

Linee Guida rene e gravidanza

F. Cabiddu, S. Castellino, G. Daidone, M. Giannattasio, L. Gesualdo, E. Imbasciati, G. Gregorini, D. Manfellotto, D. Montanaro

Coordinatore: *P. Stratta*

Comitato di revisione: *V.E. Andreucci, R. Maiorca, G. Cinotti, G. Maschio, M. Salvadori, M. Buemi, M. Timio*

In collaborazione con: *C. Benedetto, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia*

Sezioni

1. Trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza
2. La gravidanza nelle donne con nefropatie croniche
3. La gravidanza nelle donne in dialisi
4. La gravidanza nelle donne con trapianto renale
5. Trattamento delle infezioni delle vie urinarie in gravidanza

Appendici

- Nota 1. Definizioni di ipertensione in gravidanza
Nota 2. Condizioni e fattori di rischio per la preeclampsia
Nota 3. Farmaci ipotensivi in gravidanza
Nota 4. Le infezioni delle vie urinarie in gravidanza
Nota 5. Insufficienza renale acuta correlata alla gravidanza

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

- A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Trattamento dell'ipertensione in gravidanza

1.1 Definizione

L'ipertensione in gravidanza (IA) non è rara (10-15%) e può essere indotta dalla gravidanza stessa (70%) o preesistente (30%) (1). È opportuno uniformare terminologia e classificazione per facilitare analisi e studi comparativi: si propone il quadro sinottico riportato dalla Consensus Conference della Canadian Hypertension Society del 1997, (nota 1) (2-10). In queste Linee Guida si adotteranno le seguenti definizioni:

1.1.1 Ipertensione cronica pre-esistente

Anamnesi positiva o riscontro prima della 20^a settimana di IA: può essere sottostimata, per la fisiologica diminuzione della PA diastolica (PAD). Nel 95% dei casi si tratta di IA essenziale, nel 5% secondaria. Se di grado lieve-moderato è compatibile con un decorso regolare; nel 10-20% dei casi si associa ad alto rischio di complicanze anche per i danni d'organo (cardiaci, renali ecc) (11).

1.1.2 Ipertensione gestazionale/preeclampsia (PE)

Ad esordio dopo la prima metà della gravidanza e con ritorno alla norma a 6 settimane dal parto, rispettivamente senza e con proteinuria. La PE è patologia sistemica che riconosce nella disfunzione dell'endotelio vascolare una tappa patogenetica cruciale. Ne consegue danno pluriorganico materno e fetale da ipoafflusso placentare. L'incidenza è controversa per i diversi criteri di diagnosi e di rilievo: 2.5% (USA), 15% nelle aree in via di sviluppo (nullipare 5-6 volte > multipare) (12-14).

1.1.3 Ipertensione cronica con sovrapposta preeclampsia

Comparsa di Pto su IA pre-esistente (25-30%) (11).

1.1.4 Ipertensione inclassificabile prima del parto

Primo riscontro di IA dopo la 20^a settimana in assenza di anamnesi positiva e rilievi precedenti: a 6 settimane dal parto, l'IA va riclassificata se permane con o senza Pto.

1.2 Diagnosi

Si è stabilito di definire *IA* valori di PAD **90 e sistolica (PAS) 140**. Il valore della PAS è arbitrario, quello della PAD corrisponde alla soglia di rilievo di aumentata mortalità fetale (15). Per la diagnosi di IA gestazionale/PE si possono utilizzare valori assoluti o variazioni relative (aumento di PAD e PAS rispettivamente di 15 e 30 mmHg) in donne prima normotese. È più indicativo il valore assoluto (16), e più affidabile la PAD rispetto alla PAS. C'è consenso nel definire l'IA grave come PAD **110, inferiore ai livelli di gravità** à fuori gravidanza (4, 17, 115-120) e come PA **160 o 170**. Gli edemi e l'incremento ponderale sono aspecifici e non correlati con morbilità e mortalità perinatale (8, 10, 18). La Pto è considerata significativa in presenza di riscontro **1+ allo stick o 300 mg/nelle 24 ore (6, 8, 19), grave a valori 3 o anche, > 5 g/24 ore**.

Raccomandazioni: Diagnosi di Ipertensione Arteriosa in Gravidanza (A, B, C)

- Misurare la pressione arteriosa a partire dal primo riscontro di gravidanza (C)
- Effettuare la misurazione in posizione seduta, con sfigmomanometro manuale (A) e considerando già il IV tono di Korotkoff (C)
- Diagnosticare IA in gravidanza a PAD **90 (A) e PAS 140 (C), rilevati 2 volte a distanza di 4 ore (C)**
- In assenza di anamnesi o controlli prima della 20^a settimana, considerare l'IA come gestazionale (C)
- Considerare l'IA grave a valori di PAD **110 (A) e PAS 160 (C)**
- Determinare la Pto sulle urine/24 ore (A) e considerare significativa una proteinuria **0.3 g/24 h (C)**
- Considerare grave una proteinuria **3 g/24 h (C)**
- Non considerare l'edema e l'incremento ponderale tra gli elementi diagnostici (B)

1.3 Monitoraggio

I disordini ipertensivi in gravidanza specie la IA gestazionale/PE possono associarsi ad alterazioni ematologiche, renali ed epatiche correlate con la prognosi materna e fetale: **piastrinopenia**, presente in 1/5 dei casi, per consumo da danno endoteliale (20), **iperuricemia**, correlata con la severità della prognosi fetale (21), **aumento di AST, ALT e LDH** per citolisi epatica (10), **emoconcentrazione** in assenza di emolisi grave (2), **ipocalciuria** (22), **aumento della creatinina** anche entro range normali al di fuori della gravidanza, **anemia emolitica microangiopatica** (anemia con schistocitosi e consumo di aptoglobina), (23). I livelli di FDP, fibrinogeno e PT e PTT sono normali o poco alterati, tranne che in presenza di CID, per lo più secondaria a complicanze ostetriche (24-27). L'AT III, invece, è spesso ridotta, a differenza di quanto si osserva nelle IA croniche (28). Questi parametri sono utili nella diagnostica differenziale (piastrinopenia, emoconcentrazione, ipocalciuria, iperuricemia, aumento di AST, ALT, LDH e riduzione di AT III sono associate a IA gestazionale/PE più che alle IA preesistenti), ed indicatori della severità del processo in atto (10). Nella PE il coinvolgimento renale è sempre presente (29) con manifestazioni variabili da Pto lieve, con moderata IA, fino all'IRA grave. Per lo studio fetale, oltre alla cardiocografia ed al profilo biofisico, il doppler-ultrasonografico dei flussi placentari e ombelicali, si è dimostrato predittivo di morbilità e mortalità perinatale (30-32).

1.3.1 Severità del quadro clinico

La gravità della PE non si basa solo sulla severità di IA e Pto, ma anche su fattori quali: peggioramento funzione renale, alterazioni bioumorali, rapido incremento di peso, dolori epigastrici o addominali a barra, cefalea, disturbi visivi o neurologici, emorragie retiniche, papilledema, sovraccarico polmonare. La PE è potenzialmente progressiva verso forme più severe e a rischio materno fetale (1, 14, 17).

1.3.2 Complicanze: *Sindrome HELLP*

È definita dalla presenza di: H= Hemolysis, EL=elevated liver enzymes, LP= low platelet, ad esordio nel III trimestre o entro le prime settimane dopo il parto, in corso di PE grave, ma anche in assenza di IA (20% dei casi). Riportata nel 4-12% delle PE, è caratterizzata da elevata morbilità e mortalità materna (2-13%) e fetale (10-60%). L'IRA è più frequente nel post-partum (8-12%). La presentazione è sovrapponibile a quella della PE, con epigastralgie e dolore addominale a barra, talora con subittero-ittero. Tra le alterazioni comuni alla PE, più specifiche sono l'anemia emolitica microangiopatica, la piastrinopenia grave e la citolisi epatica. Una CID è presente nel 30-40% dei casi (33-43).

1.3.3 Complicanze: *Eclampsia*

È la comparsa, dopo la 20^a settimana, di convulsioni tonico-cloniche o perdita di coscienza senza patologia neurologica preesistente, spesso precedute da cefalea frontale insensibile agli analgesici, disturbi visivi, eccitabilità, nausea e vomito, iperreflessia, febbre. La prevalenza è da 1:2000 parti nei paesi industrializzati, fino a 1:100 nei paesi in via di sviluppo. L'incidenza è 0.6% nelle IA preesistenti, 0.1% nella IA gestazionale, 4.3% nella PE, 2.1% nelle IA croniche con sovrapposta PE (9, 44). In circa il 40% dei casi si presenta nel post-partum, per lo più nelle prime 24 h. Nel 50% dei casi si accompagna a PE grave, ma nel 20% la Pto è modesta e la PA non > 140/90. In circa il 30-40% dei casi si manifesta prima della PE.

Raccomandazioni: Diagnosi differenziale e monitoraggio (A, B, C)

- Nella diagnosi differenziale tra IA preesistente e IA gestazionale/PE sono indicativi iperuricemia (A), ipocalciuria, aumento di AST e ALT (A), riduzione di ATIII (B), emocoagulazione senza emolisi (C)
- Il controllo periodico di questi parametri e di piastrine, LDH, aptoglobina, creatinina ed esame urine consente di monitorizzare la gravità del processo (A) ed è utile alla prognosi
- L'HELLP va sospettata in presenza di dolore a barra epigastrico o all'ipocondrio destro, piastrinopenia (< 100.000/mm³) anemia emolitica microangiopatica e citolisi epatica (AST e ALT > 2 volte la norma) (C)
- L'esame clinico deve includere i sintomi neurologici, anche sfumati (C)
- Il controllo dei volumi può avvalersi della valutazione della diuresi e del peso corporeo, riservando le indagini invasive (PAP, PVC) ai casi severi in ambiente rianimatorio (C)
- Il monitoraggio della crescita e del benessere fetale si avvale dei parametri di maturità e dello studio dopplerflussimetrico uteroplacentare e fetale (A)
- Un buon controllo della PA non elimina i rischi materno-fetali (A), le cui condizioni devono essere monitorizzate a prescindere dai livelli pressori (C)

1.4 Obiettivi del trattamento

Gli obiettivi del trattamento dell'IA in gravidanza sono di ridurre la morbilità e la mortalità materna e fetale (45, 46). I rischi per la madre conseguono al coinvolgimento dei diversi organi: circa mezzo milione di donne muore ogni anno (1-1.2/100.000 gravidanze) per problemi connessi alla gravidanza (99% in aree in via di sviluppo) e il 15-30% per stati ipertensivi (17, 45, 46). I rischi fetali dipendono da ridotta perfusione placentare (ritardo di crescita, morte endouterina, danni neurologici (47, 48). L'IA, anche isolata, è fattore di rischio, ma l'associazione con Pto e l'epoca gestazionale aumentano il rischio già per PA inferiore (PAD>85 con pto, >95 senza Pto; PA media [PAS + (PAD x 2)]/ 3] >89 nel 2° trimestre e >105 nel 3° trimestre. Riportati: morte perinatale < 1%, ritardo di crescita nel 5-13%, parto pretermine nel 13-54% (11, 15, 35, 49-52).

Per la IA gestazionale/PE gli obiettivi sono: la prevenzione della comparsa (**prevenzione primaria** nella popolazione generale e **prevenzione secondaria** nelle categorie a rischio) o della sua progressione (**prevenzione terziaria**). Per le IA preesistenti gli obiettivi sono la prevenzione di sovrapposizione di IA gravidanza-indotte (**secondaria**) e delle complicanze materno-fetali (**terziaria**).

1.5 Prevenzione primaria e secondaria (fattori di rischio)

Il riconoscimento dei fattori di rischio giustifica l'adozione di una stretta sorveglianza, per consentire una diagnosi precoce ed una terapia preventiva (nota 2). Il rischio è classificabile in: **basso** (<7%): nulliparità (rischio 6-7 volte > multiparità), anamnesi familiare positiva, fasce estreme di età, gravidanza gemellare (rischio 5 volte >), PAD>70mmHg nel 1° trimestre; **moderato** (7-14%): IA cronica lieve-moderata, nefropatie croniche senza I. renale ed IA, PE dopo la 32^a settimana nell'anamnesi, aumentata sensibilità all'angio II; **alto** (>15%): nefropatie croniche con I. renale e IA, pregressa PE grave e precoce, alterazioni precoci della dopplerflussimetria placentare e fetale, mola idatiforme in rapido accrescimento, idrope fetale (11, 53-58). Recentemente sono state identificate tra le condizioni di rischio la diatesi trombofilica e gli autoanticorpi isolati (nota 2), (59-68). Nelle donne a rischio ridotto una prevenzione primaria non è dimostrata, in studi controllati (SC) e non (SnC), con la dieta iperproteica (69, 70), la riduzione del peso (neanche nelle donne obese) (71) la restrizione sodica (72) le supplementazioni di magnesio (73-74) zinco (75) ferro e folati (76-77).

1.5.1. Supplementazione di calcio

È stata proposta (78-83) sulla base di studi epidemiologici (relazione inversa tra apporto di calcio e IA gestazionale) e del riscontro di ipocalciuria nella PE (22). I risultati favorevoli di una recente meta-analisi (84) non sono stati confermati da un successivo SC (85). L'analisi sistematica della Cochrane Collaboration dimostra come la mancanza di efficacia emersa dall'ultimo SC sia riferita a donne a basso rischio (nullipare sane), con apporto dietetico di calcio adeguato (> 800 mg/ die) e uso di integratori con basse dosi di calcio, nelle quali c'è comunque evidenza di un minor incremento della PA (86, 87). L'efficacia è più evidente nelle donne ad alto rischio e basso introito di calcio, che presentano anche una significativa riduzione di PE e parto pretermine (88, 89). Assenti effetti collaterali, incluse le infezioni urinarie, la litiasi e la cristalluria (22, 90).

1.5.2

L'uso di **acido acetilsalicilico** (ASA) a basse dosi (60-80 mg/die) è basato sull'ipotesi di una inibizione selettiva del trombossano piastrinico e non della prostaciclina endoteliale. Il risultato di numerosi SC condotti su più di 20.000 donne (91-93), almeno 5 meta-analisi (46, 92, 924-96) e due revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration (97-98) non ha chiarito ancora tutti i dubbi. Una efficacia non è dimostrata nel prevenire l'IA gestazionale nel rischio basso-moderato, mentre una riduzione del 25% della incidenza di PE è risultata da meta-analisi che raggruppano, tuttavia, studi con un grado elevato di eterogeneità (92). Più consistenti le evidenze di prevenzione dell'incidenza e del ritardo di comparsa di PE grave nelle donne ad alto rischio di parto pre-termine precoce, ma non della mortalità perinatale. Una efficacia rispetto al ritardo di crescita assente nelle meta-analisi precedenti, è emersa nella più recente (94) che ha indicato maggiore efficacia con dosi di 100-150 mg/die rispetto a 50-80 mg/die, ed inizio prima della 17^a settimana. Non tossicità materno/ fetale né rischio emorragico (99).

1.5.3

Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di antiossidanti, l'integrazione dietetica con acidi grassi omega-3 (100-104) o l'uso di anti-serotonici (105) risultati efficaci, in piccoli studi preliminari, nella prevenzione di PE e parto pretermine in donne ad alto rischio.

Raccomandazioni: Prevenzione primaria (A, B)

non ci sono evidenze di efficacia con:

- dieta iperproteica (A), riduzione del peso (B), restrizione sodica (B), supplementazioni di magnesio (A), zinco (A), ferro e folati (B)
 - profilassi con acido acetil-salicilico a basse dosi (A)
 - supplementazioni di calcio in presenza di apporto dietetico adeguato (A)
-

Raccomandazioni: Prevenzione secondaria (B)

- il controllo farmacologico della IA cronica non previene la PE (B)
 - l'apporto di calcio 1.5-2 g/ die è indicato nelle donne ad alto rischio con dieta a basso tenore calcico (B)
 - la profilassi con ASA 100-150 mg>/die dalla 16^a settimana è indicata nelle donne ad alto rischio di PE precoce (A) e di ritardo di crescita fetale (B)
-

1. 6 Prevenzione terziaria

Non esistono, al momento, dimostrazioni che tentativi terapeutici di interferire con gli ipotizzati meccanismi patogenetici della IA gestazionale/PE (supplementazioni di calcio, ASA a basse dosi, antiossidanti, espansione dei volumi intravascolari) siano efficaci nell'arrestare o modificare il decorso della malattia (45, 88, 97, 98, 106, 107) L'unica terapia risolutiva della IA gestazionale/PE è il parto.

1.6.1 Trattamento dell' IA

Il trattamento dell'IA in gravidanza ha l'obiettivo di evitare le complicanze materne e fetali. Nella PE, il controllo della PA può consentire una prudente attesa, per prolungare la gravidanza con ulteriore maturazione fetale, se il quadro non è grave e compare in una fase gestazionale intermedia (28^a – 32^a settimana con sviluppo già sufficiente). Gli obiettivi sono la sicurezza della madre ed un neonato senza necessità di assistenza intensiva (35). Il parto pretermine è a rischio di morbidità (distress respiratorio, emorragie cerebrali, esiti neurologici) e di mortalità (alta fino alla 28^a settimana, ridotta tra 28^a e 34^a, e poi in riduzione fino a termine) (108). Tra 28 e 32 settimane protrarre la gravidanza di pochi giorni può migliorare la prognosi fetale (107-108).

1.6.2 Indicazioni al trattamento non farmacologico e farmacologico dell'IA

Al di fuori dell' IA grave, non esiste consenso sui livelli di inizio del trattamento, né sugli obiettivi, perché non ci sono evidenze che la normalizzazione pressoria elimini i rischi di comparsa e dell'evoluzione della PE (10, 11, 35, 45, 46) e non sono disponibili dati certi sull'autoregolazione della circolazione utero-placentare (109). Secondo alcuni autori gli approcci non farmacologici sarebbero l'unica forma di intervento per l'IA lieve- moderata (fino a valori di PAS di 150 e di PAD di 99) o comunque da affiancare ai farmaci. L'ospedalizzazione continuativa e il riposo assoluto non sono risultati più efficaci del riposo parziale e dei controlli periodici ad intervalli brevi in ospedale (35, 45, 107, 110). È opinione degli estensori di queste Linee Guida che per l'assenza di effetti negativi, per la aumentata mortalità fetale a PAD >90 e per la correlazione tra IA precoce e sviluppo di PE, sia bene iniziare la terapia ipotensiva a PAD 90.

1.6.3 Trattamento delle complicanze: HELLP

I criteri generali del trattamento sono simili a quelli della PE. Per quanto ancora non validate, sono suggerite terapie plasmatiche, in analogia ad altre forme di microangiopatie trombotiche (plasma fresco congelato 20-30 ml/kg/die). Sporadiche segnalazioni, nella HELLP complicata, di risultati favorevoli con plasmaferesi e con steroidi (20-40 mg/die di metilprednisolone (e.v) (23, 33, 36, 41, 42).

1.6.4. Eclampsia

Non vi è accordo sulla necessità di profilassi nelle pazienti con PE (111). Alcuni autori consigliano MgSO₄, (carico di 4-6 g ev in 15-20 min, seguito da infusione continua di almeno 2-3 g/h per mantenere Mg nei range terapeutici di 2-3.5 mmol/L), dimostratosi superiore alla fentoina e al diazepam per trattare l'eclampsia (112-114). Concentrazioni superiori a 4 mmol/L possono causare tossicità (vomito, sonnolenza, diplopia, dislalia, perdita dei riflessi patellari, paralisi, arresto respiratorio e cardiaco) che può essere trattata con infusione di 1 g di Ca gluconato ev. Monitorizzare i riflessi tendinei e la PA per i rischi di ipotensione in associazione ai calcio antagonisti. In presenza di I. renale ridurre la dose e la velocità di infusione. Nell'eclampsia pre partum, la terapia deve proseguire fino a 24 h dopo il parto.

Raccomandazioni. Prevenzione terziaria: trattamento non farmacologico e farmacologico (A, C)

Posta la diagnosi di IA, l'ospedalizzazione ed il tipo di trattamento dipendono dal grado di IA, dalla presenza di Pto, dai sintomi e dal contesto sociale e psicologico: le raccomandazioni possono andare da limitazione delle attività e riposo a letto non stretto anche a domicilio, con controlli settimanali in day-hospital, a ricovero immediato con avvio di trattamento farmacologico (C)

- Il trattamento farmacologico dell'IA va iniziato a valori di PAD 90 (C)
- Non ci sono evidenze di efficacia di farmaci o misure non farmacologiche nell'arrestare o evitare l'evoluzione della IA gestazionale/PE (A)
- Nella PE grave prima della 28^a settimana indurre il parto dopo profilassi corticosteroidica dell'ARDS (C)
- Nella PE grave dopo la 34^a settimana indurre il parto (C)

- Tra la 28^a e la 34^a settimana, nelle PE non severe, considerare una terapia conservativa sotto monitoraggio materno-fetale, da interrompere in presenza di aggravamento (C)
 - Programmare il parto in strutture adatte a fronteggiare complicanze materno-fetali (C)
 - Le modalità del parto sono decise in base alle indicazioni ostetriche (C)
 - HELLP: Terapia di base della PE con infusione di plasma (20-30 ml/kg/die) (C)
 - Eclampsia: trattamento con MgSO₄ (A), (4-6 g ev in 20' seguito da infusione in 2-3 h) con monitoraggio della funzione neuromuscolare e della PA se associato a calcio antagonisti
-

1.7 Terapia dell'ipertensione

1.7.1 Ipertensione lieve-moderata

L'obiettivo proposto in SC è di PAD <90 (46, 115). Le indicazioni all'uso dei farmaci derivano dai risultati di SC con obiettivi diversi (prevenzione di IA grave, di PE sovrapposta, di parto pretermine, di ritardo di crescita, di mortalità perinatale, assenza di complicanze) (nota 3). Ne risulta che l'indicazione di prima scelta rimane l'alfametildopa, non perché il farmaco migliore, ma perché il più studiato e sicuro nei confronti della prognosi del bambino anche a distanza (116-154). L'idralazina non è disponibile in Italia.

Raccomandazioni. Trattamento farmacologico dell'ipertensione lieve-moderata (A, B, C)

- Obiettivo: mantenere la PAD <80 -90 (C)
 - Farmaco di prima scelta: metildopa (A) 500 mg x2 o x4
 - Farmaci di seconda scelta: nifedipina 20-40 mg x2 (A) (a lunga durata d'azione) - labetalolo (A) 200- 600 mgx 2-x3; - pindololo (A) 5-15 mgx2 - oxprenololo (A) 20-80 mgx2-x3.
 - Farmaci di terza scelta: clonidina (A) 0.05-0.2 mg x2-x4 metildopa + 1 farmaco di 2^a scelta (C)
 - Indicazioni particolari:
 - Diuretici solo in presenza di malattie cardiache o renali con sodiosensibilità (C)
 - Da evitare: Ace-inibitori (B), Antagonisti recettoriali dell'angiotensina (C)
 - Precauzioni: controllare i segni di betablocco fetale/neonatale in donne trattate con betabloccanti
-

1.7.2 Trattamento dell'ipertensione grave

Non evidenze di superiorità di un farmaco rispetto ad un altro (155-160). Una sofferenza fetale compare se la riduzione è troppo rapida (161) e con l'associazione nifedipina- MgSO₄ (162). La nifedipina sublinguale non si associa a ipoperfusione placentare (158, 163). Il diazossido, associato anche a basse dosi a ipotensione, arresto del travaglio, ipoglicemia materno/fetale e il nitroprussiato di sodio (164-167) non sono più raccomandabili.

Raccomandazioni. Trattamento dell'ipertensione grave (A, C)

- Livello di diagnosi: PAD **III**
 - Obiettivo: mantenere la PAD tra 90-100 (C)
 - Farmaci di prima scelta: labetalolo (A): somministrato sia in boli refratti (50 mg ogni 20-30 m') o in infusione continua (20-160 mg/h). Scarsi gli effetti collaterali materni.
 - nifedipina (A): somministrazione orale o per via sublinguale di 10 mg
 - Precauzioni:
 - non usare nifedipina se in corso terapia con magnesio solfato (C)
 - controllo della frequenza cardiaca fetale nel trattamento acuto (C)
-

1. 8 Follow-up postpartum

L'osservazione di pazienti che abbiano sviluppato PE in gravidanza deve proseguire nel tempo per valutarne le sequele e per escludere la presenza di nefropatie non diagnosticate.

Raccomandazioni. Follow-up post partum (C)

- Tutte le donne con PE richiedono controlli per la possibile comparsa di eclampsia e di IRA.
- È necessario verificare a distanza la scomparsa dei segni di nefropatia e dell'IA (C)

- In caso di persistenza è necessario indagare con esami radiologici e talora con la biopsia renale (C)
-

Sezione 2. La gravidanza in donne con nefropatie croniche

La gravidanza in pazienti con malattie renali è una condizione di rischio per l'evoluzione della nefropatia e per l'esito fetale. I fattori di rischio sono legati più ai livelli di funzione renale e ad alcuni sintomi [IA, Pto, sindrome nefrosica (SN)] che alla natura della malattia, salvo che per alcune malattie sistemiche.

2.1 Consiglio preconcezionale

La donna deve essere informata dei rischi materni e fetali.

2.1.1 Glomerulonefriti primitive, nefropatie interstiziali, malattia policistica

2.1.1a Fattori di rischio fetale. Le nefropatie comportano una aumentata incidenza di aborto spontaneo, morte intrauterina, ritardo di crescita, parto prematuro e *abruptio placentae*, anche in assenza di PE, che è un ulteriore fattore di rischio. La prognosi fetale è migliorata nelle casistiche recenti per la maggiore disponibilità di strutture che ottimizzano la sorveglianza materno fetale. La **natura della malattia** ha scarso valore predittivo della prognosi fetale, che è invece correlata con alcuni indicatori di gravità quali I. renale, l'IA, la Pto, la SN. I risultati di SC e SnC dimostrano che una creatininemia (Cr_s) al concepimento >1.4 mg/dl è la soglia per un peggioramento della prognosi fetale. In donne normotese, con funzione renale preservata, la probabilità di successo della gravidanza è elevata. Nelle donne con Cr_s > 1.4 mg/dl studi recenti dimostrano mortalità perinatale del 7% (in passato 12-88%), mentre è elevato il rischio di parto pretermine (59%) e di ritardo di crescita (37%). L'*abruptio placentae* è più frequente con IA preesistente (3% versus 1%); la sopravvivenza neonatale è alta anche nelle donne con I. renale moderata (intorno al 90%); mancano studi sullo sviluppo a distanza dei bambini (11, 35, 168-170).

2.1.1b Preeclampsia sovrapposta: Le nefropatie croniche configurano un rischio aumentato per PE, moderato in presenza di funzione renale e PA normale (7-14%), elevato di insufficienza renale e IA (>14%). La diagnosi di PE sovrapposta può non essere agevole, perché l'aumento di PA e Pto potrebbero essere correlati ad una evoluzione della nefropatia e l'aumento dell'uricemia alla ridotta funzione renale. In base agli studi che hanno valutato le donne a distanza, l'incidenza della PE risulta del 25-30% nelle situazioni di alto rischio (35, 168-170).

2.1.1c Rischio di evoluzione della nefropatia: I risultati di SC e SNC di confronto tra l'evoluzione a lungo termine della nefropatia in donne con gravidanze rispetto a nullipare con nefropatia sovrapponibile suggeriscono che la gravidanza non comporti un aggravamento della nefropatia in presenza di funzione renale e PA normale: un modesto e transitorio peggioramento funzionale è riportato nell'8-15% dei casi (171, 172). Tuttavia, con insufficienza renale al concepimento risulta un rischio di peggioramento proporzionale alla compromissione renale. Con Cr_s >1.4 mg/dl un declino della funzione durante o subito dopo la gravidanza più rapido rispetto all'andamento pregravidico è riscontrato nel 35-44%, in relazione soprattutto all'incremento pressorio del terzo trimestre: in un terzo circa dei casi il peggioramento è transitorio, con ritorno ai valori pregravidici entro 6 mesi dal parto, mentre negli altri è permanente (31%) e può raggiungere l'uremia terminale entro 1 anno dal parto (rispettivamente nel 2% e 33% delle donne con Cr_s al concepimento < o > 2 mg/dl). Una comparsa o peggioramento dell'IA sono riportati rispettivamente nel 26%, nel 57-76% e un aumento della Pto in range nefrosico nel 29% (170, 173). Aumentato il rischio di infezioni delle vie urinarie (173) nella nefropatia da reflusso e nel diabete.

Raccomandazioni. Consiglio preconcezionale nelle GN primitive, nefropatie interstiziali, e policistico (A, B)

- Funzione renale normale senza IA e Pto: è prevedibile una gravidanza regolare, senza peggioramento persistente della funzione (B). Il rischio fetale è minimo per gravidanze seguite in strutture attrezzate per quadri a rischio; la probabilità di avere un neonato sottopeso è del 35% (B)

- Insufficienza renale moderata (Creatinina > 1.4<2 mg/dl): l'IA compare o si aggrava rispettivamente nel 25-50% dei casi e la Pto aumenta in range nefrosico in un terzo; un peggioramento funzionale persistente compare durante o dopo la gravidanza, raramente (3%) a rapida evolutività (B). La mortalità perinatale è intorno al 7%, mentre il rischio di un neonato sottopeso/immaturo è elevata (B)
 - Insufficienza renale severa (Creatinina > 2 mg/dl): circa un terzo delle donne va incontro ad uremia terminale entro un anno dal parto (B). La mortalità perinatale è intorno al 7%, la probabilità di avere un bambino pretermine è molto elevata anche per l'attitudine di anticipare il parto per ridurre i rischi.
 - Il rischio di PE sovrapposta è moderato (7-14%) in presenza di funzione renale e PA normale, elevato (25-30%) in presenza di insufficienza renale e IA (B).
 - In presenza di nefropatia evolutiva consigliare la gravidanza in fase precoce, prima dell' I. R. severa (A)
 - Informare le donne con nefropatie familiari della possibile trasmissione ereditaria (A)
-

2.1.2 Nefropatie associate a malattie sistemiche

Per alcune nefropatie sistemiche la gravidanza è un evento raro per la tendenza della malattia a svilupparsi dopo l'età fertile, per cui le informazioni sono scarse. La gravidanza è sconsigliabile nella poliarterite e nel Wegener per il rischio di riacuzie, anche se è possibile l'esito favorevole in pazienti in remissione. Segnalate crisi renali sclerodermiche con grave I. renale in post-partum, (168).

2.1.2a Nefropatia lupica: Se in passato la gravidanza nel LES era assolutamente sconsigliata e l'aborto terapeutico raccomandato, c'è consenso oggi su questa possibilità in condizioni di quiescenza persistente.

Prognosi materna: il ruolo della gravidanza nell'indurre riacutizzazioni del LES è controverso. L'ipotesi che lo stato gravidico sia una condizione di quiescenza immunologica (grazie alla tolleranza per il "non-self" finalizzata al prodotto del concepimento) è in linea con il riscontro di una remissione di attività della malattia nel 7-15% dei casi e con l'osservazione che la maggior parte delle riacutizzazioni occorrono dopo il parto o dopo l'aborto (174-179). Per contro gravi complicazioni, raramente anche fatali, sono riportate nel LES sistemico o renale attivo (178-183). SnC indicano una prognosi materna e fetale buona, con un moderato rischio di riacuzie lievi, cutanee o articolari, (anche con anamnesi positiva per GN lupica grave), se il LES e la nefropatia sono stabili da tempo (6-8 mesi). La diagnosi di PE può non essere agevole per il sovrapporsi di sintomi tra LES e PE (già descritta per altre nefropatie) come ad es. la piastrinopenia (184). Una PE sovrapposta è riportata in circa il 25% dei casi.

Prognosi fetale: è condizionata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi (APA), riscontrati nel 20-33% dei casi. In assenza di APA il parto pretermine è nel 25% dei casi e la perdita del bambino (morte fetale + morte perinatale) nel 20-25% dei casi; quest'ultima tuttavia arriva a più del 90% nelle donne con APA in assenza di nefropatia (185-193), mentre non sono disponibili dati per le nefropatie. Nel 10% di neonati da donne con anticorpi antiRo o antiSSA/B si può sviluppare il LES neonatale e più raramente il blocco atrioventricolare congenito (194).

2.1.2b Nefropatia diabetica: Prognosi fetale: in passato la gravidanza nelle diabetiche era associata ad alto rischio di malformazioni e di mortalità fetale, ora ridotto da un rigoroso controllo glicemico. Recenti studi dimostrano ancora malformazioni fetali nel 9.4% e morte perinatale nel 3.6% (contro 0.97% e 0.7 nella popolazione generale) da riferire ad inadeguato controllo glicemico (195-198). In presenza di nefropatia, studi recenti dimostrano che in strutture adeguate la mortalità perinatale può essere azzerata, ma è elevato il rischio di prematurità (15-78%), di insufficienza respiratoria (19-64%) e di malformazioni (4-14%), in generale in relazione al grado di danno renale (199-201).

Prognosi materna: SnC e SC documentano che la gravidanza nelle donne con diabete insulino-dipendente senza nefropatia non costituisce un rischio per lo sviluppo successivo di nefropatia superiore all' atteso nel diabete senza gravidanza (circa il 10%). Anche in questo caso un fattore di rischio è lo scarso controllo metabolico durante la gravidanza, piuttosto che prima o dopo (202, 203). Nelle donne con nefropatia in fase iniziale la microalbuminuria può aumentare fino a raggiungere talora una Pto nefrosica (204, 205), che dopo il parto torna ai livelli pre-gravidici. Nella nefropatia diabetica conclamata, una maggiore velocità di progressione del danno renale in gravidanza o dopo il parto è segnalata in caso di funzione renale più compromessa al concepimento (204, 206-208), ma non nelle donne con funzione renale normale e assenza di IA (195, 199-201, 205, 208).

Raccomandazioni. Consiglio preconcezionale in presenza di nefropatie secondarie a malattie sistemiche

- Nefropatia lupica con funzione renale normale, assenza di IA e protratta quiescenza sistemica e renale: basso rischio di riacuzie, per lo più solo articolari, nel 2° e 3° trimestre, più severe nell'immediato post partum, senza peggioramento

persistente della funzione renale (B). Il rischio di mortalità e di morbidità fetale da parto pretermine è come nelle nefropatie primitive. Rischi maggiori nelle donne con APA (B).

- Nefropatia lupica attiva: elevato rischio di aggravamento renale e sistemico e di perdita fetale (B)
 - Diabete senza segni di coinvolgimento renale: è prevedibile che la gravidanza con buon controllo metabolico non acceleri i tempi di comparsa della nefropatia (B)
 - Nefropatia diabetica senza compromissione funzionale: è prevedibile che la gravidanza con buon controllo metabolico non acceleri l'evoluzione della malattia renale (B). La prognosi fetale è come nelle altre nefropatie, ma l'incidenza di malformazioni è superiore a quella della popolazione generale (B)
 - Nefropatia diabetica con I. renale: aumentato rischio di progressione e di complicanze del neonato (C)
-

2.2 Monitorizzazione e trattamento nella gravidanza di pazienti nefropatiche

Anche nelle nefropatie secondarie è necessaria una stretta monitorizzazione come nelle altre nefropatie croniche inclusa la serologia immunologica. Da tenere presente che l'aumento fisiologico del FG è di entità ridotta, con modificazioni tanto minori quanto più è avanzato il deficit funzionale ed inoltre che, alcuni parametri come IA, uricemia e Pto possono essere segno di peggioramento della nefropatia e non di PE sovrapposta.

2.2.1 Trattamento farmacologico ipotensivo

Si fa riferimento a quanto detto nel capitolo relativo alle IA in gravidanza. I diuretici in donne già trattate vanno mantenuti solo in casi di documentata sodiosensibilità per il rischio di ipovolemia, responsabile di ritardo di crescita e di peggioramento della funzione renale (168, 173).

2.2.2. Prevenzione secondaria della PE

Per queste condizioni di rischio moderato-grave si fa riferimento a quanto detto nella sezione del trattamento dell'IA. Essendoci un rischio elevato di ritardo di crescita fetale, può essere suggerito, in senso preventivo, l'uso di ASA a basse dosi dalla 16^a settimana, un adeguato introito o anche una supplementazione di calcio nella dieta, pur non essendo disponibili evidenze di valutazioni specifiche in questo contesto, ad eccezione delle donne con APA, in cui l'ASA a basse dosi e l'associazione con eparina calcica hanno consentito un aumento della sopravvivenza fetale rispettivamente intorno al 50 e 70% (65, 66, 188, 209).

2.2.3 Farmaci immunodepressivi

La terapia deve essere proseguita alle dosi di mantenimento: gli **steroidi** (preferibilmente il prednisone ed il prednisolone che attraversano poco la placenta) sembrano sicuri a dosaggi **15 mg/die, mentre a dosi superiori sono riportate** insufficienza adrenale e ipoplasia timica del neonato. L'**azatioprina (AZA)** attraversa la placenta, ma non può essere convertita nel metabolita attivo dal fegato fetale immaturo; presenta tossicità fetale ed è teratogena nell'animale a dosi di 3-6 mg/kg, ma negli studi clinici non sono riportati effetti negativi ad eccezione di una segnalazione di malformazioni congenite in 5/48 bambini di donne con trapianto renale (210); la mielodepressione fetale non è riportata in presenza di G.B. materni > 7500/mm³ (211). Anche per la **ciclosporina, (CyA)** non sono segnalate evidenze negative per le anomalie congenite, ma una aumentata percentuale di ritardo di crescita (49% verso 39% nelle donne in steroidi + AZA), di comorbidità materna e di PE (49%) riportate nelle donne trapiantate sarebbe spiegata dalla differenza delle casistiche, ma anche dal fatto che la CyA aumenta la produzione di trombosano ed endotelina, entrambi implicati nello sviluppo di PE (212). Perplexità per gli **antimalarici**, mentre la **ciclofosfamida** è controindicata (184, 188, 213) In presenza di acuzie alcuni autori consigliano di associare l'azatioprina (187) anziché aumentare lo steroide, mentre c'è consenso su di un breve ciclo di steroide a dosi aumentate nel post-partum e nel post-abortum per il rischio di acuzie (180, 181, 188).

2.2.4 Programmazione del parto

Nelle nefropatiche, orientano verso una anticipazione del parto, il peggioramento della funzione renale, della Pto e dell'IA accanto ai parametri fetali.

Raccomandazioni. Monitorizzazione e trattamento (B, C)

- Le pazienti con nefropatie croniche vanno monitorizzate come nelle IA (C), tenendo presente che la Pto e l'IA non sempre indicano PE sovrapposta (B). L'aumento fisiologico del filtrato che si verifica in rapporto inverso al deficit funzionale preesistente (B) può mascherare la progressione dell' IR.
 - Il controllo periodico dell' urocultura è raccomandato, (C) specie nelle situazioni a rischio particolare (B).
 - Per il trattamento dell'IA e la prevenzione secondaria della PE non ci sono raccomandazioni differenti rispetto all' l'IA cronica. Considerare sicuri durante l'allattamento metildopa, nifedipina, e timololo (B).
 - L'aggravamento dell'IR, dell'IA e della Pto, con i parametri fetali, orienta per l'anticipazione del parto (C). Le nefropatiche debbono essere seguite in ambiente ad esperienza multidisciplinare (C).
 - Nefropatia lupica :
 - Iniziare la gravidanza dopo almeno 12 mesi di quiescenza della malattia sistemica e renale (C), con dosi di steroide non > 15 mg/kg e AZA non > 2 mg/kg (C). Da evitare i citostatici, non controindicata la ciclosporina a dosi non >2-3 mg/kg (C)
 - effettuare un ciclo di 1 settimana con prednisone 1 mg/kg dopo il parto e dopo l'aborto (C)
 - controllare le acuzie per l' elevato rischio di complicanze materne e fetali (C)
 - in presenza di APA sono indicate la terapia con ASA a basse dosi prima della 17^a settimana e eventualmente l'associazione con eparina calcica 5000 U sc/die (B)
 - Nelle pazienti con IRC (Cr_s >2 mg%) è ragionevole la prosecuzione di supplementi di calcio e di eritropoietina, ma non la dieta ipoproteica (C).
-

Sezione 3. La gravidanza nella donna in dialisi cronica

3.1

La fertilità è sensibilmente ridotta nelle donne in dialisi cronica in rapporto agli squilibri endocrini (214-218). L'incidenza annua di gravidanze nelle dializzate in età fertile (14-44 anni) varia dall'1.4% in Arabia Saudita, allo 0.9 dell'Europa ed allo 0.5% degli USA, 2/3 volte più alta in emodialisi che in dialisi peritoneale, probabilmente perché il continuo lavaggio della cavità peritoneale ostacola l'ingresso dell'ovulo nella tuba o perché gli episodi peritonitici possono causarne l'ostruzione. L'esperienza della gravidanza in peritoneale è comunque positiva forse per l'ambiente più favorevole allo sviluppo del feto rappresentato dal miglior equilibrio dei dati ritentivi (219).

Prognosi fetale: l'aborto spontaneo prima del 2° trimestre è riportato nel 25% circa dei casi. La percentuale di successi, definita come nascita di bambini vivi, è passata dal 20% al 50% negli ultimi anni, ma con alte mortalità (18%) e morbilità neonatale (ritardo di crescita 28-36%, parto pretermine fino all'85%, anomalie congenite nel 10% circa) (220-226). La diagnosi tardiva (in media a 16.5 settimane), per l'amenorrea frequente, può comportare il rischio dell'assunzione di farmaci potenzialmente pericolosi nelle fasi precoci del concepimento.

Prognosi materna: la mortalità (1% in passato), per lo più per ipertensione, di recente è assente (220, 227-230). Nell'80% dei casi compare IA talora severa (50%). Riportato anche un aumento del rischio infettivo.

Raccomandazioni. Consiglio preconcezionale (B, C)

- Se una donna con uremia terminale inizia la dialisi e desidera una gravidanza, è opportuno che prenda in considerazione il trapianto renale (C)
 - Una gravidanza in dialisi è possibile, ma la probabilità di perdere il bambino è di circa il 50% e 1/3 dei neonati ha problemi clinici o di sviluppo soprattutto per la prematurità (B)
 - Per una diagnosi precoce può essere utile monitorizzare le variazioni della beta sottounità della gonadotropina corionica umana, e confermare lo stato gravidico con l'ecografia (C)
 - Non c'è motivo di modificare a priori il regime dialitico in corso (emodialisi o peritoneale) (C)
-

3.2 Monitoraggio e trattamento

3.2.1

Il valore della dialisi intensiva per migliorare la prognosi non è stato valutato, ma deriva dall'osservazione del migliore andamento della gravidanza nelle donne con diuresi residua o maggiore durata della dialisi (212) e il contributo della diuresi osmotica da iperazotemia fetale al polidramnios. Dati preliminari suggeriscono che 20 ore /settimana di emodialisi siano la dose dialitica da raggiungere per un miglioramento prognostico sensibile (212).

Raccomandazioni. Strategie dialitiche (A, C)

- Intensificare il programma dialitico anche con l' emodialisi giornaliera: in peritoneale aumento degli scambi diurni ed inoltre dialisi automatizzata notturna per mantenere valori di azotemia <17mmol (C)
 - Adottare dieta adeguata dal punto di vista proteico e calorico (rispettivamente 1.2 g/kg e 35 Kcal/kg in emodialisi e 1.4g/kg e 25 Kcal/kg in peritoneale) e supplementazioni di folati (A)
 - Nelle pazienti in dialisi peritoneale:
 - considerare i problemi meccanici catetere- utero e monitorizzare l' Hb nel liquido peritoneale: un incremento rispetto ai valori pregravidici è indicativo di complicanze severe (aborto o amnioressi)
 - a partire dalla 25^a settimana, ridurre il carico fino a 800 ml/scambio, aumentando la frequenza degli scambi
 - Le modalità del parto sono indicate da esigenze ostetriche
-

3.2.2

L' IA va trattata secondo gli stessi principi già esposti nella sezione dedicata. Il controllo dei volumi e degli elettroliti va finalizzato al mantenimento dell'ambiente più adeguato allo stato gravidico. L'eritropoietina non è stata associata a difficoltà nel controllo pressorio e al rischio di policitemia neonatale, e la dose richiede un aumento del 50-100% (212). Una sideropenia è comune e il ferro ev è stato molto usato senza segnalazioni di effetti collaterali, anche se lavori non recenti sollevavano il dubbio di un possibile eccessivo trasferimento al feto, (212). L'uso di MgSO₄ o indometacina (che riduce la produzione di liquido amniotico responsabile del polidramnios associato a parto prematuro) per rallentare il travaglio prematuro comporta rischi di tossicità (depressione respiratoria e iperpotassiemia) (212). Più sicuri i beta-adrenergici o i calcio-antagonisti anche nelle normotese.

Raccomandazioni. Monitoraggio e trattamento (A, B, C)

- Controllare la PA come già raccomandato nella sezione del trattamento della IA
 - Monitorizzare peso corporeo e volemia, tenendo presente, nel valutare il peso secco ideale, il fisiologico incremento dei volumi (obiettivo = + 10 kg) con rimozione intradialitica graduale dei liquidi (C)
 - Mantenere i bicarbonati a livelli tali da evitare l'acidosi metabolica e bilanciare l'alcalosi respiratoria (C)
 - Assicurare un bilancio positivo del calcio (30 g sono necessari per lo sviluppo fetale) (B)
 - Non modificare l'eparina, che non attraversa la placenta (B) e non è associata a morbilità e mortalità materno- fetale, ma sospendere i dicumarolici, che attraversano la placenta e sono teratogeni (A).
Correggere l'anemia con Epo mantenendo l'Hb ai livelli più alti possibili in rapporto a PA (>11 g%) (C)
 - Usare supplementi di ferro ev a piccole dosi refratte (20-30mg/dose di ferro gluconato) mantenendo la saturazione transferrinica intorno al 30% e la ferritina a 200- 300 µg/ml (C)
 - In caso di peritonite, causa di travaglio prematuro, consigliabile il passaggio all'emodialisi (C): la scelta degli antibiotici va fatta secondo i criteri indicati nella sezione dedicata.
-

Sezione 4. La gravidanza nella donna con trapianto renale

4. 1

Nella donna con un trapianto renale funzionante, entro 1 - 20 mesi si ripristina un normale ciclo ovulatorio con possibilità di iniziare una gravidanza: la percentuale di donne trapiantate di rene in età fertile che affronta una gravidanza è passato dal 2 al 12% negli ultimi anni, con risultati nel complesso buoni (231, 232).

4. 2 Prognosi materna

4.2.1 Gravidanza e rene

La gravidanza può provocare problemi immunologici, avviare un danno non immunologico da aumento della filtrazione, favorire l' urostasi e l' infezione urinaria e la comparsa di IA.

Rigetto acuto. L' ipotesi della gravidanza come stato di tolleranza immunologica era in linea con SC che dimostravano una incidenza di rigetti acuti non superiori all'atteso, ma dati recenti riportano valori del 14.5% dal momento del

concepimento fino a 3 mesi dal parto, anche in pazienti con inizio della gravidanza due anni dopo il trapianto, quando una frequenza così elevata non è usuale, (233-235). **Prognosi renale a distanza.** La maggior parte degli studi non evidenzia differenze della prognosi renale a lungo termine nel confronto tra trapiantate senza e con gravidanza, neppure con gravidanze ripetute (peggioramento funzionale persistente nel 15%, con perdita del rene entro 2 anni dalla gravidanza in circa il 10%) (232-236), ma uno SC a lungo termine segnala una sopravvivenza renale significativamente inferiore a 10 anni nelle pazienti trapiantate con gravidanza (69% vs 100%). Le evidenze disponibili suggeriscono che per l'andamento della gravidanza siano di particolare importanza i livelli di Crs al concepimento e l'intervallo trapianto-gravidanza. I risultati migliori sono riportati con Crs < 1.5 mg% e con intervallo trapianto-gravidanza di almeno due anni in donne in terapia con steroidi e AZA (ancora migliore sembrerebbe la prognosi con Crs < 1.4 mg/% e intervallo trapianto-gravidanza di 5 anni) (212). Altri fattori di rischio: l'IA, la proteinuria > 1 g e la dilatazione delle vie escrettrici. **Altre complicanze materne.** La comparsa / aggravamento dell' IA è riportata nel 30-40%, una PE sovrapposta nel 20-30%, con frequenza maggiore nelle trattate con CyA, le infezioni (asintomatiche e sintomatiche) delle vie urinarie nel 40-80% (rispettivamente 10%, 4.2% e 14% di casi sintomatici nel Registro Italiano) (231-236).

4.3 Prognosi fetale

Mancano studi a distanza sugli effetti nei figli (ad es. per quel che riguarda neoplasie e infertilità) della esposizione in utero ai farmaci richiesti dal trapianto. Un esito favorevole (nascita di un bambino vivo) è riportato nel 66% dei casi, ed in oltre il 90% delle gravidanze che hanno superato il primo trimestre. Una interruzione della gravidanza è riportata mediamente nel 34% (spontanea nel 14% e terapeutica nel 20%). Nel 50% delle donne il parto è pretermine. I principali problemi fetali sono: ritardo di crescita (20-30%), parto prematuro (40-50%), aumentata mortalità perinatale (8-10%), anomalie congenite (3-5%). Anche per la prognosi fetale è evidente il ruolo della funzione renale al concepimento (sopravvivenza fetale del 96% e 75% rispettivamente nelle donne con Crs < e > 1.4 mg%), l'intervallo trapianto-gravidanza e la situazione immunologica ben stabilizzata e con farmaci a dosaggio di mantenimento (212, 231-239).

Raccomandazioni . Consiglio preconcezionale (B)

- Informare che la gravidanza può avere un esito positivo (circa l'80-90%), con morbilità neonatale da parto pretermine nel 50% circa; ricordare i possibili effetti negativi sul rene e la possibilità di ridurre il rischio renale e fetale in base all'adozione al momento del concepimento (B) dei criteri seguenti:
 - buone condizioni cliniche - stabilità immunologica per almeno due anni
 - nessuna evidenza di rigetto - funzione renale stabile con Crs inferiore a 1.5 mg/dl
 - proteinuria assente o moderata (< 500 mg/die) - ipertensione assente o ben controllata
 - immunodepressori a dosi di mantenimento (prednisone < 15 mg/die, azatioprina < 2 mg/kg/die, ciclosporina 2-4 mg/kg/die).
 - non dilatazione delle vie escrettrici
- Avvisare la donna della compatibilità Rh con il rene trapiantato

4.4 Monitoraggio della gravidanza

La paziente va sottoposta a stretta monitoraggio clinico-laboratoristica.

La differenziazione tra PE e rigetto acuto può non essere agevole coi soli dati clinici e richiedere la biopsia renale.

4.4.1 Terapia ipotensiva e trattamento delle infezioni delle vie urinarie: vedi sezioni dedicate

4.4.2 Eritropoietina: sicura ed efficace per l'anemia, spesso eccessiva rispetto alla sideropenia (240).

4.4.3 Farmaci immunodepressori

Vale quanto già detto per le pazienti con malattie autoimmuni. Per la **ciclosporina** si può osservare una riduzione dei livelli plasmatici sia per cambiamenti nel volume di distribuzione che per aumentato metabolismo del farmaco (241, 242). È opportuno uno stretto monitoraggio dei livelli ematici di CyA e della Crs prima di adeguare il dosaggio. A causa della differente biodisponibilità **Sandimmun/Neoral** si raccomanda di non effettuare la conversione del farmaco durante la gravidanza o nei primi tre mesi del post partum. Il **Tacrolimus** attraversa la placenta ed è associato con frequente iperpotassiemia e I. renale fetale (243). Mancano evidenze con il **micofenolato**, che tuttavia è embriotossico nell'animale (212) e con gli anticorpi **monoclonali (OKT3)** e **policlonali**, che attraversano la placenta (244).

Raccomandazioni: Monitorizzazione (B, C)

- Monitorizzare funzione renale, urine, crasi ematica, proteine totali e livelli di CyA
 - Diagnosticare precocemente il rigetto ricorrendo, se il caso, alla biopsia (C)
 - Mantenere gli immunodepressori alle dosi pre-gravidanza, considerando che il migliore andamento è associato con più basse dosi di steroidi (B), e modificare la CyA in base ai livelli ematici
 - Non effettuare la conversione Sandimmun/Neoral durante la gravidanza o nei primi tre mesi del postpartum per evitare i problemi di adeguamento (C)
 - Intensificare la cortico-terapia nel perpartum e peri abortum per il rischio di rigetto (C)
 - Evitare l'allattamento materno (C) Affidare il feto al controllo del neonatologo
-

4.4.4. Complicanze infettive

Le complicanze infettive costituiscono un problema di rilievo e sono più frequenti nelle donne con steroidi a dosi >20 mg/die. Oltre alla monitorizzazione della coltura urinaria, indispensabile il controllo delle infezioni virali (CMV, herpes virus e toxoplasma). Se l'intervallo trapianto-gravidanza è >2 anni, il periodo a maggior rischio per l'infezione da CMV dovrebbe essere trascorso. Nelle donne con infezione primaria o riattivazione intragradica di CMV, l'infezione può essere trasmessa al feto nel 20-40% dei casi, con serie complicanze nel 10% dei neonati infetti (morte perinatale, microcefalia, ritardo mentale, sordità). L'efficacia del trattamento con Gancyclovir o globuline iperimmuni per prevenire le patologie fetali non è stata dimostrata; dosi doppie di quelle utilizzate in clinica risultano dannose al feto in modelli animali (244, 245). L'infezione primaria o la riattivazione dell'Herpes durante la gravidanza comportano il rischio di trasmissione fetale verticale intrapartum se l'infezione occorre o persiste durante il 3°trimestre, che può essere minimizzato con l'adozione di parto cesareo. L'acyclovir è stato usato senza problemi di rilievo (246-247). L'infezione primaria da toxoplasma comporta una infezione fetale nel 25-65%. Dal momento che una infezione congenita è dimostrata occasionalmente anche in caso di riattivazioni intragradiche della toxoplasmosi in pazienti immunocompromesse è stato suggerito di trattare con sulfadiazina e pirimetamina o spiroomicina (in grado di ridurre del 60% il rischio di infezione congenita), non solo l'infezione primaria, ma anche l'aumento del titolo anticorpale nelle trapiantate sia pure in assenza di malattia (248). Dal momento che per CMV, Herpes e toxoplasma è possibile una infezione fetale anche in corso di riacutizzazioni di infezioni primarie il controllo sierologico va esteso anche alle donne sieropositive.

Raccomandazioni. Infezioni (A, C)

- Vaccinare per la rosolia prima del trapianto le donne sieronegative che progettano una gravidanza (A)
 - Controllare sierologia (IgG/IgM) per CMV, Toxoplasma, Herpes ogni 3 mesi anche se sieropositive (C)
 - Riservare l'uso di Gancyclovir a indicazioni materne (C)
 - Utilizzare Acyclovir e sulfadiazina+pirimetamina anche per indicazioni fetali
 - Evitare il parto cesareo nelle donne con infezione primaria (A) o riacutizzata da Herpes
-

4.4.5 Consiglio anticoncezionale

Le riserve all'uso degli estroprogestinici derivano dal rischio di aggravamento dell'IA, di tromboembolia, di neoplasie, e dall'interferenza con il metabolismo glicolico-pidico. Tra i metodi consigliati i sistemi barriera, il sistema biochimico "persona" (dosaggio ormonale di estrone-3-glucuronide e LH urinari ed elaborazione con algoritmo dei dati relativi al ciclo) e la minipillola progestinica a basso dosaggio (Quingestolone 0.3 mg), che rende impenetrabile il muco cervicale agli spermatozoi.

Sezione 5. Infezione delle vie urinarie in gravidanza

5.1

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) in gravidanza comprendono: a) **batteriuria asintomatica** (infezione urinaria senza sintomi); b) **cistite acuta**, o infezione sintomatica delle basse vie orinarie; c) **pielonefrite acuta**.

5.2 Incidenza

2-8% per la batteriuria asintomatica, 1-2% per la cistite acuta, 1-2% per la pielonefrite acuta (249, 250). (anche in gravidanza i limiti della batteriuria sono quelli abitualmente ritenuti significativi, ma cistiti acute e anche pielonefriti sono state osservate in presenza di concentrazioni minori (251) (nota 4).

5.3 Quadro clinico

La peculiarità delle IVU in gravidanza è rappresentata dalla loro gravità, con importante morbilità materna e fetale (nota 4). Mentre la batteriuria asintomatica in assenza di nefropatie a rischio è in genere transitoria e benigna, in gravidanza, se non trattata, persiste nel 60-85% dei casi e si complica con una pielonefrite acuta nel 15-45%. Ne sono responsabili le modificazioni dell'apparato urinario e la ricchezza nelle urine di substrati nutritivi per i germi (249-254). Inoltre in gravidanza le IVU si associano a più frequenti complicanze materne (IA gestazionale/PE) e fetali (aborti, riduzione peso, parto pretermine, mortalità) (249-255).

Raccomandazione. Monitoraggio (C)

- Effettuare l'esame colturale delle urine a partire dal primo trimestre (C)
 - Considerare positivo, se sintomatico, anche il risultato di <100.00/ml per un solo batterio (C)
 - Se negativo, ripeterlo all'inizio del 3° trimestre e in presenza di sintomi urinari (C)
 - Se positivo, ripeterlo dopo un ciclo di terapia e poi ogni mese anche se si è negativizzato (C)
-

5.4 Antibioticoterapia

5.4.1

Il trattamento antibiotico in presenza di IVU asintomatiche e sintomatiche delle basse vie urinarie negativizza la coltura nel 90% delle donne, riduce il rischio di pielonefrite del 60-75% e di parto pretermine del 40-45% (255-257). La ricorrenza dell'infezione è segnalata in un terzo circa delle donne dopo la negativizzazione con l'antibioticoterapia, e deve far sospettare, in prima ipotesi, alterazioni non note del tratto urinario da indagare già in gravidanza con l'ecografia. Una percentuale consistente di donne va incontro a IVU ricorrenti qualunque sia stato il trattamento iniziale, a causa della ricolonizzazione vaginale con enterobatteri gram negativi (258).

Raccomandazione. Trattamento (A, C)

- Trattare anche le batteriurie asintomatiche per eradicarle per tutta la durata della gravidanza (A)
 - Indagare già in gravidanza con l'ecografia le IVU ricorrenti; concludere le indagini dopo il parto (C)
 - Avviare empiricamente il trattamento delle forme sintomatiche anche prima del risultato dell'urocultura, in base alle prevalenze batteriologiche note (C)
-

5.4.2 Scelta degli antibiotici in gravidanza

Nel corso della gravidanza il ricorso ai farmaci deve essere limitato all'indispensabile, in particolare durante il primo trimestre. Molti antibiotici attraversano la placenta e la totale sicurezza non è stata accertata per nessuno: evidenze sperimentali e cliniche indicano come sicuri penicilline e cefalosporine. Per la posologia bisogna tener conto delle modifiche della farmacocinetica tipiche della gravidanza (aumento del volume di distribuzione, aumentata eliminazione renale, accelerazione del metabolismo epatico conseguente all'attivazione progesterone - indotta degli enzimi microsomiali epatici) che condizionano livelli ematici ridotti e aumento posologico soprattutto in presenza di infezioni severe. Inoltre, la maggior parte degli antibiotici si ritrovano nel latte, per cui non è raccomandabile l'allattamento nelle donne in terapia (251, 255, 259).

Raccomandazioni. Terapia antimicrobica (B)

- Considerare farmaci di prima scelta penicilline con/ senza inibitori delle beta-lattamasi (es: ampicillina, amoxicillina) e cefalosporine (es: cefalexina, cefadroxile) per tutta la gravidanza (B)
- Escludere in alcuni periodi gestazionali o in presenza di patologie particolari:
Acido nalidixico evitare nel 1° trimestre per interferenza con la sintesi del DNA

Nitrofurantoina	evitare nel 3° trimestre per rischio di ittero neonatale e, sempre, in caso di deficit di G-6-PD e glutazione eritrocitaria (anemia emolitica materna)
Aminoglicosidi	evitare nel 1° trimestre per oto-nefrotossicità fetale
• Non utilizzare (B):	
Tetracicline	anomalie ossee e dentali, cataratta congenita, epatotossicità e pancreatite (madre)
Eritomicina estolato	ittero colestatico nel 10-15% delle madri
Cloramfenicolo	sindrome del neonato grigio, mielotossicità, inclusa anemia aplastica (rara) nella madre
Clindamicina	colite pseudomembranosa nella madre
Rifampicina	ittero neonatale, spina bifida, palatoschisi
Streptomycin	ototossicità, anomalie ossee
Cotrimossazolo	rischio teratogeno per alterazione del metabolismo dell'acido folico nel 1° trimestre (per il trimethoprim); iperbilirubinemia neonatale (per il sulfametossazolo) 2°- 3° trimestre
Sulfamidici	nel 2° e 3° trimestre rischio di ittero neonatale
Fluorochinoloni	possibile danno della cartilagine di accrescimento

5. 4. 3 Protocolli terapeutici

5. 4. 3a IVU asintomatiche: Sono impiegate dosi singole (monodose o dosi refratte in un solo giorno di trattamento), cicli brevi (4-7 giorni) e cicli lunghi (10-14 giorni). La prima opzione offre molti vantaggi, ma ha un alto tasso di ricadute (dal 47 al 93%) che non sono rare tuttavia anche con cicli più lunghi (34%). Una revisione sistematica degli SC e delle metaanalisi di paragone dei tre protocolli non ha dimostrato una significativa differenza nella prevenzione di pielonefrite, parto pretermine e ritardo di crescita, ma le riserve sul numero e l'eterogeneità degli studi limitano queste evidenze (260-262). Nonostante i vantaggi della monodose, il ritardo nella eradicazione della infezione è in gravidanza un rischio, e questo protocollo va limitato alla prima infezione, ma non alle ricadute. Per le pazienti con più ricadute o batteriuria persistente è indicato lo schema soppressivo per tutta la gravidanza ad esempio basse dosi serali di antibiotico fino a 4-6 mesi post-partum (260) oppure intermittente, assumendo la stessa posologia del farmaco subito dopo ogni rapporto sessuale (253).

5.4.3.b Cistite acuta: Sono risultati efficaci, in SnC protocolli brevi tipo Short Course Therapy: per 3 gg (260-262) e protocolli lunghi tradizionali (250, 254), ma mancano evidenze di confronti.

5.4.3c Pielonefrite acuta: La donna con pielonefrite acuta deve essere ospedalizzata e trattata con antibiotici ev. Un miglioramento del quadro si osserva nella maggior parte delle pazienti dopo 24-48 ore di terapia con amoxicillina o ureidopenicilline, mentre nelle forme più severe sono stati usati beta-lattamici e/o un aminoglicoside. È ritenuto corretto il passaggio alla terapia per via orale dopo almeno 48 ore di defervescenza, e la prosecuzione per 3-4 settimane. Il rischio di recidive è elevato, per cui sono stati adottati protocolli di profilassi continua per il resto della gravidanza e per le prime due settimane post-partum; o di monitoraggio ravvicinata con avvio di un nuovo ciclo terapeutico in presenza di positività dell'urocoltura (251, 258).

Raccomandazioni. Trattamento delle infezioni delle vie urinarie in gravidanza: possibili profili di cura (C)

- Batteriuria asintomatica: - primo riscontro, ciclo di un giorno monodose (es: amoxicillina o ampicillina 3 g, cefalexina 2 g) (C)
- dalla 1ª recidiva, ciclo lungo (es: amoxicillina - o ampicillina- 500-750 mg x 4/die, cefalexina 250-500 mg x 4/die) per 7-14 giorni
- se ricorrenti, ciclo soppressivo (es: amoxicillina - o ampicillina- 250 mg x 2/die cefalexina 250 mg x 2/die per tutta la durata della gravidanza e per 4-6 mesi post-partum) (C)
- Cistite acuta: - primo episodio, ciclo breve o lungo, (ad es. amoxicillina 0.5 g x 3 /die) per 7 -14 giorni (C)
- recidiva, ciclo lungo (C) - se ricorrente, ciclo soppressivo (C)
- Pielonefrite acuta (schemi ev): - ampicillina 500 mg-2 g x4/die + gentamicina 1.5-2 mg/kg come attacco, poi 1-1.5 mg/kg x 3/die (C) - cefazolina 1-2 g x3/die (C) -piperacillina 4 g x 4/die (C)

Legenda

Nota di Redazione: Per la Sezione n. 1 relativa a “ Trattamento della ipertensione arteriosa in gravidanza”, si è fatto esplicito riferimento alla Consensus Conference della Canadian Hypertension Society.

Helwa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. Canadian Medical Association Journal 1997; 157 (6): 715-72.

Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157 (7): 907-19.

Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157 (9): 1245-54.

Bibliografia

1. Walker JJ, Gant NF. Hypertension in pregnancy. Chapman & Hall Medical, London 1997.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689-712.
3. Peek MJ, Horvath JS, Child AG, Henderson-Smart DJ, Peat B, Gillin A. Maternal and neonatal outcome of patients classified according to the Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Consensus Statement. *Med J Aust* 1995; 162 (4): 186-9.
4. Management of preeclampsia. *ACOG Tech Bull* 1986: 91.
5. Hypertension in pregnancy. *ACOG Tech Bull* 1996: 219.
6. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Exp Hypertens B* 1986; 5: 97-113.
7. World Health Organization Study Group. The hypertensive disorders of pregnancy. no 758 of Technical reports series. Geneva: The Organization; 1987.
8. Sibai B. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1-5.
9. Redman CWG, Jefferies M. Revised definitions of preeclampsia. *Lancet* 1988; 9: 809-12.
10. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157 (6): 715-72.
11. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for pre-eclampsia, abruptio placentae and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339 (10): 667-71.
12. Hall MH, Campbell DM. Geographical epidemiology of hypertension in pregnancy. In: Sharp F, Symonds EM, eds. Hypertension in pregnancy. Perinatology Press, Ithaca, New York, 1987; p.33.
13. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for pre-eclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 642-8.
14. Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe pre-eclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 733-8.
15. Friedman EA, Neff RK. Pregnancy outcomes as related to hypertension, edema, and proteinuria. In: Lindheimer MD, Katz AL, Zuspan FP, eds. Hypertension in pregnancy. New York: John Wiley & Sons 1976; 13-22.
16. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, et al. Is a threshold increase in blood pressure predictive of preeclampsia? A prospective cohort study. *Clin Exp Hypertens B* 1990; 9 (2): 225-35.
17. Department of Health and Social Security. Report on confidential enquiries into maternal deaths in England and Wales 1982-84. London (UK): Her Majesty's Stationery office; 1989; 10-9.
18. Friedman EA, Neff RK. Pregnancy hypertension: a systemic evaluation of clinical diagnostic criteria. Littleton (MA): PSG Publishing, 1977.
19. Kuo V.S, Koumantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 723-8.
20. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 61: 238-40
21. Sagen N, Haram K, Nilsen ST. Serum urate as a predictor of fetal outcome in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1984; 63: 71-5.
22. Minoru H, Phyllis A. Calcium metabolism in pre-eclampsia. Supplementation may help. (<http://www.medscape.com/Medscape/.../v02.n01/w117.hojo/w117.hojo.html>).
23. Sibai BM, Kusterman L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 436-45.
24. Saleh AA, Bottoms SS, Welch RA, Ali MA, Mariona FG, Mammen EF. Preeclampsia delivery: hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331-6.
25. Trofatter KF Jr, Howell ML, Greenberg CS, Haye ML. Use of fibrin D-dimer in screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 435-40.
26. Proietti AB, Johnson MJ, Proietti FA, Repke JT, Bell W. Assessment of fibrin degradation products in preeclampsia using immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay, and latex-based agglutination. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 696-700.
27. Stratta P, Canavese C, Colla L, et al. The role of intravascular coagulation in pregnancy-related acute renal failure. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243: 207.
28. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia/eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 275-81.
29. Gaertner HV, Sammoun A, Wehrmann M, Grossmann T, Junghans R, Wehling C. Pre-eclamptic nephropathy and endothelial lesion: a morphological study with a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol* 1998; 77 (1) :11-27.
30. McParland P, Pearce JM. Doppler blood flow in pregnancy (review). *Placenta* 1988; 9 (4):427-50.
31. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 188-90.
32. Newnham JP, O'Dea MRA, Reid KP, Diepeveen DA. Doppler flow velocity waveform analysis in high-risk pregnancies: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 956-63.
33. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6.
34. SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia). Protocollo per la diagnosi e il trattamento della HELLP syndrome 1993 n.1.
35. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-65.
36. Magann EF, Pery KG, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *Am J Obstet* 1994; 171: 1154-81.
37. Stratta P, Canavese C, Vercellone A. HELLP, microangiopathic hemolytic anemia and preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 1993; 12: 487-92.
38. Mindell JA, Chertow GM. A practical approach to acute renal failure. *Clin North Am* 1997; 81 (3): 731-48.
39. Stratta P, Canavese C, Dogliani M, Todros T, Gagliardi L, Vercellone A. Pregnancy related acute renal failure. *Clin Nephrol* 1989; 32: 14-20.

40. Stratta P, Besso L, Canavese C, et al. Is pregnancy-related acute renal failure a disappearing clinical entity? *Ren Fail* 1996; 18: 575-84.
41. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 111-7.
42. Martin JN, et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis liver enzymes and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1107-27.
43. Jones SL. HELLP! A cry for laboratory assistance: A comprehensive review of the HELLP syndrome highlighting the role of the laboratory. *Hematopat & Hemat* 1998; 11 (3-4): 147-71.
44. Burrows RF, Burrows EA. The feasibility of a control population for a randomized control trial of seizure prophylaxis in the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 929-35.
45. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157 (7): 907-19.
46. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157 (9): 1245-54.
47. Karsdop VHM, Van Vugt JMG, Van Geijn HP. Clinical significance of absent or reverse end diastolic velocity waveforms (ARED flow) in the umbilical artery: results of a multicentric study. *Lancet* 1994; 334: 1664-8.
48. Todros T, Ronco G, Fianchino O, et al. Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 113-9.
49. Page EW, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 740-6.
50. Phippard AF, Fischer WE, Horvath JS, et al. Early blood pressure control improves pregnancy outcome in primigravid women with mild hypertension. *Med J Aust* 1991; 154: 378-82.
51. Roberts JM. Prevention and early treatment of preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 124-5.
52. Maage LA, Ornstein MP, vonDadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332-6.
53. Khong TY, De Wolf F, Robertson WF, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049-59.
54. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-3.
55. Dekker GA. The pharmacological prevention of preeclampsia. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1995; 9 (3): 509-28.
56. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Human Development* 1997; 48: 177-85.
57. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad R, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the utero placental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 674-81.
58. Benedetto C, Valensise H, Marozio L, Giarola M, Massobrio M, Romanini C. A two-stage screening test for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *ObstGynaecol* 1994; 78: 306-11.
59. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
60. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. Therisk of abortion and stillbirth in Antithrombin, Protein C and Protein S deficient women. *Throm Haemostas* 1996; 75: 387-8.
61. Rai R, Regan L, Hadley E, Dave MH, Coen H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489-90.
62. Cowchock S. Autoantibodies and pregnancy wastage. *Am J Reproduct Immunol* 1991; 26: 38-41.
63. Barth W. Low dose aspirin for preeclampsia. The unresolved question. *N Engl J Med* 1998; 338: 756-7.
64. Walsh S, Wang Y. Maternal perfusion with low dose aspirin preferentially inhibits placental tromboxane while sparing prostacyclin. *Hypertens Pregn* 1998; 17: 203-15.
65. Rosove M.H, Tabsh K, Wasserstrum H, Howard P, et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynaecol* 1990; 75: 630-4.
66. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 652-6.
67. Frezzato M, Tosetto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familiar venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1257-65.
68. Rey E, Derderian F. Efficacite de l'aspirine a faible dose au cours de la grossesse en fonction des facteurs de risque maternels et foetaux. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1996; 18: 1051-60.
69. Kramer MS. Isocaloric balanced protein supplementation in pregnancy. Review no 07140; 1993. In: Enkin M.W, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
70. Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. Review no 07141; 1993. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
71. Kramer MS. Energy, protein restriction in pregnant women with high weight-for-height or weight gain. Review no 07139; 1993. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
72. Duley L. Low vs high salt intake in pregnancy. Review no 05939, 1993. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
73. Spatling L, Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 120-5.
74. Sibai BM, Vilar MA, Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 115-9.
75. Mahomed K. Routine zinc supplementation in pregnancy. Review no 06944; 1993. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
76. Mahomed K. Routine iron supplementation in pregnancy. Review no 03157; 1993. In: Enkin M.W, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1. [Context Link]
77. Mahomed K. Routine folate supplementation in pregnancy. Review no 03158; 1993. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
78. Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-405.
79. Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Weigel RM, Yopez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 648-55.

80. Montanaro D, Boscutti G, Mioni G, Driul P, Tosolini G. Calcium supplementation decreases the incidence of pregnancy-induced hypertension (PIH) and preeclampsia (PE). Proceedings of the 7th World Congress of Hypertension in Pregnancy. Perugia, Italy; 1990.
81. Ito M, Koyama H, Ohshige A. Prevention of preeclampsia with calcium supplementation and vitamin D3 in an antenatal protocol. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: 115-20.
82. Sanchez-Ramos L, Adair CD, Kaunitz AM, Briones DK, Del Valle GO, Delke I. Calcium supplementation in mild pre-eclampsia remote from term: a randomized double-blind clinical trial. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 915-8.
83. Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, et al. Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II sensitive patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 349-53.
84. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia. A meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1996; 275 (14): 1113-7.
85. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent pre-eclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.
86. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Ann Intern Med* 1996; 124 (9): 825-31.
87. Duley L. Routine calcium supplementation in pregnancy. Review no 05938, 1993. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
88. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy to prevent hypertensive disorders and related adverse outcomes. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, Volume (4). 1998. (<http://zorro.cilea.it/ovidweb/ovi..>).
89. Yabes-Almirante CY. Calcium supplementation in pregnancy to prevent pregnancy induced hypertension (PIH). *J Perinat Med* 1998; 26 (5): 347-53.
90. Stenson J. Calcium cuts Hypertension, pre-eclampsia during pregnancy. *Medical Tribune*. 1996. (<http://www.medscape.com/jobson/Me...996/v37.n09/calciumpregnancy.html>)
91. Italian Study of Aspirin in Pregnancy: Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 13 (341): 396-400.
92. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343 (8898): 619-. (<http://zor-ro.cilea.it/ovidweb/ovidweb.cgi>).
93. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al and NIHCD. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnancy women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213-8.
94. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104 (4): 450-9.
95. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991; 266: 260-4.
96. Sanchez-Ramos L, Wears R, Del Valle GO, Gaudier FL, Adair D. Low dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 408.
97. Collins R. Antiplatelet agents for IUGR and pre-eclampsia. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, Crowther C, eds. Pregnancy and Childbirth module. In: the Cochrane Pregnancy and Childbirth Database. The Cochrane Collaboration 1995.
98. Knight M, Duley L, Henderson-Smart D, King J. The effectiveness and safety of antiplatelet agents for the prevention and treatment of pre-eclampsia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, Volume (4). 1998 (<http://zorro.cilea.it/ovidweb/ovi..>).
99. Broughton Pipkin F, Crowther C, De Swiet M, et al. Where the next for prophylaxis against pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 603-7.
100. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hidegaard M, Henriksen TB, Hansen HS. Randomized-controlled trial of effect of fish oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992; 339: 1003-7.
101. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H, Staines A, Tuffnell D. A randomized double-blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 95-100.
102. Duley L. Prophylactic fish oil in pregnancy. Review no 05941, 1994. In: Enkin M.W, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. The Cochrane Database of Systematic Reviews Oxford (UK): Update Software; 1994. Issue 1.
103. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet and Gynecol* 1997; (6): 689-96. (<http://zorro.cilea.it/ovidweb/ovi...>).
104. Stratta P, Canavese C, Vercellone A. Vitamin E supplementation in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37 (4):246-249.
105. Bolte AC, Van Eyck J, Kanhai HH, Bruinse HW, Van Geijn HP, Dekker GA. Ketanserin versus dihydralazine in the management of severe early onset pre-eclampsia: maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 371-7.
106. Copper R, Goldenberg RL, Creasy RK, et al. A multicenter study of preterm birthweight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:78-83.
107. Odendaal HJ, Pattison RC, Bam R, et al. Aggressive or expectant management for patients with severe pre-eclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1070-5.
108. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al. Aggressive versus expectant management of severe pre-eclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 818-22.
109. Danti L, Valcamonica A, Soregaroli M, Frusca T, Zucca S, Gastaldi A. Fetal and maternal Doppler modifications during therapy with antihypertensive drugs. *J Matern Fetal Invest* 1994; 4: 19-23.
110. Matthews DD, Agarwall V, Shuttleworth TP. A randomized controlled trial of complete bed rest vs ambulation in the management of proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 128-31.
111. Roberts JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333: 250-1
112. Appleton MP, Kuehl TJ, Raebel MA, Adams HR, Knight AB, Gold WR. Magnesium sulfate versus phenytoin for seizure prophylaxis in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 907-13.
113. Friedman SA, Lim KH, Baker CA, Repke JT. Phenytoin versus magnesium sulfate in preeclampsia: a pilot study. *Am J Perinatol* 1993; 10: 233-8.
114. Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (5): 883-9.
115. Cruickshank DJ, Robertson AA, Campbell DM, MacGillivray I. Does labetalol influence the development of proteinuria in pregnancy hypertension? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45: 47-51.
116. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976; 2: 753-6.
117. Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al. Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1983; 1: 431-4.
118. Sibai BA, Gonzalez AR, Mabie WC, Moretti M. A comparison of labetalol plus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 323-7.
119. Pickles CJ, Symonds EM, Pipkin FB. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol: versus placebo in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 38-43.
120. Sibai BM, Barton OR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 879-84.

121. Ismail AA, Medhat I, Tawfic TAS, Kholeif A. Evaluation of calcium-antagonist (nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 40: 39-43.
122. Plouin PF, Breart G, Llado J, et al. A randomized comparison of early with conservative use of antihypertensive drugs in the management of pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 137-41.
123. Fidler J, Smith V, Fayers P, De Swiet M. Randomized controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1983; 286: 1927-30.
124. Ellenbogen A, Jaschevatzy O, Davidson A, Anderman S, Grunstein S. Management of pregnancy-induced hypertension with pindolol – comparative study with methyldopa. *Int J Gynecol Obstet* 1986; 24: 3-7.
125. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O, et al. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 505-10.
126. Livingstone I, Craswell PW, Bevan EB, Smith MT, Eadie MJ. Propranolol in pregnancy - three-years prospective study. *Clin Exp Hypertens B* 1983; 125: 2341-50.
127. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine hydrochloride - a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 634-8.
128. Lardoux H, Blazquez G, Leperlier E, Gerauld J. Essai ouvert, comparatif avec tirage au sort pour le traitement de l'HTA gravidique moderee: methyldopa, acebutolol, labetalol. *Arch Mal Coeur* 1988; 81: 137-40.
129. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 1985; 290: 17-23.
130. Duley L. Any antihypertensive therapy in chronic hypertension. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *Pregnancy and childbirth module of the Cochrane Database of Systematic Reviews 1995*. Available from the Canadian Medical Association, Ottawa.
131. Leather HM, Humphreys DM, Baker P, Chadd MA. A controlled trial of hypotensive agents in hypertension in pregnancy. *Lancet* 1968; 2: 488-90
132. Collins R, Duley L. Beta-blockers in the treatment of pre-eclampsia. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *Pregnancy and childbirth module of the Cochrane Database of Systematic Reviews 1995*. Available from the Canadian Medical Association, Ottawa.
133. Collins R, Duley L. Any antihypertensive therapy for pregnancy hypertension In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, eds. *Pregnancy and childbirth module of the Cochrane Database of Systematic Reviews 1995*. Available from the Canadian Medical Association, Ottawa.
134. Dubois D, Petitcolas J, Temperville B, Klepper A, Catherine PH. Treatment of hypertension in pregnancy with beta-adrenoceptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: S375-8.
135. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990; 301: 587-9.
136. Sibai BM, Grossmann RA, Grossman HG. Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 831-5.
137. Cuadros A, Tatum HJ. The prophylactic and therapeutic use of bendroflumethiazide in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89: 891-7.
138. Campbell DM, MacGillivray I. The effect of a low caloric diet or a thiazide diuretic on the incidence of pre-eclampsia and on birth weight. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 572-7.
139. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994; 287/M.
140. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication vs methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960-7
141. Elkhart IN. Nifedipine product monograph. Miles Pharmaceuticals 1992.
142. Danielsson BR, Reiland S, Rundqvist E, Danielson M. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow. *Teratology* 1989; 40: 351-8.
143. Magee LA, Schick B, Donnemfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 823-8.
144. 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.
145. Brent RL, Beckman D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991; 43: 543-6.
146. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 429-32.
147. Thorpe-Beeston JG, Armar NA, Dancy M, Cochrane GW, Ryan G, Rodeck CH. Pregnancy and ACE inhibitors. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 692-3.
148. Dumez Y, Chobrousky C, Homych H, Amiel-Tison C. Neonatal effects of maternal administration of acebutolol. *BMJ* 1981; 283: 1077-9.
149. Jannet D, Carborne B, Sebban E, Milliez J. Nifedipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 354-9.
150. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647-9.
151. Symonds EM, Lamming GD, Jadoul F, Broughton Pipkin F. Clinical and biochemical aspects of the use of labetalol in the treatment of hypertension in pregnancy: comparison with methyldopa. In: Riley A, Symonds EM, eds. *The investigation of labetalol in the management of hypertension in pregnancy*. International Congress Series 591 Amsterdam: Excerpta Medica; 1982; 62-76.
152. Reynolds B, Butters L, Evans J, Adams T, Rubin PC. First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1061-3.
153. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulfate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 262-3.
154. Australasian Society for the study of Hypertension in pregnancy: Management of hypertension in pregnancy. Consensus statement. Melbourne: The Society; 1993, p1-46.
155. Garden A, Davey DA, Dommissie J. Intravenous labetalol and intravenous dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. *Clin Exp Hypertens B* 1982; 1: 371-83.
156. Michael CA. Intravenous labetalol and intravenous diazoxide in severe hypertension complicating pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1986; 26: 26-9.
157. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 328-33.
158. Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 331-7.
159. Martins-Costa S, Ramos JG, Barros E, Brano RM, Costa CA, Goldin JR. Randomized, controlled trial of hydralazine versus nifedipine in preeclamptic women with acute hypertension. *Clin Exp Hypertens B* 1992; 11: 25-44.
160. Paterson-Brown S, Robson SC, Redfern N, Walkinshaw SA, De Swiet M. Hydralazine boluses for the treatment of severe hypertension in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 409-13.
161. Harper A, Murnaghan GA. Maternal and fetal haemodynamics in hypertensive pregnancies during maternal treatment with intravenous hydralazine or labetalol. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 453-9.

162. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 959-61.
163. Lurie S, Fenakel K, Friedman A. Effect of nifedipine on fetal heart rate in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatal* 1990; 7: 285-6.
164. Morris JA, Arce JJ, Hamilton CJ, et al. The management of severe preeclampsia and eclampsia with intravenous diazoxide. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 675-80.
165. Neuman J, Weiss B, Rabello Y, Cabal L, Freeman RK. Diazoxide for the acute control of severe hypertension complicating pregnancy: a pilot study. *Obstet Gynecol* 1979; 53 (3): S50-5.
166. Stempel JE, O'Grady PJ, Morton MJ, Johnston KA. Use of sodium nitroprusside in complications of gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 533-8.
167. Shoemaker CT, Meyers M. Sodium nitroprusside for control of severe hypertensive disease: a case report and discussion of potential toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 171-3.
168. Imbasciati E, Ponticelli C. Pregnancy and renal disease: predictors for fetal and maternal outcome. *Am J Nephrol* 1991; 11: 353-62.
169. Jungers P, Houillier P, Chauveau D, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 593-9.
170. Jones D, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226-32.
171. Jungers P, Houillier P, Forget D, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995; 346: 1122-4.
172. Chapman AB, Jonson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1178-85.
173. Imbasciati E, Pardi G, Capetta P, et al. Pregnancy in women with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1986; 6: 193-8.
174. Oviyasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991; 1: 19-25.
175. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, et al. Lupus nephritis and pregnancy. *Quart J Med* 1992; 83: 315-24.
176. Lockshin N.M, Reinitz E, Druzin M, et al. Lupus pregnancy. Case control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984; 77: 893-8.
177. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732-9.
178. Meehan RT, Dorsey JK. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1987; 14: 252-8.
179. Urowitz IM, Gladman DD, Farewell VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1392-7.
180. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins lupus pregnancy centre experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-45.
181. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-8.
182. Jungers P, Doudagos M, Pelissier C, et al. Lupus nephropaty and pregnancy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 171-6.
183. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, et al. Lupus nephropaty and pregnancy. *Nephron* 1984; 36: 46-5.
184. Locksin MD. Pregnancy and Lupus <http://www.lupus.org/lupus/topics/pregnancy.html>
185. Jungers P, Doudagos M, Pelissier C. Outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991; 1: 19-25
186. Kerslake S, Morton KE, Versi E, et al. Early doppler studies in lupus pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:172-5.
187. Tincani A, Faden D, Tarantini M, et al. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 439-46.
188. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 87-118.
189. Magid MS, Kaplan C, Sammaritano LR, Peterson M, Druzion M.L, Lockshin MD. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (1): 226-34.
190. Duerbeck NB, Coney PJ. Systemic lupus erithematosus in pregnancy. *Compr Ther* 1998; 24 (3): 123-8.
191. Wechsler B, Du-Boutin LT. Pregnancy and acute disseminated lupus erithematosus. *Rev Prat* 1998; 48 (6): 632-6.
192. Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillieres Clin Rheumat* 1998; 12 (3): 449-76
193. Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erithematosus. *Lupus* 1996; 5 (2): 113-9.
194. Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody associated congenital heart block: outcome in mother and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544-51.
195. Kitzmiller JL, Brown ER, Stark AR, et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 741-51.
196. Simmons D. Persistently poor pregnancy outcomes in women with insulin dependent diabetes: success in some countries shows that these can be reversed. *BMJ* 1997; 315 (7103): 263-4.
197. Casson I, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315 (7103): 275-8.
198. Hadden D, Traub A. Outcome of pregnancy in women with insulin dependent diabetes: centralisation of care leads to better outcome. *BMJ* 1998; 316 (7130): 550.
199. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, et al. Diabetic nephropathy: pregnancy performance and fetomaternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 56-66.
200. Kimmmerle R, Zass RP, Cupisti S, et al. Pregnancy in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38: 227-35.
201. Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 401-9
202. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH, and the EURODIAB complications study group: The relationship between pregnancy and long-term complications in the EURODIAB IDDM complications study. *Diab Med* 1995; 12:494-9.
203. Hemachandra A, Lloyd CE, Ellis D, Orchard TJ. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995; 18: 950-4.
204. Biesenbach G, Stoeger H, Zazgomic J. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent renal replacement therapy in female type 1 diabetic patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 105-9.
205. Grenfell A, Brudenell JM, Doddridge MC, Watkins PJ. Pregnancy in diabetic women who have proteinuria. *Q J Med* 1986; 59: 379-86.
206. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch M.I, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996; 19 1067-74.
207. Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1180-91.
208. Mackie ADR, Doddridge MC, Gamsu HR, et al. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment. *Diab Med* 1996; 13: 90-6.

209. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314 (7076): 253-7.
210. Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int* 1980;18: 221-33.
211. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 233-9.
212. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 235-52.
213. Buchannan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55 (7): 486-8.
214. Perez RJ, Lipner H, Abdulla N, Cicotto S, Abrams M. Menstrual dysfunction of patients undergoing hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 552-5.
215. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler f, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 685-90.
216. Lim VS, Henriquez C, Sieversten G, et al. Ovarian function in chronic renal failure: evidence of hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93: 21-7.
217. Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrin Metab* 1979; 48: 101-7.
218. Hou SH, Grossmann S, Molotch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 245-9.
219. Okundaye I, Hou S. Management of pregnancy in women undergoing CAPD. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1996; 12.
220. Hou SH. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 60-3.
221. Cohen D, et al. Dialysis during pregnancy in advanced chronic renal failure patients: outcome and progression. *Clin Nephrol* 1988; 29: 144-8.
222. Daidone G, et al. Pregnancy in women with advanced renal failure on maintenance dialysis in Italy. 4th Taormina Course on Nephrology, 1996; 41-3.
223. Kioko E, et al. Successful Pregnancy in a diabetic patient treated with CAPD. *Diabetes Care* 1983; 6: 298-300.
224. Hou SH. Pregnancy in women treated with peritoneal dialysis: viewpoint 1996. *Perit Dial Int* 1996; 16: 442-3.
225. Okundaye I, et al. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (5): 756-65.
226. Souqiyeh M.Z, et al. Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the Kingdom of Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 235-8.
227. Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association: Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 839-45.
228. Blowey D.L, et al. Neonatal outcome in pregnancy associated with renal replacement therapy. *Adv Ren Replacement Ther* 1998; 5: 45-52.
229. Hussey M.Y, et al. Obstetric care for renal allograft recipients or women treated with hemodialysis or peritoneal dialysis during pregnancy. *Adv Ren Replacement Ther* 1998; 5: 3-13.
230. Brookhyser J, et al. Medical nutrition therapy in pregnancy and kidney disease. *Adv Ren Replacement Ther* 1998; 5: 53-6.
231. Stratta P on behalf of the Kidney and Pregnancy Group of the Italian Society of Nephrology (abstract) *Kidney Int* 1995; 47: 369
232. Davison JM. Towards long-term graft survival in renal transplant: pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 1): 85-9
233. First M.R, Combs CA, Weiskittel P, et al. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 1995; 59: 472-6.
234. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry-Outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 502-6.
235. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 476-9.
236. Armenti VT, Jarrell BE, Radomski JS, et al. National Transplantation Pregnancy (NTPR): cyclosporine dosing and pregnancy outcome in female renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1996; 28: 2111-2.
237. Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on the long-term function of renal allografts: an update. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 54-6.
238. Ehrlich JHH, Loirat C, Davison JM, et al. Repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women (Report by the EDTA Registry). *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1314-7.
239. Salmela KT, Kyllonen LEJ, Holmberg C, et al. Impaired renal function after pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 1372.
240. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infection of pregnancy. Part1:cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 1985; 313: 1270-4.
241. Thomas AG, Burrows L, Knight R, Panico M, Lapinski R, Lockwood CJ. The effect of pregnancy on Cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstetrics & Gynecology* 1997; 90 (6): 916-9.
242. Burrows L, Knight R, Thomas A, et al. Cyclosporine levels during pregnancy. *Transplant Proc* 1994; 26: 2820-1.
243. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 559-64
244. Ghandor FZ, KnaussTC, Hricik DE. Immunosuppressive drugs in pregnancy. *Adv Renal Replacement Ther* 1998; 5: 31-7.
245. Hagay Zj, Biran G, Omoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection:Along-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 241-5.
246. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 377: 509-15.
247. Andrews EB, Yankaskas BC, Cordero JF, Schoeffler K,Hampp S. Acyclovir in pregnancy registry:six years experience. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 7-13.
248. Desmouts G,Ciuvreur J,Thubbkiez Ph.Toxoplasmosse congenitale.Cinq cas de transmission a l'enfant d'une infection maternelle anterieure a la grossesse.Presse Med 1990; 189: 1445-9.
249. Rubin RH, Cotran RS, Tolkoff-Rubin NFE. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropaty. Brenner & Rector *The Kidney*. Fifth Edition eds. B.M. Brenner - W.B. Saunders Co. 1998.
250. Kim ED, Schaeffer AJ. Antimicrobial therapy for urinary tract infections. *Semin Nephrol* 1994; 14 (6): 551-69.
251. Goldaber KG. Urinary tract infection during pregnancy. (<http://www.medscape.com>)
252. Delcroix M, Zone V, Cheront C, Adam MH, Duquesne G, Noel AM. L'infection urinaire de la femme enceinte. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1994; 89 (5): 277-84.
253. Pfau A. Recurrent UTI in pregnancy. *Infection* 1994 (22 suppl) 1: S49.
254. Gratacos E, Torres P, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 169: 1390-2.
255. McGregor JA, French JI. Disease management strategies for preventing preterm birth reproductive tract infections. (<http://www.medscape.com>).
256. Smaill F. Antibiotics vs no treatment for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library, vol (4). 1998. (<http://zorro.cilea.it/ovidweb/ovidweb.cgi>).
257. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library, vol (4).1998. (<http://zorro.cilea.it/ovidweb/ovi...>)
258. Maranchie JK, Capelouto CC, Loughlin KR. Urinary tract infection during pregnancy. *Infect Urol* 1997; 10 (5): 152-7.
259. Meyer JM, Rodvold A. Safety and toxicity of antimicrobials during pregnancy. <http://www.medscape.com>.

260. Bailey RR. Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant woman. *Infection* 1994; 22 (suppl-1): S47.
 261. Leroy-Brasme T, Querleu D, Biserte J. Infection de l'appareil urinaire au cours de la grossesse. *Rev Prat* 1991, 6: 548-53.
 262. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 248-9.
 263. Pertuiset M, Grunfeld JP. Acute renal failure in pregnancy. *Bailliere's Clin Obst Gyn* 1994; 8: 333-51.
 264. Chugh KS, Sha V, Sekhup V, Joshi K. Acute cortical necrosis. A study of 113 patients. *Ren Fail* 1994; 16: 37-47.

Nota 1

Quadro sinottico delle definizioni di ipertensione in gravidanza adottate da diverse nazioni e Società Scientifiche, come riportato della Consensus Conference Canadese del 1997

TABELLA I

CANADA (10)	EUROPA (6)	USA (2,4,5)	AUSTRALIA (3)	WHO (7)
IA pre-esistente - essenziale - secondaria	IA cronica Nefropatia cronica	IA cronica secondaria	- IA pre-esistente essenziale/ proteinuria in gravidanza - IA secondaria o nefropatia IA gestazionale	- IA renale e/o Proteinuria gestaz. Pre-eclampsia / Pre-eclampsia Pre-eclampsia /
IA gestazionale senza proteinuria	IA gestazionale Proteinuria gestaz.	IA transitoria - Proteinuria gestaz.	Pre-eclampsia / Pre-eclampsia Pre-eclampsia	Pre-eclampsia / Pre-eclampsia / Pre-eclampsia /
IA gestazionale con proteinuria	IA gestazionale proteinurica	eclampsia lieve/severa	eclampsia	eclampsia
Non classificabile prima della nascita	Inclassificabile	-	-	-

N.B. I criteri usati per la forza delle raccomandazioni basata sulle evidenze nelle Consensus Conferences Canadesi (Sacket: A, B, C, D) erano graduati in modo differente da quelli utilizzati per queste Linee-guida (A, B, C).

Nota 2 Condizioni e fattori di rischio per la pre-eclampsia

Nelle gravidanze complicate da preeclampsia si verifica la trombosi di un numero progressivamente crescente dei vasi utero-placentari con infarto di aree sempre più estese della placenta. La trombosi è l'evoluzione finale di un processo che ha la sua base in una non adeguata placentazione, fenomeno che si completa in un'epoca precoce della gravidanza (entro la 20^a settimana). In queste gravidanze la trasformazione dei vasi della parete uterina ad opera delle cellule trofoblastiche è limitata sia come estensione in profondità nella parete uterina sia come numero dei vasi coinvolti. Fattori materni quali alterata funzione endoteliale, iperfunzione piastrinica od altro stato trombofilico, fenomeni di autoimmunità o preesistenti danni organici della parete vascolare e probabilmente altri non ancora identificati, giocano un ruolo fondamentale sia nella limitazione della invasione trofoblastica che nel successivo sviluppo e progressione delle lesioni vascolari del distretto utero placentare. Le trombosi dei vasi utero - placentari non sono esclusive della preeclampsia, ma sono state documentate anche nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita endouterina, da morte in utero di feto con ritardata crescita, da aborto tardivo e da distacco di placenta anche in assenza del quadro di preeclampsia. Per questo identico meccanismo patogenetico di base questi quadri vengono considerati un'unica entità patologica.

Un programma di prevenzione della preeclampsia implica:

- 1) la identificazione della popolazione a rischio;
- 2) la quantificazione del rischio;
- 3) la identificazione di strategie preventive.

La popolazione a rischio

Le misure di profilassi devono essere in grado di prevenire le alterazioni anatomiche a livello della circolazione utero - placentare e quindi essere applicate o prima della gravidanza o il più precocemente possibile in gravidanza.

Il concetto di prevenzione della preeclampsia deve essere tenuto ben distinto dal concetto di diagnosi precoce della preeclampsia: quest'ultima si riferisce alla possibilità di identificare la presenza di alterazioni indicative di preeclampsia in un tempo (in genere di giorni) precedente lo sviluppo conclamato del quadro attraverso l'utilizzo di alcuni parametri clinici, strumentali e di laboratorio. La diagnosi precoce di preeclampsia e le misure terapeutiche che possono essere messe in atto consentono oggi di prevenire le complicanze materne e migliorare almeno in parte la prognosi fetale, ma non consentono di modificare in maniera sostanziale la durata della gravidanza e l'accrescimento fetale.

Ci sono due possibili situazioni di identificazione delle donne a rischio:

A) Condizioni indipendenti dalla gravidanza, che possono essere identificate fuori (e quindi prima) della gravidanza o all'inizio della gravidanza stessa (al momento della prima valutazione);

B) Condizioni che possono essere identificate solo durante lo svolgimento della gravidanza.

A) Condizioni che possono essere identificate fuori della gravidanza

1. ipertensione arteriosa cronica da ogni causa - ipertensione essenziale - ipertensione da causa endocrina - ipertensione da causa vascolare - ipertensione da malattia renale - ipertensione da farmaci, abuso di farmaci, abuso di sostanze voluttuarie - ipertensione da esposizione lavorativa;
2. presenza di malattia renale, indipendentemente dalla presenza di ipertensione;
3. malattie autoimmuni, indipendentemente dalla presenza di ipertensione e di malattia renale:
 - a) malattie autoimmuni definite - sindrome da antifosfolipidi - LES - sclerodermia - connettivite mista - sindrome di Sjogren - polimiosite, dermatomiosite - artrite reumatoide
 - b) presenza di autoanticorpi non organo specifici in assenza di chiara sindrome clinica;
4. anomalie del controllo del tono vascolare con tendenza al vasospasmo evidenziati clinicamente come fenomeno di Raynaud, livedo reticularis, acrocianosi, cefalea vasomotoria, non inquadrabili in una delle malattie elencate in altri punti;
5. stati trombofilici
 - anamnesi personale di uno o più episodi di trombosi arteriosa o venosa in qualsiasi distretto anche se sospettata o diagnosticata su sola base clinica
 - anamnesi familiare di trombosi arteriosa o venosa.Nella valutazione del rischio trombofilico può essere utile l'uso di questionari mirati già validati.
In presenza di trombofilia dovranno essere accertate le seguenti condizioni:
 - presenza di anticoagulante lupico con o in assenza di anticorpi anti-fosfolipidi
 - aumento del numero di piastrine inquadrabile in una piastrinosi
 - dis-fibrinogenemia
 - deficit quantitativo congenito di inibitori fisiologici (ATIII, Prot. C, Prot. S)
 - resistenza alla proteina C attivata (con o in assenza della mutazione di Leiden del fattore V)
 - variante genetica nella 3'- UT regione del gene della protrombina associata ad aumentati livelli plasmatici di protrombina
 - iperomocisteinemia
6. Patologie congenite o acquisite che comportano danno precoce vascolare
 - diabete giovanile insulinodipendente
 - ossalosi
 - iperomocisteinemia
 - anemia a cellule falciformi
 - portatori di alcuni fenotipi di apolipoproteina E (E2 / E4)
7. Precedente (i) gravidanza (e) complicate da:
 - preeclampsia severa (esordio in epoca < 34 settimane)
 - severo ritardo di crescita endouterina (< 5° percentile)
 - morte in utero di feto secondaria ad insufficienza placentare
 - aborto del 2° trimestre secondario a morte in utero del feto
 - distacco di placenta non dovuto a parto pretermine
8. Familiarità per preeclampsia
 - sicura presenza di preeclampsia severa e delle altre condizioni elencate al punto 7 almeno in una delle gravidanze nella madre o in una delle sorelle.

B) Condizioni che possono essere identificate solo in corso di gravidanza (9, 10)

- 1) gravidanze multiple

- 2) positività di uno o più markers biomorali di predittività precoce (<20 sett) della preeclampsia
 - aumento dei livelli plasmatici di fibronectina ED1+
 - diminuzione (<170) del rapporto callicreina urinaria / creatinina urinaria
- 3) Valori di pressione arteriosa diastolica notturna > di 70 mm Hg all'holter pressorio a 18-22 settimane
- 4) Alterazioni della velocimetria doppler delle arterie uterine a 20 - 24 settimane di gravidanza: indice di resistenza registrato a livello delle due arterie uterine principali > alla 2 DS della norma ed in particolare presenza nel tracciato doppler - flussimetrico di incisura protodiastolica (notch bilaterale).

Quantificazione del rischio

Si possono prevedere alcuni tipi di situazioni a cui corrispondono differenti livelli di rischio. Nella realtà le combinazioni possibili sono molteplici e questo impone che la quantificazione del rischio sia effettuata nei singoli casi con analisi accurata dei dati anamnestici, clinici e di laboratorio. Un altro problema è rappresentato dal fatto che gli studi disponibili in letteratura sulle condizioni di rischio per preeclampsia sono nelle loro fasi iniziali e questo non consente di estrapolare con sicurezza riferimenti per la quantificazione del rischio. Come premessa generale deve essere sottolineato che a parità di condizioni patologiche extra-gravidiche, la presenza nelle precedenti gravidanze di complicanze quali quelle elencate al punto 7, comporta un rischio molto più elevato così come il sommarsi di più condizioni patologiche extragravidiche.

Alcuni esempi di quantificazioni di rischio sono riportate nello schema seguente:

Alto rischio

- Presenza di più di una delle patologie extra-gravidiche elencate ed anamnesi di gravidanze complicate da una delle condizioni elencate al punto 7
- Presenza di più di due delle patologie extra-gravidiche elencate
- Non identificate patologie extra-gravidiche ma anamnesi di gravidanze tutte con le complicanze elencate al punto 7
- Alterazione della dopplerflussimetria delle arterie uterine a 20 - 24 settimane

Medio rischio

- presenza di una delle patologie extra-gravidiche elencate e prima gravidanza o anamnesi di gravidanze normali
- non identificate patologie extragravidiche ma anamnesi di una o più gravidanze con le complicanze elencate al punto 7 (presenza anche di gravidanze normali)

Basso rischio

- familiarità per preeclampsia
- prima gravidanza
- gravidanza in fasce di età estreme
- gravidanza multipla
- valori di PA diastolica notturna > 70 mm Hg all'holter pressorio a 18 - 22 settimane
- positività di test biomorali di predittività

Proposta di allargamento delle indagini da effettuare prima della gravidanza nelle pazienti considerate non a rischio

È molto frequente che la presenza di condizioni a rischio per preeclampsia non sia ancora nota al momento di intraprendere la prima gravidanza (anamnesi personale e familiare negativa). Spesso è infatti la gravidanza a slatentizzare queste condizioni proprio a causa delle profonde modificazioni apportate dalla gravidanza stessa. Alla luce delle recenti acquisizioni si può quindi suggerire che le indagini richieste all'inizio della gravidanza siano estese a comprendere:

- test di coagulazione di base (TP, aPTT, fibrinogeno)
- un test globale (già disponibile in commercio) che sia in grado di far sospettare la presenza di anomalie degli inibitori fisiologici della coagulazione (proteina C, proteina S, APC resistance) che dovrebbero essere ricercati in caso di test positivo
- screening di autoimmunità (antiDNA, anticardiolipina, anticoagulante lupico)

Nota 3 Farmaci ipotensivi in gravidanza

A. Confronto tra differenti farmaci ipotensivi in termini di efficacia e sicurezza

1. Efficacia

- a) *Prevenzione della ipertensione severa* (raccolge il maggior numero di studi). Nella IA cronica è efficace la metildopa (114), nella IA gestazionale: atenololo (115), labetalolo (113, 116, 117), nifedipina (118, 119), oxprenololo (120-121), pindololo (122), metoprololo+idralazina (123), clonidina +idralazina (50). Per propanololo (124), clonidina (125), e acebutolo (126) i risultati sono sovrapponibili alla metildopa. Nessuna efficacia è dimostrata per i diuretici (127).
- b) *Preeclampsia sovrapposta a ipertensione cronica*. Nessun farmaco ipotensivo è risultato efficace, neppure se iniziato nel primo trimestre (128), e così pure i diuretici (127).
- c) *Riduzione della mortalità perinatale*. Una efficacia della metildopa è stata dimostrata nelle IA croniche (114, 129). Non ci sono elementi conclusivi per betabloccanti, clonidina e nifedipina neppure in revisioni meta-analitiche, ma in alcuni SC, labetalolo, atenololo e oxprenolo sono sovrapponibili alla metildopa (128, 130, 131). I diuretici non sono efficaci (127).
- d) *Parto pretermine*. Non ci sono evidenze di efficacia tranne che per l'associazione di terapie ipotensive, riposo a letto e monitoraggio fetale intensivo, con un prolungamento massimo fino alla 37^a settimana (106).
- e) *Ritardo di crescita*. Non ci sono evidenze a favore del fatto che gli ipotensivi migliorino o riducano la crescita fetale (128, 130, 131), con qualche riserva per un possibile effetto negativo dell'atenololo nelle IA croniche (132, 133) ed uno positivo del labetalolo (116). I diuretici riducono il volume plasmatico (134) e il loro effetto sul peso fetale era controverso in studi molto datati (135, 136).

2. Sicurezza

Non ci sono evidenze di malformazioni fetali per la metildopa (137) betabloccanti e clonidina (138), mentre un rischio di malformazioni con diuretici impiegati nel primo trimestre è riportato (137). Le riserve in senso teratogeno per i calcio-antagonisti, derivate da studi sperimentali con dosi sovraterapeutiche (139), attribuito alla riduzione del flusso uteroplacentare, osservato anche con alte dosi di altri ipotensivi (140), non sono state confermate in uno studio clinico prospettico (141). Gli ACE-inibitori sono associati ad aborti, morti fetali, insufficienza renale fetale e malformazioni (142-145). Non ci sono dati sugli inibitori recettoriali dell'Angiotensina, ma è giustificato adottare analoghe riserve. Sono segnalate diminuzioni della PA e della frequenza cardiaca fetale in corso di terapia acebutolo, atenololo, e metoprololo (116, 146, 147).

Il solo studio disponibile sugli effetti a distanza non dimostra effetti negativi nei bambini fino a 7.5 aa di donne trattate con metildopa (148), mentre per atenololo e labetalolo ci sono dati fino a 1 aa e 6 mesi (149, 150). È segnalato il potenziamento dell'effetto ipotensivo con solfato di magnesio e nifedipina (151). Non ci sono dati sufficienti per prazosina, nicardipina, verapamil, isradipina.

Nota 4 Infezioni delle vie urinarie in gravidanza

Batteriuria asintomatica. Si intende per batteriuria significativa la concentrazione di un unico microorganismo > 100.000/ml, rilevata durante un'indagine di screening (80% di predittività nei confronti di una infezione sostenuta dall'organismo identificato). In pazienti sintomatiche, tuttavia, anche una concentrazione inferiore può essere indicativa di una infezione. La conferma dello stesso risultato in un secondo esame culturale eseguito a distanza di 4-5gg, aumenta la predittività a più del 95% (238). Il test di screening di scelta per l'identificazione della batteriuria rimane la tecnica della coltura quantitativa su diluizioni seriate del campione intermedio della minzione.

La frequenza di batteriuria asintomatica è del 2-8%, sovrapponibile a quella riscontrata in donne di uguale fascia d'età e simili livelli socio-culturali al di fuori della gravidanza. La grande maggioranza delle batteriurie in gravidanza viene diagnosticata infatti alla prima visita: solo 1-2% delle donne con prima coltura negativa sviluppa in seguito una infezione, il che significa che lo stato gravidico di per sé, non predispone alla colonizzazione del tratto urinario. Sono invece riconosciuti, come fattori di rischio che aumentano l'incidenza di infezioni delle basse vie urinarie in gravidanza: infezioni pregresse, basso livello sociale, presenza di malformazioni vie urinarie, alcune nefropatie (nefriti interstiziali, da reflusso, ecc.), diabete mellito, anemia falciforme, parità, età anagrafica, epoca gestazionale (nel 75% dei casi il riscontro positivo è nel 3° trimestre). La batteriologia è sovrapponibile a quella riscontrata al di fuori della gravidanza: *Escherichia Coli* (80-85%) nella maggior parte dei casi, altri Gram negativi e streptococchi del gruppo B (in presenza dei quali è dimostrata anche la colonizzazione vaginale).

Cistite acuta. Il sintomo principale la disuria, talora anche macroematuria, non la frequenza e l'urgenza minzionale che sono comuni in gravidanza e non specifiche. È importante effettuare la diagnostica differenziale con la pielonefrite acuta, che nel 40% dei casi ha anche i sintomi cistitici. È riscontrata nell'1-2% delle donne (frequenza simile a quella al di fuori della gravidanza). La batteriologia è simile a quella della batteriuria asintomatica. Il rischio di sviluppare pielonefrite dopo episodi di cistite acuta è stato altrettanto accuratamente studiato come dopo la batteriuria asintomatica. È di rilievo la segnalazione che i batteri associati con la cistite sono di origine vescicale nel 95% dei casi, mentre il 50% dei batteri associati con la batteriuria asintomatica sono di origine renale, il che implica l'ipotesi che la cistite sia una entità nosografica differente e distinta (Goldaber)

Pielonefrite acuta. Ha una frequenza dell'1-2% ed è più comune nella seconda metà della gravidanza; è prevalentemente unilaterale ed interessa per lo più il rene destro. I principali sintomi clinici sono: febbre, brividi, dolore al fianco, impegno dell'angolo costovertebrale,

cistite. La cultura urinaria è positiva per *E. Coli* in più dei 2/3 dei casi, ma sono segnalati anche casi di cultura negativa in pazienti che avevano iniziato il trattamento per una IVU delle basse vie, perché anche una singola dose di antibiotico *per os* può sterilizzare le urine. L'esame urine dimostra piuria, ematuria e batteriuria. Le complicanze sono anemia (30%) verosimilmente da emolisi endotossinica, transitorio peggioramento della funzione renale (25%), polmonite con ARDS (2%), shock settico (1-2%) più raramente cellulite o ascesso perirenale. Riportate anche l'evoluzione in ascesso parenchimale e di pielonefrite cronica lobare a distanza. La complicanza fetale più comune è il parto pretermine. Anche in gravidanza è bene che la terapia antibiotica sia iniziata in attesa del risultato dell'urocultura.

Nota 5 Insufficienza renale acuta correlata alla gravidanza

A fronte di un aumento complessivo di tutte le forme di insufficienza renale acuta (IRA) negli ultimi decenni, l'incidenza di questa patologia in gravidanza è considerevolmente diminuita nei paesi industrializzati: dal 20-40% di tutte le IRA degli anni '60 all'attuale valore intorno allo 0.5%, con una frequenza ridotta da 1/3000 a 1/18.000-20.000 gravidanze. Questa netta modifica epidemiologica riflette la totale scomparsa delle forme *post-abortionum* provocato e la migliore prevenzione delle forme correlate a complicanze ostetriche, dove shock emorragico e CID sono tra i principali meccanismi patogenetici, e un pronto ripristino dei volumi e della crasi ematica sono efficaci. I casi di IRA associati con la sindrome HELLP condividono con i rari casi di sindromi emolitico-uremiche del *post-partum*, l'anemia emolitica microangiopatica e la microangiopatia trombotica e sono trattati con terapie plasmatiche (39, 40, 262-264).

TABELLA II - FARMACI IPOTENSIVI RACCOMANDATI IN GRAVIDANZA

CATEGORIA	CANADA (45)	USA (2,4,5)	AUSTRALIA (152)
IA lieve/moderata			
- PA cui iniziare terapia (mmHg)	PAS >139 o 149 o PAD >89 o 94	PAD > 99	PAS > 159 o PAD >89
- Obiettivo della terapia (mmHg)	PAD 80-90	-	PAS >110
- Farmaci	Metildopa, labetalolo, pindololo, oxprenololo, nifedipina		Metildopa Metildopa, labetalolo, oxprenololo, clonidina
- Farmaci da evitare	ACE-inibitori, ATII Ant.	ACE-inibitori	ACE-inibitori, diuretici
IA severa			
- PA cui iniziare la terapia (mmHg)	PAS >169 o PAD >109		PAD >104 PAS >169 o PAD >114
- Farmaci	Idralazina, labetalolo, nifedipina		Idralazina Idralazina, labetalolo nifedipina, diazossido
Convulsioni			
- Farmaci per profilassi	Magnesio solfato	Magnesio solfato	Magnesio solfato, phentoina
- Farmaci per terapia		Magnesio solfato	Magnesio solfato Diazepam e.v.