



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA

Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento
UO Ostetricia e Ginecologia

IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

Prof. Pantaleo Greco



ACOG
THE AMERICAN CONGRESS
OF OBSTETRICIANS
AND GYNECOLOGISTS



Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists

Classificazione

L'ACOG (American College Of Obstetricians and Gynecologists) classifica l'ipertensione in gravidanza in 4 categorie:

1. Ipertensione cronica
2. Ipertensione gestazionale
3. Preeclampsia-eclampsia
4. Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica

1. Ipertensione cronica

- ▶ Persistente elevazione di PA $\geq 140/90$ mm Hg prima della 20[°] settimana di gestazione oppure presenza di ipertensione persistente dopo 6-12 settimane dal parto
- ▶ Ipertensione essenziale nel 90% dei casi. Cause secondarie: nefropatie, diabete con danno vascolare, malattie reumatologiche con interessamento vascolare, feocromocitoma
- ▶ Utile la programmazione della gestazione dopo aver verificato le condizioni cardiache, renali e circolatorie e aver sospeso farmaci antiipertensivi teratogeni

2. Ipertensione gestazionale

- ▶ PAs ≥ 140 mm Hg e PAd ≥ 90 mm Hg in almeno due misurazioni consecutive, a distanza di almeno 6 ore l'una dall'altra, dopo la 20^a settimana di gravidanza, in una donna normotesa prima della gravidanza
- ▶ Assenza di proteinuria
- ▶ In genere i valori pressori ritornano nella norma entro 12 settimane dal parto
- ▶ Viene considerata severa se PAs ≥ 160 mm Hg e PAd ≥ 110 mm Hg. In questo caso, diventa necessario il trattamento farmacologico.

Management

- ▶ La maggior parte delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve può essere gestita in ambiente extra-ospedaliero mediante frequenti controlli del benessere materno e fetale
- ▶ In presenza di restrizione di crescita fetale o oligoidramnios è indicato un monitoraggio fetale più intensivo
- ▶ In caso di ipertensione gestazionale lieve, resta incerta l'utilità della terapia farmacologica e non ci sono evidenze a favore di un farmaco rispetto ad un altro. Espletare il parto non oltre la 40° settimana, in caso di Bishop ≥ 6 induzione a 37 settimane
- ▶ Nelle gravidanze complicate da ipertensione, le riserve fetali in travaglio possono essere ridotte → monitoraggio continuo FCF in travaglio
- ▶ Le pazienti con ipertensione severa devono essere trattate come quelle affette da preeclampsia severa

3. Preeclampsia

- Comparsa dopo la 20° settimana di gestazione in donne precedentemente normotese e non proteinuriche (*la proteinuria eseguita con dipstick è utile come screening ma deve essere sempre confermato con l'esame urine nelle 24 h*)

LIEVE

1. PAs 140-95 mm Hg, Pad 90-109 mm Hg
2. Proteinuria 0,3-5 g/24 h
3. Normalità degli esami ematochimici (emocromo, funz. epatica e renale)
4. Assenza di sintomi
5. Assenza di ritardo di crescita fetale

SEVERA

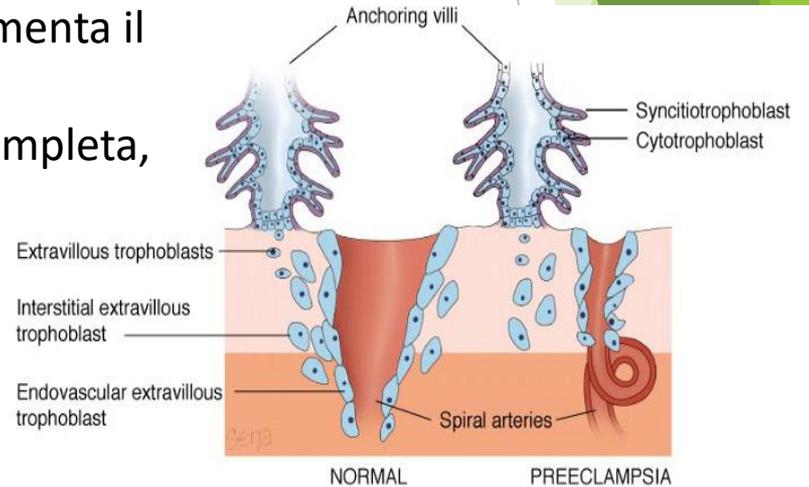
1. PA \geq 160/110 mm Hg
2. Proteinuria \geq 5 g/24 h
3. Plt $<$ 100.000/uL, \uparrow AST, ALT
4. Oliguria (diuresi $<$ 500 mL/24 o $<$ 80 mL/h)
5. Alterazioni neurologiche (cefalea intensa, iperreflessia, confusione mentale, disorientamento s/t)
6. Edema polmonare, cianosi
7. Epigastralgia/dolore ipocondrio destro
8. Ritardo di crescita fetale

Eclampsia

- ▶ Comparsa di convulsioni (o di un successivo stato di coma) in una gravida che presenta i segni e i sintomi della preeclampsia
- ▶ Si può manifestare prima del parto (40% dei casi), in travaglio (18%) o dopo il parto (44%)
- ▶ Nel 90% dei casi avviene dopo la 28[°] settimana di gestazione
- ▶ Esiste una forma tardiva che compare dopo le 48 ore dal parto e fino a 4 settimane successive

Eziopatogenesi

1. Anomala invasione trofoblastica dei vasi uterini:
 - Durante la gravidanza fisiologica il trofoblasto invade la parete delle arteriole spirali, sostituendone l'endotelio vascolare e la tonaca media. In tal modo diminuiscono le resistenze arteriose periferiche, la pressione si riduce ed aumenta il flusso uterino.
 - Se la colonizzazione trofoblastica è assente o incompleta, le arteriole spirali rimangono anatomicamente integre e, permanendo sensibili agli stimoli vasoattivi, con l'aumento del carico emodinamico, generano ipertensione e flusso placentare ridotto.



Eziopatogenesi

2. Disregolazione tolleranza immunologica: ↑ attività Th1, ridotta espressione HLAG ad azione immunosoppressiva, risposta immunitaria ad antigeni di origine paterna

3. Fattori genetici: interazioni di centinaia di geni ereditati, materni e paterni, che controllano funzioni enzimatiche e metaboliche



Sostanze citotossiche prodotte dalla placenta ipoperfusa (citochine, frammenti di trofoblasto, radicali liberi e altre sostanze reattive allo stress ossidativo) possono condurre ad attivazione e danno endoteliale → vasospasmo, aumentata permeabilità endoteliale, CID , danno d'organo

Fisiopatologia – danno d'organo

1. Sistema cardiovascolare: ↑ post-carico, ipertrofia ventricolare, disfunzione diastolica, edema polmonare (peggiolato da aumentata permeabilità endoteliale)
2. Modificazioni ematologiche e della coagulazione: trombocitopenia e alterazioni funzionalità piastrinica, emolisi microangiopatica (↑LDH, ↓ aptoglobina, schistociti), ↓ fattore VIII, ↓livelli proteine regolatorie, ↑ D-dimero
3. Reni: endoteliosi glomerulare con ridotta perfusione renale e filtrazione glomerulare → ↑ creatininemia, proteinuria
4. Fegato: emorragia periportale, ↑AST, ↑ ALT, dolore addominale quadranti superiori ed epigastrico
5. Sistema nervoso centrale: vasospasmo, ipo/iperperfusion, edema vasogenico perivascolare → cefalea, scotomi, convulsioni, edema cerebrale diffuso

Strategie preventive

- ▶ Non esistono test di screening biochimici (\downarrow VEGF e PIGF, \uparrow sFlt-1: numerosi studi non evidenziano valore predittivo positivo)
- ▶ Utilizzo Color Doppler: nessun trial randomizzato ha dimostrato un miglioramento dell'outcome materno e fetale in paziente sottoposte a screening con flussimetria delle arterie uterine
- ▶ Attuare una strategia preventiva consiste nell'identificare le pazienti a rischio: sorveglianza prenatale intensiva e interventi di tipo profilattico (prevenzione secondaria).

Principali fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia

Preconcezionali e/o fattori di rischio cronici	Fattori di rischio correlati alla gravidanza
<p>A) Correlati al partner</p> <ul style="list-style-type: none">• Nulliparità/primipaternità <p>B) Fattori di rischio specifici materni:</p> <ul style="list-style-type: none">• età materna < 20 o > 35 anni• familiarità per preeclampsia• precedente gravidanza complicata da preeclampsia, HELLP, eclampsia <p>C) Presenza di patologie croniche</p> <ul style="list-style-type: none">• ipertensione cronica• patologia renale• insulino resistenza, diabete gestazionale, diabete mellito tipo I• trombofilia o condizioni trombotiche	<ul style="list-style-type: none">• Gravidanza multipla

Monitoraggio gravidanza a rischio

- ▶ Monitoraggio della pressione arteriosa fin dalle prime settimane di gravidanza: la comparsa di ipertensione entro la 32° settimana di gestazione si associa a sviluppo di preeclampsia nel 50% dei casi
- ▶ Controllo mensile della proteinuria
- ▶ Visite ambulatoriali: pazienti con fattori di rischio accertati vanno valutate ambulatorialmente ogni 3 settimane prima della 32° settimana e ogni 2 settimane dalla 32° settimana fino al termine. Ad ogni controllo si procede alla valutazione della situazione clinica materno/fetale:
 1. Verifica andamento pressorio
 2. Verifica funzionalità renale
 3. Verifica crescita e benessere fetale
 4. Richiesta di indagini clinico/strumentali di approfondimento in casi particolari (analisi fondo oculare, ecografia renale, monitoraggio pressorio 24 h, ECG, ecocardiografia, consulenza specialistica nefrologica/internistica/cardiologica)
 5. Eventuale ricovero per inquadramento clinico

Terapia farmacologica

- ▶ Calcio: si è osservata una bassa incidenza di preeclampsia nelle popolazioni con diete ad alto contenuto di calcio. Cochrane e trials clinici non hanno dimostrato alcuna efficacia
- ▶ Acidi grassi polinsaturi e antiossidanti: Cochrane e trials clinici non hanno dimostrato alcuna efficacia
- ▶ Antiaggreganti (ASA): Attualmente indicato solo nelle pazienti con anamnesi ostetrica di preeclampsia e/o IUGR ad esordio precoce. Il dosaggio consigliato non dovrebbe essere inferiore a 100 mg/die e l'epoca gestazionale per l'inizio dovrebbe essere prima della 20° settimana.

Management preeclampsia lieve

- ▶ Si consiglia regime di ricovero ospedaliero
- ▶ Trattamento farmacologico anti-ipertensivo (obiettivo: PA < 160/110 mm Hg)
 1. NIFEDIPINA a lento rilascio: 20 mg 1-2 volte/die (max 120 mg/die)
 2. METILDOPA: 250 mg 2-3 volte/die (max 4 g/die)
 3. B-BLOCCANTI: non sono farmaci di prima scelta. Possono essere impiegati in caso di tachicardia materna grave
 4. ACE-INIBITORI e SARTANI: controindicati!, associati a malformazioni fetali
 5. DIURETICI: sconsigliati ad esclusione di concomitanti indicazioni nefrologiche
- ▶ Inefficacia del bed-rest
- ▶ Inefficacia della restrizione calorica e di diete ipocaloriche o iperproteiche
- ▶ Solfato di magnesio: nelle forme di preeclampsia lieve, l'incidenza di eclampsia è estremamente rara. L'impiego preventivo non appare necessario

Monitoraggio materno-fetale

1. Controllo frequente PA, peso corporeo, diuresi
2. Rilevamento di segni e sintomi (cefalea, dolore epigastrico, disturbi visivi, oliguria, segni di sovraccarico polmonare, alterazioni neurologiche)
3. Esami di laboratorio: proteinuria/24 h, emocromo con formula, AST, ALT, LDH, coagulazione, bilirubinemia, creatininemia
4. Secondo linee guida ACOG, valutazione ecografica della crescita fetale ogni 3 settimane e della quantità di LA una volta a settimana, NST due volte a settimana. Secondo linee guida AIPE, la frequenza di tali accertamenti va definita caso per caso

- ▶ Si raccomanda l'espletamento del parto al raggiungimento della 37° settimana con monitoraggio intensivo per le prime 72 ore
- ▶ Espletare il parto al raggiungimento della 34° settimana se:
 1. Avvio del travaglio o rottura delle membrane
 2. Stima del peso fetale < 5° centile
 3. Oligoidramnios
 4. BBP < 6/10
- ▶ La normalizzazione dei valori pressori e della proteinuria dovrebbe avvenire entro le 12 settimane dal parto

Management preeclampsia severa

- ▶ La paziente con preeclampsia grave deve essere ricoverata in un ospedale dotato di personale qualificato con esperienza specifica
- ▶ Al momento dell'ospedalizzazione, definire la gravità della condizione clinica materna mediante esami clinico-laboratoristici e valutare tempestivamente le condizioni fetali
- ▶ Raccomandato il trattamento antipertensivo:
 1. NIFEDIPINA A LENTO RILASCIO: 20 mg per os, da ripetere ogni 2 ore (max 120 mg/die). Il suo effetto può essere potenziato dal solfato di Mg
 2. LABETALOLO: 20 mg ev in bolo. Se effetto non ottimale, somministrare 40 mg dopo 10', seguiti da 80 mg ogni 10' fino a max 220 mg. Controindicazioni: asma, insufficienza cardiaca. Dosaggi elevati possono determinare bradicardia, ipotensione e ipoglicemia neonatale

Occorre evitare un calo eccessivamente rapido e marcato dei valori pressori: può pregiudicare la perfusione placentare, cerebrale, cardiaca o renale

▶ La profilassi con MgSO₄ va eseguita per almeno 24 ore nella fase di stabilizzazione, durante il travaglio e per almeno 24 ore dopo il parto

- ▶ Gravidanza < 24 settimane: la possibilità di prolungare la gravidanza fino ad un'epoca sufficiente per garantire il benessere neonatale è bassissima
- ▶ Gravidanza > 34 settimane secondo ACOG (32 settimane secondo AIPE): espletare il parto
- ▶ Gravidanza 24-32/34 settimane: può essere utilizzato un atteggiamento di attesa per migliorare outcome neonatale, completamento profilassi RDS, stabilizzazione condizioni materne. Intervenire prontamente con espletamento del parto in caso di:
 1. Ipertensione grave non controllata dalla terapia anti-ipertensiva (dose massima raccomandata di almeno 2 farmaci anti-ipertensivi)
 2. Eclampsia o sintomi di eclampsia imminente
 3. Edema polmonare
 4. Oliguria e alterata funzionalità renale
 5. Epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro persistenti
 6. Piastrinopenia
 7. Alterazioni CTG
 8. Oligoidramnios grave
 9. Inversione del flusso diastolico nell'arteria ombelicale

Management eclampsia

- ▶ Proteggere la gestante dai traumi, posizionarla in decubito laterale sinistro, aspirare vomito o secrezioni dal cavo orale
- ▶ Ottenere un accesso venoso
- ▶ Data l'ipoventilazione e lo stato di apnea, si determina una condizione di acidosi respiratoria: somministrare O₂-terapia in maschera
- ▶ Ridurre i valori pressori se $\geq 160/110$ mm Hg
- ▶ Prevenire la ricorrenza delle convulsioni mediante profilassi con MgSO₄
 - CARICO INIZIALE: 4 g in 80 cc s.f. in 20'
 - MANTENIMENTO: 20 g in 400 mL s.f. (25 mL/h)

Pericolo di paralisi respiratoria e di arresto cardiaco in caso di sovradosaggio: valutare riflessi rotulei, diuresi e frequenza respiratoria ogni ora. Il dosaggio della magnesemia non è indicato

- ▶ Dopo l'attacco eclamptico è frequente riscontrare bradicardia fetale, decelerazioni tardive, riduzione della variabilità e tachicardia compensatoria che si risolvono entro 10-15 minuti
- ▶ Non è mai indicato un taglio cesareo in emergenza
- ▶ Programmare comunque l'espletamento del parto, nessuna controindicazione all'uso di prostaglandine e di ossitocina anche concomitanti al solfato di magnesio
- ▶ Utile mantenere un monitoraggio intensivo per 24-48 ore dopo la cessazione dell'attacco: le gravidanze con eclampsia sono complicate da distacco di placenta (7-10%), CID (7-11%), sindrome HELLP (10-15%), edema polmonare (3-5%), insufficienza renale acuta (5-9%), polmonite da aspirazione (2-3%), arresto cardio-respiratorio (2-5%)

Sindrome HELLP

- ▶ La sindrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count) è una condizione esclusiva della gravidanza complicante lo 0,2-0,6% dei casi
- ▶ Caratteristica del III trimestre di gravidanza, nel 70% dei casi si manifesta antepartum, nel 30% nel post partum con esordio tipico entro 48 ore
- ▶ I criteri diagnostici sono :
 1. Emolisi: anomalie allo striscio periferico, iperbilirubinemia, LDH) > 600 U/L
 2. Aumento degli enzimi epatici: AST > 70 U/L, LDH > 600 U/L
 3. Piastrinopenia
- ▶ Si associa ad un rischio di mortalità materna dell'1% per lo sviluppo di complicanze: edema polmonare, IRA, CID, distacco intempestivo di placenta, insufficienze ed emorragia epatica, ARDS, sepsi, stroke
- ▶ La mortalità perinatale oscilla tra il 7,4 e il 20,4% soprattutto in caso di epoca gestazionale < 28 settimane, IUGR e distacco di placenta

Management HELLP

- ▶ Trasferimento in un Centro di III livello
- ▶ Profilassi delle convulsioni eclamptiche con magnesio solfato
- ▶ Terapia farmacologica anti-ipertensiva se PA > 160/110 mmHg
- ▶ Controllo della pressione arteriosa
- ▶ Prelievi di laboratorio: emocromo con conta piastrinica, striscio di sangue periferico, enzimi epatici (AST/ALT), LDH, bilirubina sierica, creatinina, glicemia
- ▶ Espletare il parto in tutte le pazienti tra 24° e la 32° settimana in caso di sofferenza fetale e di peggioramento delle condizioni cliniche materne
- ▶ Eseguire il taglio cesareo per epoche gestazionali inferiori a 30 settimane in pazienti non in travaglio o con Bishop non favorevole