2008). Il volume di riempimento è funzione della capacità della cavità uterina e della risposta ottenuta. In caso di sovradistensione uterina, per gravidanza multipla o polidramnios, o in caso di grande multiparità, può essere necessario ricorrere a volumi maggiori. I tassi di deflazione del riempimento variano da 20 ml/ora a metà del volume di riempimento dopo 12 ore dall'inserimento. Non sono disponibili prove chiare circa il tempo di posizionamento del dispositivo, generalmente viene tenuto in sede 12-24 ore, ma 4-6 ore dovrebbero essere sufficienti per ottenere l'emostasi. La rimozione del dispositivo richiede la presenza di professionisti esperti nell'eventualità dovesse riprendere l'emorragia. La distensione del balloon e, conseguentemente, dell'utero può risultare dolorosa, pertanto è raccomandato valutare l'opportunità di offrire alla donna una adeguata analgesia/ anestesia (Georgiou 2009). Il balloon non presenta controindicazioni, salvo l'allergia alla gomma/latex. Tuttavia chi lo applica deve avere certezza che non vi siano lacerazioni cervico-isthmiche, che potrebbero essere peggiorate dalla pressione esercitata dal balloon. I fallimenti nel suo posizionamento possono essere secondari a una irregolarità della superficie della cavità uterina prodotta da frammenti di placenta ritenuta/accreta o da una ostruzione meccanica per la presenza di miomi uterini, tutte condizioni che possono vanificare l'effetto di tamponamento del dispositivo. Talvolta i fallimenti possono essere dovuti a un riempimento insufficiente o a un danneggiamento del balloon durante il suo inserimento.

In caso di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e al balloon intrauterino si raccomanda:

- Valutare il ricorso a procedure di embolizzazione selettiva, in base alle condizioni cliniche della paziente, alla modalità di espletamento del parto, all'esperienza dei professionisti sanitari e alle risorse disponibili.
- Valutare il ricorso a interventi chirurgici di tipo laparotomico. In particolare:
 - valutare il ricorso alle suture uterine compressive in base alle condizioni cliniche della paziente, alla modalità di espletamento del parto, all'esperienza dei professionisti sanitari e alle risorse disponibili. Si raccomanda che in sala operatoria sia disponibile il materiale di sutura necessario e uno schema che descriva la procedura per l'esecuzione delle suture uterine compressive.
 - Valutare il ricorso all'isterectomia nel caso di fallimento (o non fattibilità) delle precedenti metodiche. Si raccomanda di coinvolgere il ginecologo ostetrico di guardia o reperibile di maggiore esperienza per un secondo parere nel caso si decida di effettuare un'isterectomia.

➤ **Trauma:**

Il trauma rappresenta, per frequenza, la seconda causa di EPP e può interessare l'utero, la cervice, la vagina e/o il perineo. In caso di utero ben contratto, il trauma del tratto genitale è la causa più frequente di EPP. Se la donna è in condizioni stabili: tentare il clampaggio delle arterie sanguinanti prima di procedere con la riparazione della lesione. Posizionare la donna in modo da massimizzare la visualizzazione della lesione, e garantire il comfort materno con adeguata anestesia locale, loco-regionale o generale, e procedere con la riparazione assicurandosi che l'emostasi del sanguinamento all'apice della lacerazione sia sicura. Considerare sempre l'opportunità di trasferire la donna in sala operatoria, per garantire una buona illuminazione e

visione, e favorire la riparazione della lesione. Se la donna è in condizioni instabili: allertare l'anestesista, trattare lo shock, applicare una pressione sulla ferita, o una compressione bimanuale (Diemert 2012), e trasferire urgentemente la donna in sala operatoria per riparare la lesione. Il trasferimento in sala operatoria è raccomandato se la visualizzazione della lesione è subottimale, o l'anestesia locale o regionale inefficace, o in caso di grande ematoma puerperale. In sala operatoria utilizzare delle valve per facilitare la visualizzazione della lesione, e avvalersi dell'aiuto di un assistente. Verificare sempre che l'utero sia vuoto e integro. In caso di grande ematoma, trattare lo shock e procedere a evacuazione e riparazione con posizionamento in sede di drenaggio.

➤ **Tessuto:**

La presenza di frammenti placentari, o di membrane ritenute all'interno della cavità uterina, può ostacolare la regolare contrazione del miometrio e causare un'EPP. Anche in caso di apparente integrità della placenta e completezza delle membrane all'ispezione visiva, in presenza di EPP la ritenzione di materiale tissutale deve essere sospettata e valutata, ed è quindi appropriato assicurarsi del regolare svuotamento della cavità uterina mediante esame clinico (NICE 2014, RCOG 2011) ed ecografico. È stato riportato che l'esplorazione della cavità uterina può essere eseguita avvolgendo una garza intorno al guanto, o mediante scovoli con tamponi montati su pinza ad anelli, per esercitare un'azione abrasiva sulle pareti della cavità. Se i frammenti placentari e delle membrane non possono essere rimossi manualmente, viene proposto il curettage con curette di grandi dimensioni, da eseguire con estrema cautela a causa del rischio di perforazione dell'utero (RCOG 2011). Questo intervento è doloroso e va eseguito in anestesia (NICE 2014).

Raccomandazioni

- In presenza di EPP e di sospetta ritenzione di frammenti di tessuti amniocoriali, si raccomanda la esplorazione manuale della cavità uterina se le condizioni della donna lo consentono.
- In presenza di EPP con ritenzione di frammenti placentari e delle membrane che non possono essere rimossi manualmente si raccomanda, se le condizioni della donna lo consentono, il curettage della cavità uterina con una curette di grandi dimensioni da eseguire con estrema cautela a causa del rischio di perforazione dell'utero.
- In caso di esplorazione manuale o curettage della cavità uterina si raccomanda di spiegare alla donna che questo intervento può essere doloroso e si raccomanda di non procedere senza anestesia.

In presenza di placenta ritenuta senza sanguinamento, dopo 30 minuti, si raccomanda di:

- assicurare un accesso endovenoso spiegando alla donna perché esso sia necessario;
- non somministrare farmaci attraverso la vena ombelicale;
- non utilizzare di routine farmaci ossitocici per via endovenosa. In assenza di segni di distacco evitare manovre inappropriate per favorire il distacco precoce della placenta.

In presenza di placenta ritenuta senza sanguinamento, prima di procedere a rimozione manuale della placenta, si raccomanda di:

- continuare l'osservazione per altri 30 minuti oltre i primi 30 intercorsi dall'espulsione del feto.
- In presenza di placenta ritenuta e sanguinamento persistente dopo parto vaginale si raccomanda di somministrare ossitocina (10 UI in bolo endovenoso lento, non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti

in donne con rischio cardiovascolare) da associare a una terapia di mantenimento (ossitocina 10 UI ora in soluzione isotonica per 2 ore).

In presenza di placenta ritenuta e di emorragia grave e persistente dopo parto vaginale si raccomanda di:

- eseguire una esplorazione genitale per valutare l'opportunità di una rimozione manuale della placenta; spiegare alla donna che l'esplorazione può essere dolorosa, consigliare l'analgesia e verificare che essa sia efficace;
- non effettuare l'esplorazione uterina o la rimozione manuale della placenta senza anestesia.
- In caso di rimozione manuale della placenta dopo parto vaginale si raccomanda la somministrazione di una singola dose di antibiotici prima/durante l'esecuzione della procedura (ampicillina o cefalosporine di prima generazione).

➤ **Trombina:**

Quattro linee guida su diagnosi e trattamento della CID considerate nella revisione di Wada (2014), pur in assenza di prove di alta qualità, concordano sulla necessità di trattare primariamente la causa sottostante responsabile dell'insorgenza della CID per ottenere, nella maggior parte dei casi, la sua risoluzione spontanea. In caso di pazienti con EPP maggiore persistente, il ricorso alla terapia trasfusionale in corso di CID è guidato dalle stesse prove riportate nella sezione Terapia trasfusionale, per il supporto al controllo dell'EPP in atto ed è orientato dalle medesime raccomandazioni di buona pratica clinica per quanto riguarda: la trasfusione di emazie, il plasma fresco congelato, la trasfusione di piastrine, la concentrazione di fibrinogeno plasmatico da mantenere in corso di EPP, il ricorso ad altri agenti emostatici. Anche gli obiettivi di laboratorio predefiniti per orientare la gestione dell'emorragia maggiore sono i medesimi. Ai fini del trattamento della CID è opportuno sottolineare in questa sezione alcuni aspetti:

- per quanto riguarda i fattori relativi alle precondizioni dell'emostasi (pH, temperatura, infusioni di liquidi, etc.) si rimanda alla sezione Trattamento della EPP, dove sono presentati in maniera esaustiva;
- la terapia con emocomponenti è fortemente indicata nelle pazienti con sanguinamento persistente, in quelle che richiedono procedure invasive o nelle pazienti a rischio per complicanze legate al sanguinamento, mentre non dovrebbe essere istituita unicamente sulla base dei risultati dei test di laboratorio. La valutazione dei parametri di laboratorio relativi alla coagulazione presenta infatti due limiti principali: i risultati spesso non sono disponibili nel momento in cui si deve prendere una decisione in merito al rimpiazzo degli emocomponenti; le prove a supporto delle modalità di trasfusione del plasma e degli emoderivati, sia come tempi che come quantità, sono deboli (Chandler 2010, Cotton 2011);
- l'utilizzo di plasma fresco congelato comporta una trasfusione di componenti del sangue con un livello minore di fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione, rispetto a quelli circolanti (Wikkelso 2015, Collins 2015). Nelle pazienti sottoposte a trasfusioni massive, il plasma può determinare un rischio di sovraccarico di fluidi (edema, compromissione respiratoria, sindrome del compartimento addominale) e aumentare il rischio di disfunzione multipla d'organo;
- in pazienti con emorragia in atto e PT e a PTT prolungato, la somministrazione di plasma fresco congelato può essere utile. Non dovrebbe essere tuttavia utilizzato sulla base dei soli dati laboratoristici, ma in caso di sanguinamento attivo o necessità di eseguire una procedura invasiva. Non vi è prova che l'infusione di plasma stimoli l'attivazione della coagulazione in atto (Levi 2009);

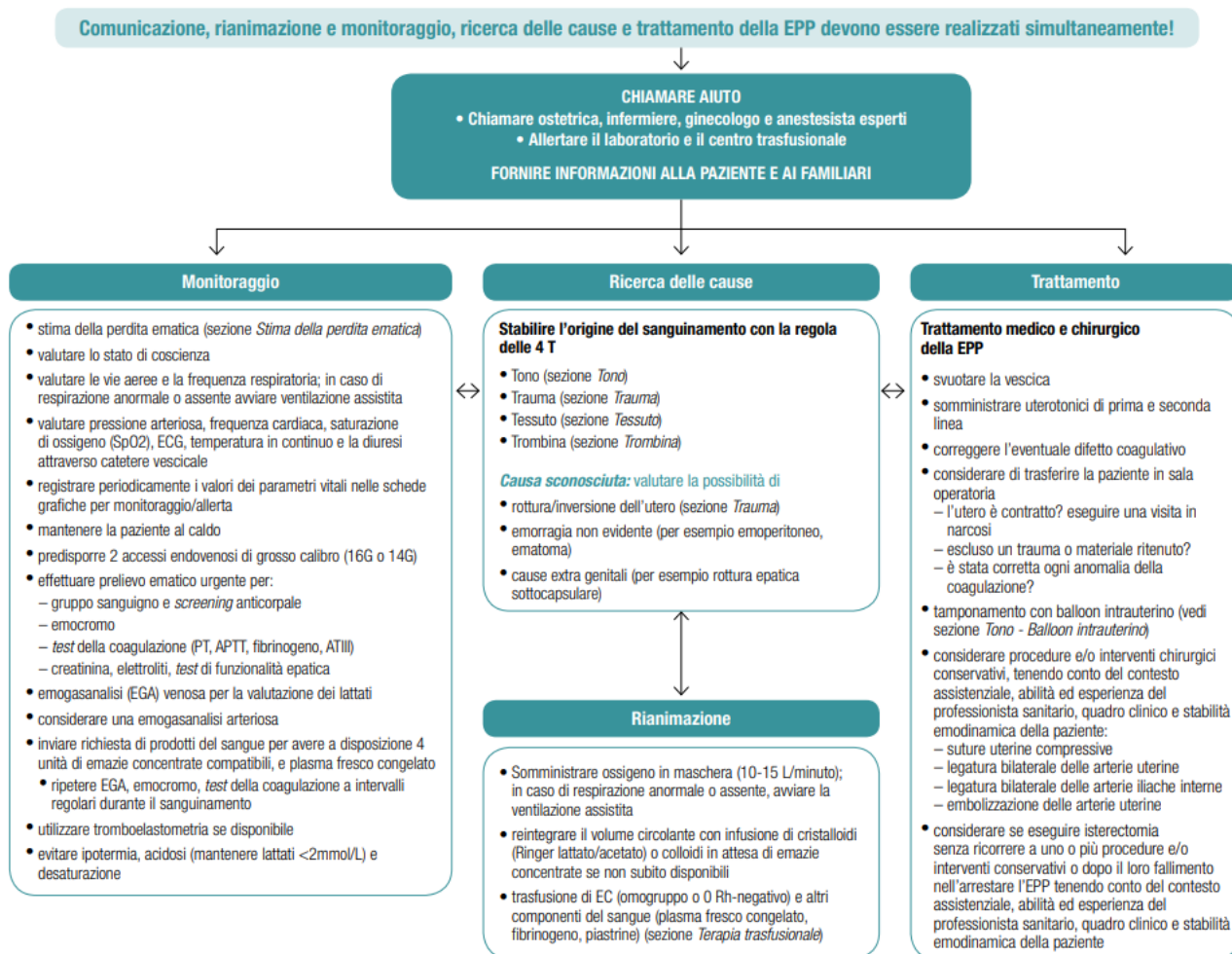
- il valore limite oltre il quale è indicato trasfondere piastrine dipende dalle condizioni cliniche della paziente. Le linee guida ISTH riportano un consenso alla trasfusione di piastrine per valori di $75 \times 10^9/L$ per mantenere un livello $>50 \times 10^9/L$ in caso di EPP in atto (RCOG 2009, Thomas 2010). È comunque raro rilevare una conta piastrinica $<75 \times 10^9/L$ in caso di EPP, e spesso questi livelli piastrinici si osservano in pazienti con un quadro di piastrinopenia precedente, di preeclampsia/eclampsia o di trombocitopenia, o in presenza di sanguinamento da distacco di placenta o di embolia di liquido amniotico, o in caso di EPP maggiore con perdita ematica >4.000 ml. Le donne con EPP massiva e coagulopatia devono ricevere eparina a basso peso molecolare come profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) non appena possibile dopo il controllo del sanguinamento e la correzione della coagulopatia. È anche raccomandabile che, qualora la profilassi farmacologica non sia attuabile per un rischio emorragico troppo elevato, sia attuata una profilassi con mezzi meccanici (calze elastiche e/o compressione pneumatica intermittente). La profilassi farmacologica dovrebbe essere continuata per almeno 7 giorni, e anche oltre qualora persistano fattori di rischio di TEV aggiuntivi, come ad esempio ridotta mobilità o infezioni. Tutti gli ospedali dovrebbero essere dotati di procedure condivise sulla profilassi del TEV con specifici riferimenti alla gravidanza (SFAR 2016).

Raccomandazioni

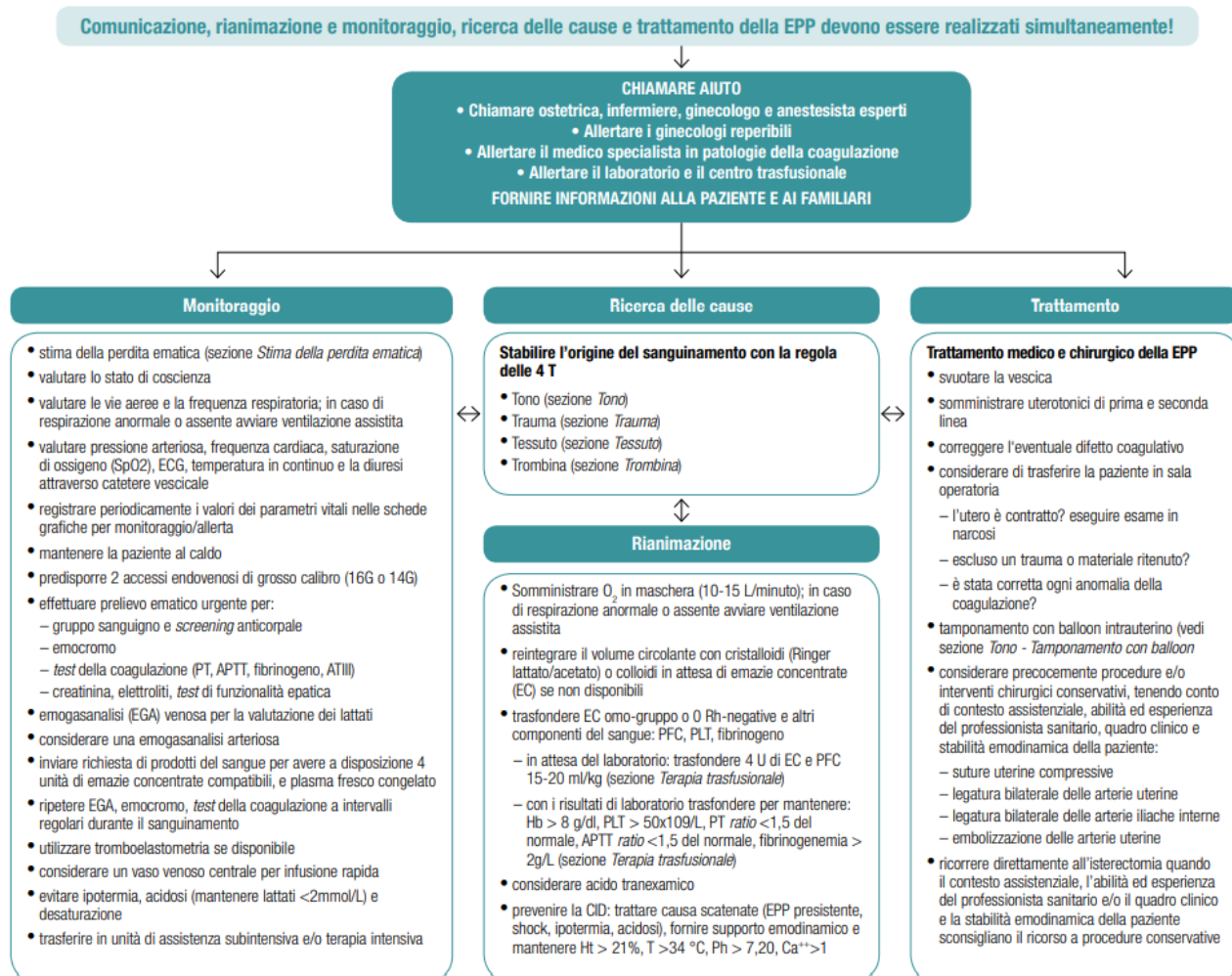
Si raccomanda di:

- Formulare la diagnosi di CID sia mediante una valutazione clinica sia attraverso gli esami di laboratorio che devono essere ripetuti per monitorare in maniera dinamica l'evoluzione del quadro clinico.
- In caso di insorgenza di CID si raccomanda il trattamento della condizione di base responsabile della coagulopatia.
- Nelle donne con EPP massiva e coagulopatia si raccomanda di istituire una profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso con eparina a basso peso molecolare non appena il sanguinamento sia controllato e la coagulopatia corretta.
- Nelle donne con EPP massiva e coagulopatia, si raccomanda di attuare una profilassi con mezzi meccanici (calze elastiche e/o compressione pneumatica intermittente) qualora la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso non sia attuabile per un rischio emorragico troppo elevato.

Gestione della EPP maggiore (superiore a 1.000 ml) controllata



Gestione della EPP maggiore (superiore a 1.000 ml) persistente



Il ruolo dell'anestesista

Nell'ambito del team multidisciplinare coinvolto nella gestione delle pazienti con EPP, l'anestesista ha un ruolo fondamentale. Il sistema delle indagini confidenziali del Regno Unito (Cantwell 2011) raccomanda di allertare e coinvolgere precocemente un anestesista esperto in caso di EPP maggiore, per valutare, intraprendere e proseguire la rianimazione della paziente anche attraverso un'appropriata somministrazione di fluidi e di prodotti del sangue. In caso di ricorso alla terapia chirurgica, l'anestesista è ugualmente chiamato a valutare tempestivamente il quadro clinico della paziente per decidere, in base alle sue condizioni cliniche ed emodinamiche, l'approccio anestesilogico più appropriato. Nelle pazienti ostetriche l'anestesia locoregionale è di regola la tecnica di scelta che ha permesso di ridurre la morbosità e la mortalità materna associata alla anestesia generale, tuttavia quest'ultima deve essere presa in considerazione in caso di pazienti con condizioni emodinamiche instabili o affette da coagulopatia.

Raccomandazione:

- Si raccomanda di gestire l'EPP con un approccio multidisciplinare nell'ambito del quale l'anestesista gioca un ruolo cruciale nel mantenere la stabilità emodinamica della paziente e, quando necessario, nello scegliere e praticare la tecnica anestesilogica più appropriata.

10.3 PROTOCOLLO TRASFUSIONALE

Quando necessarie le trasfusioni sono una parte essenziale del trattamento dell'EPP e possono determinare l'esito materno specialmente nei casi più gravi (Bonnet 2012). Le analisi retrospettive dei casi di morte materna condotte nel Regno Unito hanno spesso valutato l'impiego delle trasfusioni come "troppo scarso, troppo tardivo" (Cantwel 2011). Gli obiettivi principali di una terapia trasfusionale appropriata sono: • un'adeguata capacità di trasporto dell'ossigeno;

- la prevenzione o la correzione tempestiva della coagulopatia. Il ripristino del volume circolante finalizzato al controllo emodinamico in corso di EPP deve essere coordinato da un team multidisciplinare che si occupi contestualmente di diagnosi eziologica dell'emorragia, valutazione di laboratorio, tecniche anestesilogiche e chirurgiche, rianimazione comprensiva del management dei fluidi e monitoraggio clinico della paziente. Poiché la perdita ematica è spesso sottostimata, il quadro clinico è l'elemento principale per valutare la necessità di una trasfusione (vedi sezione Stima della perdita ematica, pag. 28). Quando necessaria, la trasfusione di emazie concentrate deve essere effettuata il prima possibile, senza attendere i risultati di laboratorio (RCOG 2015). La mancata disponibilità di emocomponenti e/o emoderivati, o il ritardo nella loro somministrazione, possono compromettere la prognosi e la sopravvivenza della donna, specie nei casi di EPP non responsiva agli interventi di prima e seconda linea, o in caso di EPP maggiore persistente (Bonnet 2012). Per questo motivo è strategico comunicare tempestivamente con chiarezza la necessità di emocomponenti in urgenza, definendo il tempo minimo necessario per la loro disponibilità e considerando anche il tempo necessario per il trasporto (Abdul-Kadir 2014). I professionisti che assistono la donna e i medici del centro trasfusionale dovrebbero disporre di procedure concordate per la comunicazione in caso di emergenza, che comprendano definizioni standard in base all'urgenza ("EPP maggiore controllata" o "EPP maggiore persistente") e per la rapida comunicazione di emocomponenti necessari ("occorre sangue compatibile" o "sangue gruppo-specifico").

Gli obiettivi di laboratorio predefiniti sono utili per orientare la gestione dell'emorragia maggiore, che deve essere orientata a mantenere:

- concentrazione emoglobinica superiore a 8 g/dl
- conta piastrinica superiore a 50×10^9 /L
- PT ratio a meno dell'1,5 del normale
- APTT ratio a meno dell'1,5 del normale
- fibrinogenemia superiore a 2g/L.

La trasfusione di sangue può essere una procedura salvavita, ma non è priva di rischi. Chi la riceve può, sebbene raramente, sviluppare infezioni trasmesse con la trasfusione e presentare sequele immunologiche, come la alloimmunizzazione. Quest'ultima, che riconosce come stimolo anche precedenti gravidanze, potrebbe rendere assai difficile il reperimento di unità di sangue compatibile e determinare un pericoloso ritardo nel rilascio dei concentrati eritrocitari in urgenza. Pertanto nel primo trimestre di gravidanza, come raccomandato nella linea guida SNLG "gravidanza fisiologica", devono essere eseguite la determinazione del fenotipo ABO/Rh e la ricerca degli anticorpi eritrocitari irregolari. La ricerca di questi ultimi deve essere ripetuta alla 28a settimana.

La disponibilità dei dati immunoematologici necessari alla trasfusione per tutte le donne in gravidanza, la precoce individuazione delle donne ad alto rischio di terapia trasfusionale in emergenza, e l'inclusione delle procedure relative alla terapia trasfusionale nei protocolli locali per la gestione dell'EPP possono contribuire a ridurre i rischi menzionati.

- **Trasfusione di emazie**

La funzione principale della trasfusione di eritrociti è il mantenimento di un'adeguata capacità di trasporto dell'ossigeno per evitare l'ipossia tissutale. In corso di emorragia acuta, la concentrazione emoglobinica non riflette la reale condizione clinica e può essere falsamente rassicurante, causando ritardi nel procedere alla trasfusione di emazie concentrate (RCOG 2015). Per il ripristino delle emazie è necessario prelevare il sangue per i test pretrasfusionali. Tuttavia in caso di urgenza è fondamentale infondere tempestivamente emazie O RhD negative senza attendere i risultati del laboratorio (Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program 2011). Per questo motivo tutti i punti nascita, specialmente quelli che non dispongono di un centro trasfusionale in loco, devono disporre di almeno due sacche di sangue O RhD negativo. Se il gruppo sanguigno è noto, e lo screening per anticorpi è negativo, si procede alla trasfusione di emazie compatibili se disponibili in sede, in caso contrario vanno trasfuse emazie O RhD negative e K negative in attesa di quelle omogruppo.

Raccomandazioni:

- Non sono disponibili parametri di riferimento definiti per decidere quando iniziare la trasfusione di emazie in corso di EPP. Si raccomanda di decidere se effettuare una trasfusione in base alle indicazioni cliniche e di laboratorio valutate dai professionisti sanitari.
- Si raccomanda di valutare clinicamente, sempre con la massima attenzione, la paziente con EPP in atto poiché in corso di emorragia acuta la concentrazione emoglobinica non riflette la reale condizione clinica.
- Si raccomanda di elaborare istruzioni operative sul trattamento della emorragia ostetrica in uso a livello locale che contengano indicazioni chiare su come ottenere disponibilità di sangue in emergenza, incluso sangue di gruppo O, RhD e K negativo, per evitare ritardi in caso di EPP grave.
- Si raccomanda di valutare regolarmente emogasanalisi, emocromo e test della coagulazione (PT, APTT, fibrinogeno) durante il sanguinamento.

- **Altri emocomponenti/emoderivati**

Trasfusione di plasma fresco congelato e fibrinogeno Se l'emorragia persiste anche dopo la somministrazione di quattro unità di emazie concentrate, e i test della coagulazione non sono disponibili, è opportuno trasfondere plasma fresco congelato. Per la definizione del rapporto ottimale tra gli emocomponenti sono stati chiamati in causa protocolli con un rapporto fisso tra plasma fresco congelato (PFC) ed emazie concentrate (EC) pari a 1:1, 2:3 o 4:6 desunti dalla traumatologia, ma non sono disponibili prove robuste per guidare un rapporto ottimale nel rimpiazzo degli emocomponenti in caso di emorragia ostetrica (Collins 2016). Le più recenti linee guida sulla gestione della emorragia ostetrica, basate sul consenso tra esperti, promuovono un uso precoce del PFC, con un rapporto tra PFC ed EC pari a 4:6 (RCOG 2015). Il rovescio della medaglia del ricorso precoce al PFC è rappresentato dal rischio aumentato di sviluppare un sovraccarico circolatorio (TACO) o un danno polmonare acuto correlato alla terapia trasfusionale (TRALI) che potrebbe non essere sempre giustificato (Mallaiah 2015, Teofili 2014). Per ridurre il rischio di TRALI, in alternativa al plasma attualmente impiegabile per uso clinico, proveniente da donatori di sesso maschile o da nullipare con anamnesi negativa per precedenti trasfusioni di emocomponenti, può

essere utilizzato plasma di grado farmaceutico (inattivato con solvente/detergente), considerato equivalente (D.Lgs 2 novembre 2015, G.U. 28/12/2015). Il PFC aumenta di poco la concentrazione di fibrinogeno, che può essere invece aumentata rapidamente somministrando crioprecipitato o fibrinogeno concentrato.

Raccomandazioni:

- In caso di EPP maggiore in atto, e qualora i test dell'emostasi non siano disponibili, si raccomanda, dopo aver somministrato 4 unità di emazie, di infondere plasma fresco congelato alle dosi di 15-20 ml/kg.
- Si raccomanda di valutare l'infusione di plasma fresco congelato (15-20 ml/kg) in caso emorragia in atto e di test dell'emostasi alterati, con l'obiettivo di mantenere il tempo di protrombina (PT) ratio e tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) ratio a meno dell'1,5 del normale.
- Non è raccomandata una profilassi anti-D se una donna RhD negativa riceve plasma fresco congelato o crioprecipitati RhD positivi.
- Si raccomanda di mantenere una concentrazione di fibrinogeno plasmatico superiore ai 2 g/L. È possibile aumentare la concentrazione di fibrinogeno infondendo plasma fresco congelato, crioprecipitato o fibrinogeno concentrato (*)

(*) Il fibrinogeno concentrato non è registrato in Italia per questo uso.

- Trasfusione di piastrine

Vi è consenso sulla necessità di trasfondere concentrati piastrinici a partire da conte piastriniche inferiori a $75 \times 10^9/L$ per mantenere una concentrazione superiore a $50 \times 10^9/L$ in corso di EPP.

Raccomandazioni:

- In corso di EPP si raccomanda e di valutare la trasfusione di concentrati piastrinici (1 unità random ogni 10 kg di peso o equivalente da donatore unico) in presenza di conte piastriniche inferiori a $75 \times 10^9/L$.
- Se una donna RhD negativa riceve piastrine RhD positive è necessaria una profilassi anti-D.

Agenti emostatici

- Acido tranexamico

L'acido tranexamico (AT) è un agente antifibrinolitico che si è mostrato in grado di ridurre l'emorragia e il bisogno di trasfusioni in vari contesti di chirurgia elettiva e che, somministrato entro otto ore da un trauma alla dose di carico di 1 g in 10-20 minuti, seguita da dosi eventuali di mantenimento da 1 gr ogni 4-8 ore, è risultato associato a una riduzione della mortalità intraospedaliera per tutte le cause e per emorragia (Henry 2011, Crash-2 2010 e 2011).

Raccomandazione:

- In presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea valutare il ricorso a opzioni terapeutiche adiuvanti tra cui la somministrazione di acido tranexamico.

- Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa)

L'uso di rFVIIa, in persone non affette da emofilia, per ridurre il sanguinamento post operatorio in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore e in pazienti con gravi traumi, è stato valutato da alcuni studi con risultati promettenti (Friederich 2003; Sachs 2007; Rizoli 2006; Franchini 2008). L'uso off-label di rFVIIa

nell'EPP si è diffuso in centri ostetrici di terzo livello negli ultimi 15 anni, pur in assenza di prove solide sulla sua efficacia e sicurezza (Franchini 2010; Wise 2010; Alfirevic 2007). Vi è consenso sul fatto che l'infusione di rFVIIa necessiti della consulenza di un medico esperto in patologie della coagulazione e, benché non siano disponibili raccomandazioni univoche circa il dosaggio e il timing (Wise 2010), anche sul fatto che prima di somministrare il farmaco sia fondamentale controllare la presenza di altre cause di coagulopatia, e assicurarsi che le concentrazioni di fibrinogeno e piastrine siano adeguate (Ahnonen 2007; McMorrow 2008). Una revisione narrativa (Ahonen 2012) suggerisce di raggiungere una concentrazione di emoglobina di 9-10g /dl, una conta piastrinica >70.000, fibrinogenemia > 2 g/L, PT ratio e APTT <1,5 del normale prima di considerare la somministrazione di rFVIIa. In pazienti con EPP massiva, trattate con rFVIIa, dovrebbe essere considerata la tromboprofilassi (Lavigne-Lissalde 2015).

Raccomandazione:

In presenza di EPP grave e persistente, non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e alle procedure/interventi chirurgici, va valutato l'utilizzo del rFVIIa quale opzione adiuvante nel rispetto di protocolli condivisi o con la diretta consulenza di medici esperti in patologie della coagulazione.

Il monitoraggio nel post partum

Il monitoraggio materno nel post partum è una pratica assistenziale ineludibile, anche se in letteratura mancano studi che abbiano valutato la modalità più appropriata, la frequenza dei controlli e la loro durata ottimale (NICE 2014). Le Società Scientifiche internazionali forniscono raccomandazioni generiche e non sempre univoche. Tutte concordano sulla primaria importanza di tale pratica assistenziale per facilitare la diagnosi precoce dell'emorragia e il suo trattamento tempestivo. Il NICE raccomanda di valutare le condizioni della paziente senza interferire, quando possibile, con il vissuto della donna e del suo partner e cercando di integrare le procedure del monitoraggio nel fisiologico processo di transizione alla maternità (NICE 2014).

Raccomandazioni:

- Si raccomanda di monitorare e documentare in cartella clinica i parametri vitali, il tono uterino, le lochiazioni, i traumi vulvo-vaginali, la funzione vescicale e il dolore di tutte le donne nell'immediato post partum al fine di evidenziare precocemente sintomi e segni clinici di emorragia.
- Si raccomanda che la frequenza dei controlli e la modalità del monitoraggio rispettino le procedure assistenziali condivise nel centro nascita.
- Si raccomanda l'adozione di schede di monitoraggio per l'individuazione precoce di condizioni critiche poiché questo intervento facilita l'osservazione.
- Il ferro per via orale è il trattamento di scelta nell'anemia del post partum da lieve a moderata (concentrazione emoglobinica compresa fra 8 e 10 g/dl). In presenza di concentrazione emoglobinica inferiore a 7 g/dl nel periodo post natale, senza sanguinamento in atto o minaccia di sanguinamento, si raccomanda di valutare caso per caso la decisione di effettuare una trasfusione.
- In caso di EPP associata ad altri fattori di rischio di tromboembolismo venoso preesistenti o ostetrici, si raccomanda la profilassi farmacologica del TEV con eparine a basso peso molecolare una volta controllato il sanguinamento. La profilassi va proseguita anche dopo il parto, previa esclusione della presenza di EPP secondaria.

Colloquio prima della dimissione

Le donne che hanno vissuto un'emergenza ostetrica possono riportare conseguenze psicologiche e sviluppare depressione post partum e/o timore di affrontare una nuova gravidanza. Un'EPP grave può risultare traumatica sia per la donna che per la sua famiglia, e in letteratura la condizione è associata

all'insorgenza di disturbi mentali inquadrabili nella sindrome da stress post traumatico (Beck 2004). Per questo motivo è importante che ogni donna affetta da EPP grave abbia l'opportunità di discutere con un professionista sanitario dell'equipe assistenziale quanto accaduto in occasione dell'emergenza ostetrica, e le possibili ricadute sulle future gravidanze prendendo in esame anche la paura di affrontare una nuova gestazione. Nel corso del colloquio la donna dovrà essere informata che una pregressa EPP è un fattore di rischio per EPP future, e dell'importanza di segnalare l'accaduto ai clinici che l'assisteranno in eventuali future gravidanze. È inoltre importante informare la donna circa i servizi territoriali ai quali si può rivolgere una volta rientrata a casa anche per il sostegno all'allattamento e alle cure neonatali. Se opportuno, il professionista dovrà anche prescrivere lo screening per la sindrome di Sheehan che, raramente, può insorgere a seguito dell'ipotensione materna (Dökmetaş 2006).

Raccomandazioni:

- Si raccomanda di offrire alla donna e possibilmente al partner, in un momento appropriato per entrambi, un colloquio sugli eventi che hanno caratterizzato l'EPP, specificando i rischi per le future gravidanze.
- Si raccomanda di consegnare alla donna una lettera di dimissione che contenga informazioni dettagliate relative all'EPP e alle eventuali procedure/interventi chirurgici eseguiti.

11.GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO

Il risk management è definito come "la cultura, i processi e le strutture volte a realizzare le opportunità relative alla gestione degli eventi avversi". In ambito sanitario il risk management è uno strumento finalizzato a migliorare la qualità delle cure.

La gestione del rischio clinico deve prevedere il coinvolgimento sia dei clinici che dei professionisti che non si occupano della pratica clinica, e deve far parte dell'aggiornamento continuo degli specialisti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Raccomandazioni per il miglioramento dell'organizzazione assistenziale:

- Elenco dei fattori di rischio per ipotonia, disponibile nella Sala Parto.
- In presenza di fattori di rischio, oltre a garantire una gestione attiva del postpartum (linee-guida FIGO), continuare il trattamento con farmaci uterotonici durante le due ore del post-partum.
- Protocollo per la stima accurata della quantità del sangue perso
- Scheda unica per la monitoraggio dei parametri vitali, PA, polso e atti respiratori con la documentazione dei liquidi persi e di quelli infusi.
- Predisposizione di un elenco dei farmaci da tenere sempre disponibili e immediatamente accessibili presso la Sala Parto e il Reparto (KIT emorragia postpartum), assieme a tutti gli strumenti e dispositivi chirurgici
- Protocollo locale per la gestione dell'emorragia postpartum, con i tempi e le quantità dei liquidi e del sangue da somministrare, da condividere con equipe anestesiologicala e Centro Sangue.
- Formazione periodica dell'equipe medica della Sala Parto sulle tecniche chirurgiche indicate dalle linee-guida in caso di emorragia uterina
- Protocollo locale per l'emergenza: elenco delle figure da coinvolgere e dei modi per reperirle
AUDIT su indicatore di rischio= emorragia postpartum L'emorragia postpartum può essere considerato uno degli eventi indesiderati più gravi nell'ambito dell'assistenza della Sala Parto. È inclusa tra gli eventi avversi importanti e di complessa conduzione in Sala Parto, ed inclusa tra gli indicatori di rischio dalla JC e dal RCOG. Secondo i principi della Gestione del rischio clinico è quindi opportuna una verifica periodica della frequenza e del trattamento dei casi di emorragia postpartum. A tal scopo è necessario predisporre: 1. scheda con griglia dati predefinita per la documentazione dei casi (vedi bozza di esempio) 2. compilazione della scheda/griglia da

parte degli operatori che incorrono nell'evento, preferibilmente in tempo reale 3. discussione dei casi almeno due volte l'anno

Raccomandazioni:

Si raccomandano l'introduzione e l'utilizzo di procedure multidisciplinari condivise per la prevenzione e il trattamento dell'EPP.

Si raccomandano l'addestramento e la formazione continua multiprofessionale e multidisciplinare sulle emergenze ostetriche, inclusa l'EPP, di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza al parto.

Si raccomanda di condurre simulazioni periodiche multiprofessionali del trattamento dell'EPP.

Si raccomanda di condurre audit clinici di tutti i casi di EPP con perdita ematica >1.500 ml.

12. MATRICE DI RESPONSABILITÀ

Diffusione e monitoraggio

RESPONSABILITÀ ATTIVITÀ	Direttore UO	Medico Medico Ostetrico	Medico Anestesista	Ostetrica	Infermiere CO	Infermiere UO	
Diffusione del PDTA	R	R	C	C	C	C	
Adozione e contestualizzazione del PDTA	R	C	C	I	I	I	
Verifica e monitoraggio sull'applicazione	R	C-V	C-V	C	C	C	
Analisi degli standard e degli indicatori	R	C-V	C-V	C	C	C	
Legenda: R: responsabile dell'attività; C: collabora all'attività; I: informato; V: verifica l'attività							

RESPONSABILITÀ ATTIVITÀ	Direttore UO	Medico Ostetrico	Medico Anestesista	Ostetrica	Infermiere CO	Infermiere UO	
Valutazione fattori di rischio	R	R	R	C	C	C	
Gestione attività del III stadio	R	R	R	R	R	R	
Stima della perdita ematica	R	R	I	R	C	C	
Valutazione delle condizioni materne	I	R	R	R	R	R	
Individuazione della causa	I	R	R	R	I	I	
Chiamata aiuto	I	R	R	R	R	R	
Predisposizione accessi venosi	I	I	R	C	R	R	
Posizionamento catetere vescicale	I	I	I	I	R	R	
Esecuzione EGA venoso per valutazione lattanti	I	I	I	C	R	R	
Chiamata medico ostetrico se non già presente in sala parto	I	I	R	R	R	R	
Chiamare anestesista di guardia	I	R	I	R	R	R	
Chiamare Centro Trasfusionale	I	R	R	I	I	I	
Monitoraggio intensivo dei parametri e della diuresi	I	I	R	R	R	R	
Predisposizione di due accessi venosi, somministrazione di O2	I	I	R	I	R	R	
Prevenzione ipotermia	I	R	R	R	R	R	
Prescrizione terapia infusionale ed eventuali emoderivati	I	R	R	C	C	C	
Somministrazione terapia infusionale ed emoderivati	C	C	C	R	R	R	
Rianimazione(IOT,catecolamine,ventilazione assistita)	I	I	R	I	C	C	
Massaggio uterino/Compressione bimanuale	I	R	C	C	I	I	
Prescrizione farmaci prima e/o seconda linea	I	R	R	I	I	I	
Somministrazione farmaci prima e/o seconda linea	I	V	V	C	R	R	
Valutazione e inserimento di balloon intrauterino	I	R	C	R	C	C	
Trasferimento in sala operatoria	I	R	R	C	I	I	
Monitoraggio parametri vitali materni(MEOWS)	I	R	R	R	R	R	
Controllo di tono e fondo uterino	I	R	I	R	I	I	
Valutazione per trasferimento in terapia intensiva	R	R	R	I	I	I	
Legenda: R: responsabile dell'attività; C: collabora all'attività; I: informato; V: verifica l'attività							

Prevenzione e Management

13.FORMAZIONE

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

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

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

14. INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

- n° EPP/parti spontanei tot.
- n.°EPP/TC tot.
- n.°mortimaterne per EPP
- n.°isterectomie per EPP
- n.°schede MEOWS compilate/tot.parti

15. MONITORAGGIO DEL PDTA

15.1. Diffusione

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

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

Livello regionale

- invio Decreto di adozione ai Direttori Generali ;
- pubblicazione Decreto di adozione sul sito regionale.

Livello aziendale

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

15.2 Implementazione

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

15.3 Revisione

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

16. BIBLIOGRAFIA

- AHRQ. Agency for Healthcare Research and Quality. Likis FE, Sathe NA, Morgans AK et al. Management of postpartum hemorrhage. Comparative effectiveness review No. 151. AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
- NICE (CG190). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- SNLG ISS. Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Roma:PNLG,2002.http://www.snlgi-iss.it/manuale_metodologico_SNLG
- WHO. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva:World Health Organization, 2012.
- Donati S, Senatore S, Ronconi A and the Regional Maternal Mortality group. Maternal mortality in Italy: a record linkage study. BJOG 2011;118:872-9.
- Senatore S, Donati S, Andreozzi S. Studio delle cause di mortalità e morbosità materna e messa a punto dei modelli di sorveglianza della mortalità materna. Roma Istituto Superiore di Sanità, 2012 (Rapporti ISTISAN 12/6).
- ISS-SNLG. Linea guida Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Linea guida 26, ottobre 2016.
- Arulkumaran S, Mavrides E, Penney GC. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline N. 52. 2009
- Rizvi F, Mackey R, et al. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. BJOG 2004;111:495-8.
- Crofts J, Ellis D, et al. Change in knowledge of midwives and obstetricians following obstetric emergency training: a randomized controlled trial of local hospital, simulation centre and teamwork training. BJOG 2007;114:1534-41.
- Mousa H, Alfirevic Z. Treatment of primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. Issue 1 Art. No:CD003249.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum Hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No 76. Obstetrics and Gynecology 2006;108:1039-47.
- World Health Organization. WHO guidelines for the management of the postpartum hemorrhage and retained placenta, 2009.
- Leduc D, Senikas V, Lalonde A. SOGC Clinical Practice Guideline: No 235, Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. J ObstetGynecol Canada 2009;31:980-93.
- Beglay C, Gyte G, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. Issue 11 Art. No:CD007412.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Intrapartum Care. Care of healthy women and their babies during childbirth. CG55, London, 2007.
- Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. SOGC Clinical Practice Guidelines. J SocObstetGynaecol Can 2000;22:271-81.
- Knight M, Callaghan W, et al Trends in postpartum hemorrhage in high resources countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. BMC Pregnancy and Childbirth 2009;9:55.
- Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Primary postpartum haemorrhage. November 2012, Queensland Government.

- McDonald S, Middleton P. Effect of timing of umbelical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. Issue 2 Art. No:CD004074.
- Scientific Advisory Committee's Opinion Paper No14 (2009) available at: <http://www.rcog.org.uk/clampingumbelical-cord-and-placental-transfusion>.
- Le Bas A, Chandraharan E, et al. Use of the "obstetric shock index" as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. Int J GynaecolObstet 2014;124:253-5.
- Singh S, McGlennan A, et al. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). Anaesthesia 2012;67:12-8.
- McClintock C, James A. Obstetric hemorrhage. J ThrombHaemost 2011;9:1441-51.
- Svanstrom M, Biber B, et al. Signs of myocardial ischaemia after injections of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. Brit J Anaesthesia 2008;100:683-9.
- European Medicine Agency – Science Medicines Health 23 January 2014 EMA/CHMP/750274/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Hemprostol, disponibile all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002652/WC500160110.pdf ultimo accessogennaio 2014
- Somerset D. The emergency management of catastrophic obstetric haemorrhage. ObstetGynaecol 2006;8:18-23.
- Diemert A, Ortmeyer G, et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum haemorrhage. Am J ObstetGynecol 2012;206:65 e1-4.
- Rossi A, Lee R, Chmait R. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. ObstetGynecol2010;115:637-44.



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

Versione	Autore	Data	Revisione
1.0	Gruppo di lavoro PDTA		

Sommario

1. Gruppo di Lavoro	3
2. Riferimenti per l'elaborazione del PDTA	4
3. Introduzione	5
4. Analisi del contesto	5
5. Scopo	6
6. Campo di applicazione	6
7. Definizione e inquadramento	6
8. Eziologia e fattori di rischio	8
9. Modalità operative	10
9.1 PREVENZIONE E MONITORAGGIO	10
9.2 MANAGEMENT	12
11. Gestione del rischio clinico	31
12. Matrice di responsabilità	33
13. Formazione	38
14. Indicatori di processo e di esito	35
15. Monitoraggio del PDTA	35
15.1. Diffusione	35
15.2 Implementazione	35
15.3 Revisione	35
16. Bibliografia	36
Allegato 1. Schema terapia con magnesio solfato	42
Allegato 2. Ecalmpsia box	44

1. Gruppo di Lavoro

Componenti Comitato Percorso Nascita Regionale partecipanti alla stesura:

Dott. Pietro Buono: Dirigente dello Staff Tecnico Operativo della D.G per la Tutela della Salute e Dirigente U.O.D. Attività Consultoriale e Materno Infantile della Direzione Generale per la Tutela della Salute;

Prof. Luigi Cobellis: Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia- A.O. Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta

Dott. Salvatore Ronsini: Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia P.O "San Luca"- Vallo della Lucania;

Dott.ssa Eutalia Esposito: Direttrice U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia P.O. "S.Leonardo" - C/mare di Stabia;

Dott.ssa Rosa Papa: Ginecologo – ASL Napoli 1 Centro ;

Dott. Alessandro Scoppa: Dirigente Medico Neonatologo - ASL Napoli 1 Centro;

Prof. Francesco Raimondi: Responsabile UOSD Neonatologia e Terapia Intensiva-Neonatale - AOU Federico II;

Dott. Francesco Marino: Dirigente Medico di Anestesia e Rianimazione- ASL Napoli1 Centro;

Dott.ssa Carmen Ruotolo: Responsabile UOS Gestione Rischio Clinico e PDTA della ASL Napoli1 Centro;

Dott. Marcello Pezzella: funzionario U.O.D. Assistenza Ospedaliera ed Emergenza-Urgenza della D.G per la Tutela della Salute;

Dott.ssa Antonella Anginoni: Ostetrica - ASL Napoli 1 Centro;

Dott.ssa Concetta Pane: Infermiera Pediatrica- ASL Napoli 3 Sud;

Dott. Nicola Ferrara: Medico di medicina generale- ASL Napoli 2 Nord;

Dott.ssa Angela Carla Borrelli Neonatologa - A.O. Sant'Anna e San Sebastiano;

Dott.ssa Valentina Malagoli: Segretaria funzionario della UOD Materno Infantile della Direzione Generale per la Tutela della Salute.

2. Riferimenti per l'elaborazione del PDTA

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

3. Introduzione

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

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

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

4. Analisi del contesto

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

Nei Paesi a sviluppo più avanzato, dove si verifica meno dell'1% dei casi di morti materne al mondo, è stato stimato che il 50% circa di questi decessi sia potenzialmente evitabile. I Sustainable Development Goals 2016-2030 chiamano all'azione anche i Paesi europei con l'obiettivo di azzerare le morti materne e infantili evitabili: il primo passo è il miglioramento del monitoraggio e del reporting dei dati affinché ogni donna, feto o neonato che muore a seguito della nascita non passi inosservato. La prevenzione dei casi evitabili rappresenta l'obiettivo prioritario del sistema di sorveglianza ostetrica. Tra il 2012 e il 2015, l'ISS ha portato a termine con successo un progetto pilota di sorveglianza della mortalità materna finalizzato alla messa a punto di una metodologia in grado di fornire stime accurate del rapporto di mortalità materna e a raccogliere informazioni utili alla prevenzione delle morti materne evitabili. Nel 2015-2016 la sorveglianza è stata estesa a 8 Regioni e nel 2017 ha raggiunto la copertura attuale. Dai dati analizzati sono state rilevate le principali cause di morte materna diretta (dovuta a cause ostetriche) e quelle secondarie a condizioni patologiche preesistenti aggravate dalla gravidanza (morti indirette). Le principali cause di morte materna diretta sono risultate emorragie nel 5% dei casi, tromboembolismo nel 10% e disordini ipertensivi nel 19%. Il rapporto di mortalità materna specifico per disordini ipertensivi della gravidanza è stato pari a 0,8 per 100.000 nati vivi.

5. Scopo

Lo scopo del presente PDTA è di:

- produrre linee guida aziendali al fine di ottimizzare la gestione delle pazienti affette da disordini ipertensivi in gravidanza
- standardizzare le procedure assistenziali delle pazienti affette da disordini ipertensivi in gravidanza al fine di uniformare la gestione clinica delle stesse migliorando la qualità del lavoro di tutti gli operatori sanitari coinvolti nelle loro cure

6. Campo di applicazione

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

7. Definizione e inquadramento

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

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

L'ipertensione cronica o preesistente può essere associata a comorbidità come il diabete di tipo 1 o 2 o una patologia renale, o alla comparsa a ≥ 20 settimane + 0 giorni di gestazione, di uno o più condizioni di rischio che aumentano la probabilità di esiti avversi materni o perinatali (Tabella 1).

L'ipertensione gestazionale è un'ipertensione che insorge per la prima volta a ≥ 20 settimane + 0 giorni di età gestazionale.

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

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

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

La **preeclampsia** è un fenomeno morboso dinamico, che richiede valutazioni ripetute e frequenti finalizzate a seguirne la progressione e adottare gli opportuni presidi terapeutici. Si tratta di una patologia dalla natura multisistemica che mal si adatta a uno schema rigido di classificazione. Riconoscendo la natura sindromica della preeclampsia, la sua diagnosi, al contrario di quanto ritenuto corretto fino a oggi, non è più considerata strettamente dipendente dalla presenza della proteinuria che da sempre ha rappresentato, insieme all'ipertensione, un criterio diagnostico ineludibile. Anche in assenza di proteinuria è, infatti, possibile diagnosticare una preeclampsia quando si rilevano altri segni indicativi di interessamento di organi o di sistemi dovuti all'ipertensione come edema polmonare o insorgenza di sintomi neurologici o visivi. Il danno placentare, con conseguente rallentamento della crescita fetale, è un ulteriore fattore da tenere in considerazione nella diagnosi della preeclampsia severa.

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

- nuova insorgenza di proteinuria oppure

- una o più condizioni di rischio che aumentano la probabilità di esiti avversi materni o perinatali (Tabella1).

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

Le condizioni di rischio elencate in Tabella 1 devono sempre essere identificate e valutate con attenzione perché la loro comparsa può essere un segnale precoce di preeclampsia severa. L'attenzione a questa opportunità di anticipazione diagnostica non è ancora sufficientemente diffusa nella pratica clinica e deve essere promossa perché rappresenta un'opportunità unica per l'inquadramento diagnostico precoce della paziente e la conseguente migliore prognosi.

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

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

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

8. Eziologia e fattori di rischio

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

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

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

Sono in fase di valutazione marcatori biochimici (Tabella 3) e biofisici che associati tra loro possano riconoscere precocemente la popolazione a rischio di sviluppare la patologia tuttavia non è ancora possibile raccomandare uno screening di routine a tutte le donne a basso rischio di preeclampsia perché mancano evidenze robuste a sostegno dell'efficacia di tali screening nel migliorare gli esiti della gravidanza.

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

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

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

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

9. Modalità operative

9.1 PREVENZIONE E MONITORAGGIO

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

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

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

Nelle pazienti ad alto rischio per la prevenzione della preeclampsia e delle sue complicanze è raccomandata l'assunzione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio (100 mg/die) prima di coricarsi la sera, da iniziare tra 12 e 16 settimane e continuare fino a 34-35 settimane. Diverse revisioni sistematiche definiscono invece non raccomandabili: la riduzione dell'input calorico in caso di sovrappeso in gravidanza, l'assunzione di vitamina C ed E e la supplementazione di piridossina, selenio, zinco, ferro (con o senza folati). Nelle donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi può essere presa in considerazione l'eparina a basso peso molecolare che nella popolazione generale deve essere utilizzata con cautela a causa di evidenze non conclusive.

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

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

- controllo della pressione arteriosa: a tutte le gravide, specialmente se a rischio per preeclampsia, va raccomandato il monitoraggio periodico della pressione arteriosa fin dalle prime settimane di gravidanza. La

comparsa di ipertensione entro la 32a settimana di gravidanza è associata con sviluppo di preeclampsia nel 50% dei casi e se l'ipertensione insorge tra 24-28 settimane si accompagna in genere a preeclampsia severa.

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

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

Ad ogni controllo ambulatoriale si procede alla verifica della situazione clinica materno/fetale: verifica dell'andamento pressorio; verifica della funzionalità renale (creatininemia, proteinuria); verifica della crescita e del benessere fetale; richiesta di indagini clinico/strumentali di approfondimento in caso di particolari condizioni croniche e/o di severità: ECG e visita cardiologica, ecocardiografia, monitoraggio pressorio delle 24 h, analisi del fondo oculare, ecografia renale. In Tabella 4 e Tabella 5 sono riportati gli esami di laboratorio per la madre ed il feto al fine di diagnosticare esiti avversi, valutare la loro gravità o esplorare ipotesi di diagnosi differenziale oltre a facilitare la scelta del timing del parto.

Esami per la diagnosi	Descrizione nelle donne affette da preeclampsia
Esame urine (di routine e microscopico con o senza test addizionali per la misurazione della proteinuria)	Proteinuria senza emazie o cilindri
Saturazione di ossigeno (pulsiossimetria, EGA in caso di SpO ₂ <97%)	SpO ₂ <97% associata a maggiore rischio o complicanze gravi (incluse quelle non respiratorie)
Emocromo completo	
Emoglobina	Hb aumentata in caso di deplezione del volume intravascolare e diminuita per emolisi microangiopatica (HELLP)
Conta dei globuli bianchi e formula leucocitaria	Stabile
Conta delle piastrine	Diminuzione associata a esiti avversi materni
Striscio ematico	Frammentazione dei globuli rossi (HELLP e CID)
Test della coagulazione	
INR e aPTT	Aumento in caso di CID spesso associata a distacco di placenta; l'aumento è associato a esiti avversi materni
Fibrinogeno	Stabile
Altri	
Creatinina	Aumenta per emocoagulazione e/o insufficienza renale, l'aumento è associato a esiti avversi materni
Glicemia	Stabile
AST o ALT	Aumento associato a esiti avversi materni
LDH	Aumento associato a esiti avversi materni (HELLP)
Aptoglobina	Diminuzione associata a esiti avversi materni (HELLP)
Bilirubina	Aumento della frazione coniugata per disfunzione epatica e della non coniugata per emolisi
Albumina	Diminuzione associata a esiti avversi materni e perinatali

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

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

Tabella 5. Esami per la valutazione fetale

9.2 MANAGEMENT

IPERTENSIONE CRONICA O PREESISTENTE

L'ipertensione cronica in gravidanza può essere classificata come:

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

Nell'ipertensione lieve, la terapia antipertensiva offre benefici a lungo termine per le gravide, ma ci sono pochi benefici a breve termine notati in gravidanza, e i dati sono limitati riguardo agli effetti della terapia sul flusso uteroplacentare e sulla crescita fetale, pertanto appare ragionevole evitare di instaurare la terapia antipertensiva nelle donne affette da ipertensione di grado lieve finchè la pressione arteriosa non supera 150/100 mmHg o fin quando non compaiono complicanze (cardiovascolari o renali) e interromperla o ridurla nelle pazienti che assumono già farmaci antipertensivi. In donne con ipertensione cronica severa (pressione arteriosa $\geq$ 160/100 mmHg) la terapia con antipertensivi dovrebbe essere iniziata o continuata al fine di ridurre il rischio di ictus materno.

- TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Gli Ace inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono controindicati in gravidanza in quanto associati a rischio teratogeno, tra cui anomalie renali, alterazioni morfologiche e aborto. Le donne che stanno programmando una gravidanza dovrebbero passare ad un altro antipertensivo prima del concepimento.

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

Anche i calcioantagonisti, dei quali il più comunemente studiato è la nifedipina, sono stati utilizzati nelle donne gravide con ipertensione cronica. La metildopa è stata usata per decenni nel trattamento dell'ipertensione in gravidanza e sembra essere sicura per questa indicazione. La successiva tabella mostra i farmaci più utilizzati nella gestione dell'ipertensione cronica in gravidanza con le relative posologie.

FARMACO	DOSAGGIO	EFFETTI COLLATERALI
LABETALOLO	100-400 mg per os (max 1.200 mg/die)	cefalea
NIFEDIPINA	20-120 mg/die -preparazione a lento rilascio	cefalea
METILDOPA	250-500 mg per os (max 2 g/die)	sedazione, alterazione dei test di funzionalità epatica

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

- **SORVEGLIANZA FETALE**

Non vi è consenso sulle modalità e sul timing di sorveglianza fetale più appropriato nelle donne con ipertensione cronica, pertanto la scelta del momento più opportuno durante la gestazione per iniziare la sorveglianza antepartum dipende dal bilancio di diverse considerazioni la severità del quadro materno, il rischio di morte fetale ed il rischio di complicanze legate alla prematurità iatrogena. Tuttavia, le raccomandazioni basate sul parere degli esperti prevedono una valutazione ecografica della crescita fetale eseguita ad intervalli regolari. Questo monitoraggio potrebbe includere un non-stress test eseguito due volte a settimana e la valutazione del profilo biofisico fetale; l'uso della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale rappresenta una metodica di monitoraggio appropriata.

- **SORVEGLIANZA MATERNA**

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

IPERTENSIONE GESTAZIONALE

L'ipertensione gestazionale lieve ha una frequenza del 6-17% nelle nullipare e del 2-4% nelle pluripare; la frequenza aumenta ulteriormente nelle donne con precedente preeclampsia e nelle gravidanze gemellari. Inoltre, le pazienti a cui la diagnosi di ipertensione gestazionale viene posta prima della 30a settimana di gravidanza, presentano la probabilità di circa il 50% di sviluppare una preeclampsia.

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

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

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

- **MANAGEMENT**

Il management delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve è controverso poiché in letteratura non c'è accordo riguardo ai possibili benefici derivanti dall'ospedalizzazione e dall'impiego di farmaci antipertensivi. La condotta più indicata sembra essere quella della gestione ambulatoriale delle pazienti, monitorando le condizioni cliniche materne e il benessere fetale.

L'uso di farmaci anti-ipertensivi versus placebo/nessuna terapia riduce del 50% il rischio di sviluppare un'ipertensione severa, ma non modifica gli esiti perinatali né la probabilità che insorga una preeclampsia. Non ci sono inoltre evidenze a favore dell'utilizzo di un farmaco rispetto ad un altro.

- **SORVEGLIANZA MATERNA**

L'obiettivo del monitoraggio delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve è quello di cogliere in maniera tempestiva la progressione verso l'ipertensione severa o la preeclampsia. Clinicamente, le pazienti devono essere valutate per la comparsa di sintomi di disfunzione d'organo, quali cefalea grave, dolore epigastrico o al quadrante superiore destro dell'addome, nausea, vomito, disturbi del visus, riduzione delle diuresi, dispnea. Dal punto di vista laboratoristico, sono indicati controlli periodici di emoglobina ed ematocrito, conta piastrinica, enzimi epatici, creatinina sierica, uricemia ed esame delle urine. I test coagulativi non sono necessari se piastrine e transaminasi si mantengono nei limiti di norma.

- **SORVEGLIANZA FETALE**

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

PREECLAMPSIA

La preeclampsia si caratterizza per la presenza dei seguenti parametri:

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

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

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

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

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

La diagnosi di preeclampsia lieve si pone in presenza di:

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

Si pone diagnosi di preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica quando:

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

- MANAGEMENT

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

Si consiglia di intraprendere un trattamento farmacologico in caso di valori pressori $\geq 150/100$ mmHg e di adottare come obiettivo ragionevole il mantenimento dei valori pressori sistolici tra 130 e 150 mmHg e diastolici tra 80 e 100 mmHg.

Farmaci antiipertensivi impiegati:

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

Non vi sono evidenze che un farmaco sia migliore di un altro nel ridurre i valori pressori.

Non è stata dimostrata l'efficacia del Bed rest, né della restrizione di sodio.

Non c'è indicazione all'utilizzo del Solfato di magnesio (MgSO_4) nei soggetti con preeclampsia.

- SORVEGLIANZA MATERNA

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

Esame obiettivo

- controllo della pressione arteriosa almeno 4 volte al giorno
- controllo quotidiano del peso corporeo. Il tasso di aumento del peso corporeo viene ritenuto un buon indicatore di ritenzione idrica.
- rilevamento di segni e sintomi suggestivi di evoluzione verso la preeclampsia grave quali cefalea persistente, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, alterazioni neurologiche, disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), oliguria, segni di sovraccarico polmonare.

Esami di laboratorio

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

Gli esami di laboratorio vanno ripetuti 2 volte alla settimana se i valori pressori sono inferiori a 150/100 mmHg, 3 volte alla settimana se i valori pressori sono superiori.

- SORVEGLIANZA FETALE

La valutazione dello stato fetale deve essere eseguita attraverso:

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

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

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

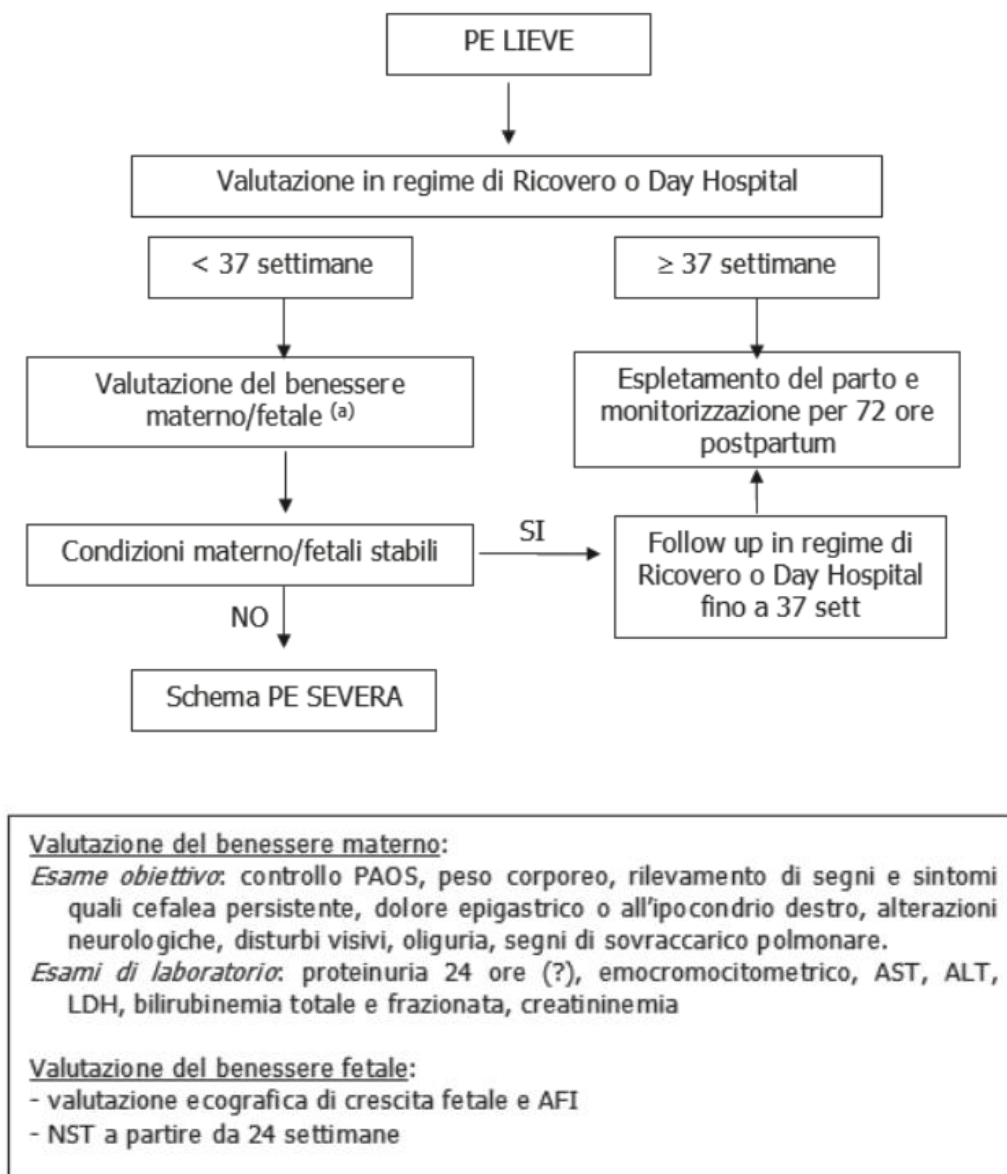


Figura 1. Management della PE lieve

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

- Pressione arteriosa sistolica ≥ 160 e/o diastolica ≥ 110 mmHg.
- Oliguria (diuresi < 500 ml/24 ore o < 80 ml /4 ore).
- Disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria).
- Alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione
- Edema polmonare, cianosi.
- Epigastralgia e/o dolore ipocondrio destro.
- Aumento degli enzimi epatici.
- Conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$.
- Restrizione della crescita fetale (FGR).

- **MANAGEMENT**

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

Esame obiettivo:

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

Esami di laboratorio:

valutazione della proteinuria su campione estemporaneo. Deve essere programmata l'esecuzione della proteinuria/24 ore

- emocromo con conta piastrinica
- PT, PTT, fibrinogeno
- LDH, bilirubina
- AST, ALT
- creatinina

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

- **SORVEGLIANZA FETALE**

La valutazione delle condizioni fetali deve essere eseguita tempestivamente mediante:

- rilevazione BCF

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

- TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Schema 1:

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

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

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 è meglio trattato con una infusione e.v. di glucagone (2-10mg in glucosata al 5%)

Schema 2:

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

L'efficacia del Solfato di Magnesio ($MgSO_4$) nella prevenzione della crisi eclamptica è stata definitivamente dimostrata.

La profilassi deve essere eseguita per almeno 24 ore nella fase di stabilizzazione, durante travaglio e per almeno 24 ore dopo il parto (Allegato 1).

Espansione del volume plasmatico in caso di preeclampsia

Le donne in gravidanza complicata da preeclampsia presentano un forte tono simpatico e una contrazione del volume intravascolare. La somministrazione di soluzioni di colloidi non risulta migliorare gli esiti materni, perinatali o di neurosviluppo infantile a 12 mesi dal parto mentre aumenta il tasso di cesarei, l'insorgenza di edema polmonare e

diminuisce il protrarsi della gravidanza. Per questi motivi per le donne con preeclampsia non si raccomanda l'espansione del volume plasmatico. In queste pazienti è opportuno contenere l'infusione totale dei liquidi entro i 75-80 cc/ora prima e, in particolar modo, dopo il parto e considerare parafisiologica una fase di oliguria peri partum. Ove possibile, nelle pazienti a rischio è opportuno prendere in considerazione un monitoraggio non invasivo della funzione cardiaca per poter modulare l'apporto dell'eventuale espansione volemica, attraverso la valutazione ecocardiografica con la stima del riempimento mediante la misurazione della vena cava inferiore.

Corticosteroidi per accelerare la maturità polmonare fetale

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

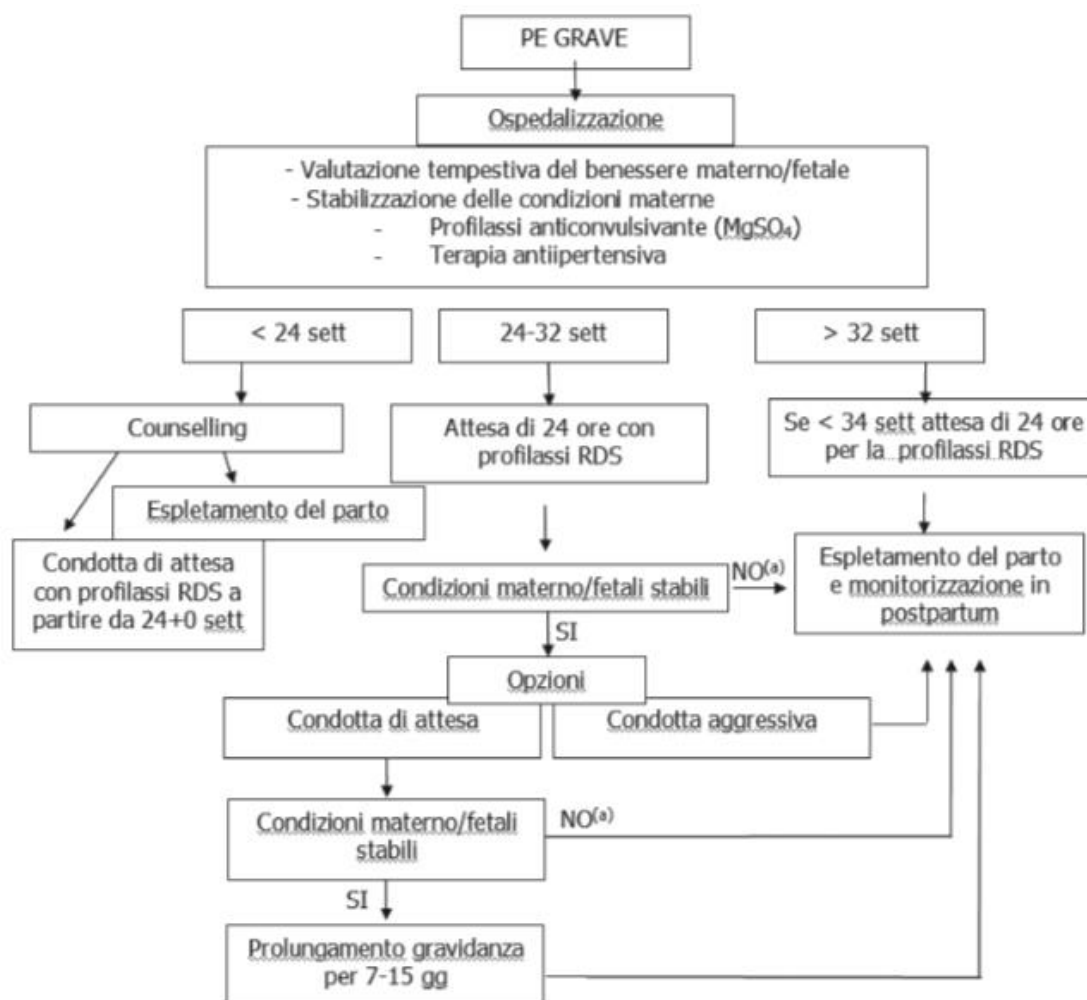


Figura 2. Management della PE severa

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

Esami di laboratorio (con frequenza correlata alla stabilità o meno del quadro clinico, ma almeno tre volte alla settimana)	- emocromo con conta piastrinica -LDH, bilirubina -AST, ALT -creatinina (clearance creatinica se creatinina > a 1,2 mg/dl)
SORVEGLIANZA FETALE	
Se < 24 settimane	- rilevamento del BCF - biometria ecografica ogni 2 settimane - valutazione del liquido amniotico e Doppler velocimetria feto-placentare se indicata (non esistono evidenze specifiche circa la frequenza di ripetizione di tali esami, che deve essere stabilita caso per caso a seconda della situazione clinica)
Se ≥ 24 settimane	- biometria ecografica ogni 2 settimane - CTG computerizzato -valutazione del liquido amniotico e Doppler velocimetria feto-placentare se indicata (non esistono evidenze specifiche circa la frequenza di ripetizione di tali esami, che deve essere stabilita caso per caso a seconda della situazione clinica)
È indicata la profilassi dell' RDS neonatale con corticosteroidi al di sotto delle 34 settimane, e fino a 38 settimane in caso di previsione di taglio cesareo elettivo.	

Tabella 7. Parametri di sorveglianza materna e fetale

TIMING DEL PARTO

Il parto rappresenta la cura risolutiva e il trattamento migliore per la madre perché la protegge dall'insorgenza di eventuali complicanze per la sua salute, pertanto una condotta di attesa deve essere presa in considerazione abitualmente solo in epoca gestazionale precoce, quando i potenziali benefici perinatali di un'attesa sono importanti. Le indicazioni per il parto comprendono: la gravidanza a termine, la comparsa di gravi complicanze materne (Tabella 2), la morte in utero o risultati del monitoraggio fetale che suggeriscano l'espletamento del parto. Non disponiamo allo stato attuale di strumenti che permettano al clinico di prendere una decisione ottimale che bilanci i rischi, i benefici e le preferenze della donna e della sua famiglia. Né il dosaggio dell'acido urico né il livello di proteinuria dovrebbero essere utilizzati come indicatori per decidere il timing del parto. In tutti i casi di preeclampsia severa, che è definita dall'associazione della preeclampsia con una o più complicanze materne e fetali gravi descritte in Tabella 1 è raccomandato l'espletamento immediato del parto dopo la stabilizzazione delle condizioni materne, a prescindere dall'epoca gestazionale.

Le terapie mediche della preeclampsia grave hanno l'obiettivo di stabilizzare la paziente nel minor tempo possibile, preferibilmente entro 24-48 ore. Stabilizzata la paziente, si deve scegliere tra un comportamento d'attesa o il tempestivo espletamento del parto.

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

- **< di 24 settimane di gestazione**, la possibilità di prolungare la gravidanza fino ad un'epoca sufficiente a garantire il benessere neonatale è bassissima. In tali casi è fondamentale fornire un corretto counselling ai genitori, che dovranno essere coinvolti nella scelta fra l'immediato espletamento del parto o la gestione conservativa, che espone al rischio di complicanze sia materne che feto- neonatali. In caso di gestione conservativa è indicata la profilassi RDS a partire da 24+0 settimane di gravidanza.
- **tra 24 e 32 settimane di gestazione** possono essere sottoposte ad una condotta di attesa, compatibilmente con le condizioni materne e fetali. I dati ad oggi disponibili suggeriscono che il prolungamento della gravidanza di 7-15 giorni migliora significativamente gli esiti neonatali a breve termine. La gestione di attesa prevede una attenta sorveglianza materna e fetale (tabella 6).
- **>32 settimane gestazionali** la condotta di attesa non presenta alcun vantaggio per il feto, mentre aumentano i rischi di complicanze materne. In tali casi è indicato l'espletamento del parto. Al di sotto delle 34 settimane, e fino a 38 settimane in caso di previsione di taglio cesareo elettivo, è indicata la profilassi dell'RDS neonatale con corticosteroidi.

Management della preeclampsia prima di 34 settimane di gestazione

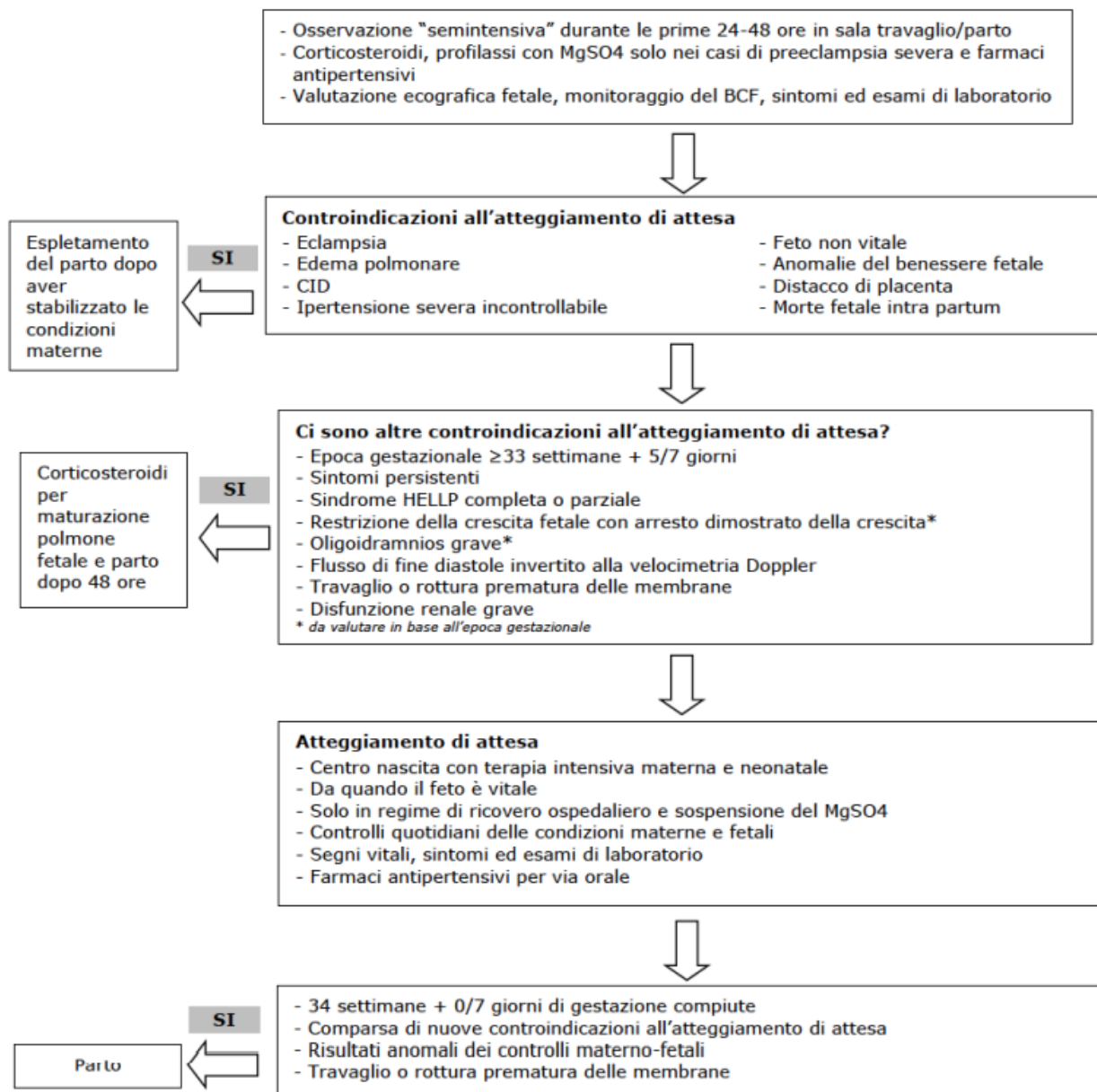


Figura 3. Modificato da: ACOG Hypertension in pregnancy guideline 2014

SORVEGLIANZA NEL POST-PARTUM

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

- controlli dei valori pressori almeno 4 volte al giorno e controllo della diuresi
- accertamenti laboratoristici post-partum (entro 24-48 ore): emocromo con conta piastrinica, creatininemia, AST, ALT, elettroliti
- esame obiettivo con ricerca di segni e sintomi di eventuale aggravamento del quadro clinico

Se i parametri laboratoristici risultano normali, non è indicato ripeterli.

Se risultano alterati, vanno ripetuti (anche in regime ambulatoriale) fino a normalizzazione con frequenza che dipende dalla situazione clinica.

Le complicanze della preeclampsia grave possono manifestarsi anche a distanza di diversi giorni dal parto, per cui occorre che sia organizzato un follow-up della paziente sino alla normalizzazione dei valori pressori e della proteinuria, che dovrebbe avvenire comunque entro 6-12 settimane dal parto.

Controllo della PA

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

Trattamento antipertensivo

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

Dimissione ospedaliera consentita in caso di:

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

Fonte: NICE guidelines: Hypertension In Pregnancy 2010

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

ECLAMPSIA

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

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

- MANAGEMENT

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

Di fronte ad una crisi convulsiva la prima cosa da fare è **chiamare aiuto**, se possibile a personale esperto che conosca i protocolli di azione in questa situazione di emergenza e che accorra già fornito del materiale necessario per l'assistenza, contenuto in apposita scatola di trasporto "eclampsia box" (vedi allegato) che andrebbe tenuta in reparto e periodicamente aggiornata.

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

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

Labetalolo 50mg o 20mg se gravida e.v. lento (1 min.) se dopo 20 min PA elevata, nuovo bolo di 50mg e.v. (max 4 boli=200mg in 2 ore) o boli crescenti (40-80-80-80) se gravida.

Alternativo dopo bolo: 200mg (2 fl. da 100mg in 20ml) in 100ml fisiologica a 40mg/h. raddoppiando ogni 30 min fino al max di 160mg/h.

Nifedipina (se cosciente) 10 mg per via orale ogni 30 min fino a max 40-50 mg in 2 ore

- TIMING DEL PARTO

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

Riguardo alla modalità del parto, non è mai indicato eseguire un taglio cesareo in emergenza nemmeno con segnali di sofferenza fetale, non prima di aver stabilizzato le condizioni emodinamiche materne, vale a dire di aver instaurato la profilassi con MgSO₄ e di aver controllato farmacologicamente l'ipertensione, pena il rischio di favorire emorragie cerebrali.

Una volta stabilizzata la madre, il parto per via vaginale è consentito se c'è travaglio in atto, se c'è stata una piena ripresa di coscienza e se non sono comparse altre complicazioni.

È consigliato invece il parto cesareo quando permane uno stato di incoscienza, quando si manifesta uno stato di agitazione psicomotoria che non consente collaborazione, quando compaiono segnali di complicanze (es. metrorragia), quando il parto per via vaginale sia prevedibile in tempi troppo lunghi, quando persistano segni di sofferenza fetale, e in caso di chiare indicazioni ostetriche che controindichino il parto naturale.

MANAGEMENT DELL'ATTACCO ECLAMPTICO

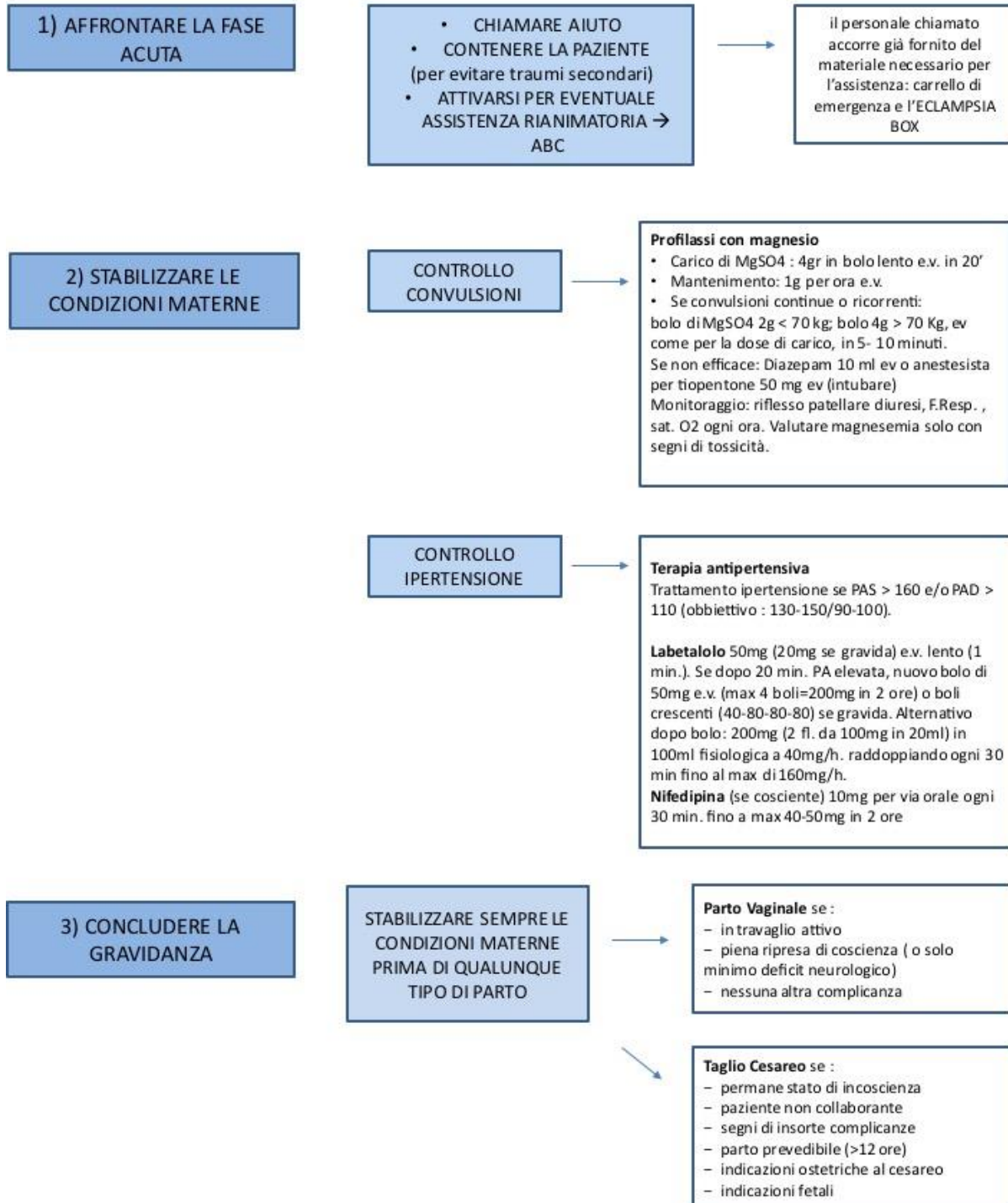


Figura 5. Algoritmo di management dell'attacco eclamptico

HELLP

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

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

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

- MANAGEMENT

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

Il trattamento iniziale prevede:

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

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

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

Nel caso di una sindrome HELLP con conta piastrinica $< 50.000/\text{mm}^3$ è stata indicata la possibilità dell'uso di corticosteroidi per il miglioramento degli indici ematologici e per aumentare le possibilità di effettuare un'anestesia loco regionale (O'Brien 2002).

- Schema terapia con magnesio solfato -

Preparazione e somministrazione

CARICO INIZIALE: diluire 2 fiale di MgSO_4 (20 ml = 4 gr.) in 80 cc. di soluzione fisiologica o Ringer (prima di aggiungere il magnesio rimuovere 20 ml dalla flebo per ottenere la giusta concentrazione). Procedere ad infusione e.v. in pompa alla velocità di 300 ml/ora (20 minuti per completare il carico).

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

Monitoraggio clinico del trattamento

E' noto il pericolo di un sovradosaggio del magnesio (rischio di paralisi respiratoria e di arresto cardiaco). Per evitare questo rischio è necessaria la seguente sorveglianza:

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

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

Modifiche allo schema di infusione (comparsa di complicanze)

- **Assenza dei riflessi rotulei:** in questa circostanza è indicato interrompere l'infusione ed eseguire un dosaggio urgente del magnesio solfato. Riprendere l'infusione di magnesio solo dopo la ricomparsa dei riflessi.
- **Oliguria:** se sono presenti i riflessi dimezzare la dose di infusione (12 ml/ora pari a 0,5 gr/ora) da mantenere fino alla conclusione della fase di oliguria.
- **Riduzione degli atti respiratori** (inferiori a 12-16 atti al minuto): dovrebbe essere associata all'assenza dei riflessi. Interrompere comunque l'infusione, inoculare lentamente e.v. in circa 3 minuti 10 cc di calcio gluconato al 10%, mettere O2 in maschera (es: 6 lt/min al 40%), allertare il servizio di anestesia per una eventuale assistenza respiratoria urgente. Sospendere tali procedure alla ricomparsa di una normale frequenza respiratoria e riprendere l'infusione di magnesio alla ricomparsa dei riflessi.

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

Durata del trattamento

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

ALLEGATO 2. ECLAMPSIA BOX

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

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

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

- SORVEGLIANZA FETALE

Il passo successivo è costituito dalla valutazione dello stato fetale mediante cardiotocografia, valutazione del liquido amniotico e Doppler-velocimetria dei vasi fetali, la decisione ancora successiva riguarda l'espletamento del parto, tale decisione deve necessariamente tener conto dell'età gestazionale.

- TIMING DEL PARTO

Il parto deve essere espletato in tutte le pazienti con epoca gestazionale < 24 e > 32 settimane, ed in presenza di sofferenza fetale o gravi complicanze materne (eclampsia, CID, distacco di placenta, insufficienza renale acuta, distress respiratorio, sospetto di ematoma epatico).

Nelle pazienti con epoca gestazionale compresa tra 24 e 34 settimane è necessario, se possibile, intraprendere la profilassi corticosteroidica per la maturazione polmonare fetale, il parto deve essere espletato entro le 24 ore successive alla somministrazione dell'ultima dose.

La sindrome HELLP non è un'indicazione assoluta al taglio cesareo. Il taglio dovrebbe essere preso in considerazione per:

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

L'anestesia loco-regionale in caso di taglio cesareo è controindicata per valori di conta piastrinica $< 50.000/\text{mm}^3$ in rapporto all'elevato rischio di sanguinamento o ematoma.

11. Gestione del rischio clinico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Raccomandazioni per il miglioramento dell'organizzazione assistenziale:

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

12. Matrice di responsabilità

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

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

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

Legenda:

R: responsabile dell'attività

C: collabora all'attività

V: verifica l'attività

I: informato

13. Formazione

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

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

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

14. Indicatori di processo e di esito

-Indicatori di outcome materno:

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

-Indicatori di outcome fetale:

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

15. Monitoraggio del PDTA

15.1. Diffusione

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

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

Livello Regionale:

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

Livello Aziendale:

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

15.2 Implementazione

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

15.3 Revisione

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

16. Bibliografia

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002252.
- ACOG -Committee Opinion N. 514 Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia Obstet Gynecol 2011;118:1465-8 Obstet Gynecol 2011;118:1465-8
- ACOG Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 98: 159-67
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e1-e25.
- ACOG Practise Bulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 98: 159-67
- ACOG technical bulletin. Blood component therapy. Number 199 - November 1994 (replaces no. 78, July 1984). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1995;48:233-8
- Al-Safi Z et al. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia Obstet Gynecol 2011; 118:1102-7
- Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. Teratology 1991;44:485-95.
- Barron WM et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94:364-70
- Barton JR et al. Management of mild preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42:465-9
- Barton JR et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 979-83
- Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E, Boulot P, et al. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth [published erratum appears in Ann Pharmacother 2005;39:389]. Ann Pharmacother 2005;39:157-61.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 74. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. Mol Cell Biochem 1997;176:61-71.
- Brown M, Lindheimer M, et al. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20:ix-xiv.
- Cantwell R et al Saving Mothers' Lives: reviewing maternal death to make motherhood safer: 2006-2008 BJOG Vol.118; suppl.1; March 2011
- Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2011;118(Suppl. 1):1-203.
- Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: A preventable disease? Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1174-7
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first- trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-51.
- Donati S, Senatore S, Ronaconi A, and the Regional maternal mortality working group. Maternal mortality in Italy: a record linkage study. BJOG 2011;118:872-9.
- Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. Obstet Gynecol 2000;96:849-60.
- Freeman RK. Antepartum testing in patients with hypertensive disorders in pregnancy. Semin Perinatol 2008;32:271-3.
- Funai EF, Friedlander Y, Patiel O et al. Long term mortality after preeclampsia. Epidemiology 2005; 16: 206-215.
- Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;78:128-35.
- Knight M, Eclampsia in United Kingdom 2005 BJOG 2007;114:1072-78
- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtróp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction

of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Sep 19;374(9694):979-88

- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:68–78.
- Magee L, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(Suppl. 3):1-48.
- Meher S et al. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003514
- Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:152–6.
- Moodley and Kalane A Review of the management of Eclampsia : Practical Issue Hypert. In *Pregn*. 2006; 25: 47-62
- National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019 Jun. PMID: 31498578
- Norwitz ER Eclampsia UpToDate Feb.2008
- O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:475-9
- Ounsted M, Cockburn J, Moar VA, Redman CW. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 71/2 years. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:644–9.
- Pircon RA, Lagrew DC, Towers CV, Dorchester WL, Gocke SE, Freeman RK. Antepartum testing in the hypertensive patient: when to begin. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1563–9; discussion 1569–70.
- Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001;8:249-54)(Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208
- Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report in high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183: S1-22
- Serreau R, Luton D, Macher MA, Delezoide AL, Garel C, Jacqz-Aigrain E. Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. *BJOG* 2005;112:710–2.
- Sibai BM, Disparity in the rate of eclampsia and adverse pregnancy outcome from eclampsia *Am J Obstet Gynecol* 2011; 118: 976-7
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:831–5.
- Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal/perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9
- Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369–77
- Sibai BM. Diagnosis and management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92
- Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early term birth. *Obstet Gynecol* 2011;118:323–33
- The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
- Tranquilli A, Dekker G, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
- WHO. *The World Health Report*:2005.
- Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruption placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1322-9.
- Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1167-87
- Zwart JJ, Richters A, et al. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112;820-7

