



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA DIPARTIMENTO DI
MEDICINA TRASLAZIONALE
**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e
Chirurgia**

Tesi di Laurea

**PREVENZIONE E TRATTAMENTO
DELL'EMORRAGIA POST PARTUM CON UNA
NUOVA TECNICA DI POSIZIONAMENTO DEL
BALLOON INTRAUTERINO TIPO BAKRI: ANALISI
DEI RISULTATI OTTENUTI PRESSO LA SC DI
GINECOLOGIA ED OSTETRICIA DELL'AZIENDA
OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DI ALESSANDRIA.**

Relatore: Chiar.mo Prof. Valentino Remorgida

Correlatori: Dott. Davide Dealberti

: Dott. Alessandro Libretti



Firmato digitalmente da Valentino Remorgida
Data: 20.06.2024 10:55:10 CEST
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI
DEL PIEMONTE ORIENTALE/01943490027

Candidato: Chiara Leanza
Matricola 20047704

Anno Accademico 2023/2024

Prevenzione e trattamento dell'emorragia post partum (EPP) con una nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri: Analisi dei risultati presso la SC di Ginecologia ed Ostetricia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Alessandria.

Sommario

Introduzione	6
1.Emorragia post partum	6
1.1 Definizione	6
1.2 Epidemiologia	7
1.3 Fattori di rischio	7
1.4 Eziologia	8
1.5 Fisiopatologia	11
1.6 Clinica	13
1.7 Complicanze	14
1.8 Prevenzione	15
1.9 Diagnosi	19
1.10 Gestione	20
1.11 Trattamento	21
2.Tamponamento uterino	37
2.1 Modelli di balloon	37
2.2 Indicazioni all'utilizzo	38
2.3 Controindicazioni all'utilizzo	39
2.4 Modalità operativa (85)	39
2.5 Efficacia	41
2.6 Complicanze	41
2.7 Fallimenti	42
Scopo del lavoro	43
Materiali e Metodi	43
1. Criteri di inclusione ed esclusione allo studio	43
2. Acquisizione dei dati	43
3.Valutazione retrospettiva e prospettica	44
4. Tipologia di kit utilizzato	45
5. Nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino	47

6. Novità della tecnica di posizionamento del balloon intrauterino	54
7. Protocollo farmacologico di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP con uterotonici	54
8. Prevenzione dell'EPP mediante la nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino	55
9. Analisi statistica	55
Risultati	56
Discussione	72
Conclusioni	75
Bibliografia	76

Introduzione

L'emorragia post partum (EPP) è un'emergenza ostetrica con un'insorgenza imprevedibile e improvvisa. Rappresenta la principale causa di mortalità materna nei paesi a basso reddito e la causa principale di quasi un quarto di tutte le morti materne a livello globale.

L'incidenza dell'EPP è aumentata negli ultimi anni, principalmente a causa dell'aumento delle gravidanze gemellari, delle induzioni del travaglio e del tasso globale di taglio cesareo.

L'emorragia primaria del post partum è definita come una perdita di sangue oltre i 500 ml nelle prime 24 ore dopo il parto vaginale e oltre i 1.000 ml dopo taglio cesareo. L'emorragia post partum secondaria si riferisce ai casi insorti tra le 24 ore e le 12 settimane dopo il parto.

La EPP richiede un approccio multidisciplinare con precoce diagnosi, controllo immediato della perdita di sangue e stabilizzazione della paziente. La causa principale della EPP è l'atonìa uterina, seguita dalla ritenzione di placenta, anomalie di placentazione, lacerazione del tratto genitale e coagulopatie.

La gestione dell'EPP dipende dall'eziologia; tuttavia, la gestione di prima linea include il controllo conservativo con massaggio uterino, farmaci uterotonici, riparazione chirurgica di eventuali lacerazioni del tratto genitale, asportazione di tessuto placentare trattenuto, tamponamento vaginale o correzione di disturbi della coagulazione. La gestione di seconda linea per EPP non è ancora universalmente definita, data la mancanza di studi clinici controllati. Quando l'emorragia post partum non risponde al trattamento medico, molte linee guida raccomandano l'uso di un palloncino intrauterino come metodo di tamponamento, prima di eseguire manovre più invasive (sutura uterina tramite diverse tecniche, legature arteriose o, in ultimo, isterectomia di emergenza "demolitiva"). Negli ultimi due decenni, diversi dispositivi di tamponamento uterino (Sengstaken-Blakemore tube, Foley, Rusch o cateteri condom) sono stati proposti con successo nella gestione della EPP. Le percentuali di successo per il controllo della EPP variano dall'84% al 91%.

Il pallone uterino di tipo Bakri (BBT) (Cook Medical, Spencer, IN, USA) è specifico e progettato per il tamponamento uterino in caso di EPP acuta, refrattaria al trattamento medico. La sua apposizione richiede una formazione minima per un uso corretto. È veloce, altamente efficace e sicuro e preserva la fertilità. Da quando è stato descritto per la prima volta nel 2001, i vari dati di letteratura hanno riportato valori con elevati tassi di successo clinico e vari studi hanno analizzato i fattori di rischio associati all'eventuale suo fallimento.

Scopo del lavoro

Valutare retrospettivamente e prospettivamente l'efficacia nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP tramite una nuova tecnica di posizionamento del dispositivo all'interno dell'utero, confrontando i risultati con quelli della letteratura esistente,

al fine di validarne l'introduzione nella pratica clinica. L'obiettivo dello studio è stato quello di migliorare l'efficacia del tamponamento dell'emorragia, riducendo i fallimenti dovuti alla fuoriuscita del pallone dal suo corretto sito di applicazione all'interno dell'utero.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nel presente studio i parti espletati presso la S.C. di Ostetricia e Ginecologia dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria dal 01 gennaio 2017 al 31 dicembre 2023 esitati in una emorragia post partum. In tutti i casi presi in esame è stata impiegata una tecnica standardizzata di posizionamento del balloon intrauterino, diversa a seconda della modalità del parto (vaginale o mediante taglio cesareo).

Risultati

I casi di emorragia post partum identificati sono 129 e si tratta dell'1,6% dei parti avvenuti presso il nostro ospedale (7966).

L'incidenza del fallimento della procedura è pari al 5,43%, di questi solo un caso (1,29%) è correlato al prolapse del balloon dal sito di applicazione all'interno della cavità uterina, 2 casi (1,55%) con balloon in sede ma ricorso alla laparoisterectomia e 4 casi (3,1%) in cui al tamponamento uterino si è associata una procedura mininvasiva e conservativa (embolizzazione delle arterie uterine).

Il confronto tra il tasso di efficacia della procedura risultante dalla letteratura vs quello emerso dal nostro studio mostra differenze significative nella: riduzione della possibilità di fuoriuscita del balloon dal sito di applicazione (10% vs 1,29%), riduzione del tempo di posizionamento del balloon e riduzione delle perdite ematiche e di conseguenze del ricorso ad ulteriori procedure invasive.

Conclusioni

Dall'analisi della letteratura e dei nostri dati emerge la necessità di condurre ulteriori studi randomizzati con più ampi campioni di pazienti al fine di valutare, e successivamente validare clinicamente, questa tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia post partum. È verosimile che fattori di rischio quali la durata del travaglio prolungata, il ricorso a tecniche di PMA e l'esecuzione di un parto operativo possano ridurre l'efficacia della procedura.

Introduzione

1. Emorragia post partum

1.1 Definizione

Esistono molteplici definizioni di EPP che si basano principalmente sulla stima del volume della perdita ematica e sulle modificazioni dello stato emodinamico della paziente.

L'OMS definisce emorragia post-partum primaria una perdita di sangue oltre i 500 ml nelle prime 24 ore dopo il parto vaginale e oltre i 1.000 ml dopo taglio cesareo (1).

L'emorragia post partum secondaria si riferisce ai casi insorti tra 24 ore e 12 settimane dopo il parto (2,3,4).

L'emorragia post-partum può essere suddivisa, ulteriormente, in relazione alla quantità della perdita ematica stimata (2,3,5) in:

- EPP minore quando la perdita è compresa tra 500 e 1.000 ml;
- EPP maggiore quando la perdita è >1.000 ml.

La EPP maggiore, a sua volta, è distinta in due condizioni che comportano un'allerta e una prognosi diversificata:

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

- EPP massiva quando sono applicati uno o più dei seguenti criteri:

1. perdite oltre i 1500 ml;
2. segni clinici di shock;
3. trasfusione di 4 o più unità di sangue;
4. emoglobina < 4 g/dl.

La definizione di EPP è stata revisionata dall'American College of Obstetrics and Gynecology nel 2017, pertanto la definizione più attuale è: la perdita di sangue cumulativa superiore a 1000 ml con segni e sintomi di ipovolemia entro 24 ore dall'espletamento del parto, indipendentemente dalla sua modalità (6).

1.2 Epidemiologia

La EPP è la forma più comune di emorragia ostetrica ed è una delle principali cause di mortalità e grave morbosità materna nel mondo (2).

La EPP primaria complica circa il 5-15% delle gravidanze (3,7) ed è globalmente responsabile del 25% di tutte le morti materne (4). Nonostante la maggior parte delle morti materne da EPP avvenga nei paesi a basso reddito, in alcuni paesi ad alte risorse economiche è stata rilevata una tendenza all'aumento del fenomeno.

L'International EPP Collaborative Group che include Australia, Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Francia e Belgio ha osservato una tendenza in aumento di EPP in Canada, Australia, Stati Uniti e Scozia dove la mortalità materna da emorragia si è tuttavia mantenuta stabile (8).

Il sistema di sorveglianza della mortalità materna ISS-regioni ha permesso di stimare la proporzione di morti materne da emorragia ostetrica in 8 regioni che coprono il 73% dei nati in Italia. Mediante il linkage retrospettivo tra certificati di morte e le schede di dimissione ospedaliera, realizzato per gli anni 2006-2012, l'emorragia ostetrica è risultata responsabile del 43% delle morti materne, una prevalenza in eccesso rispetto all'atteso, indicativa di scarsa appropriatezza assistenziale.

Negli anni 2013-2015 il sistema di sorveglianza attiva, basato sulla segnalazione dei casi incidenti di morte materna nelle stesse 8 regioni, ha permesso di attribuire all'emorragia ostetrica il 28% delle morti materne. Nonostante i due sistemi di rilevazione differiscano nel metodo e il numero di morti materne segnalate attivamente tra il 2013 e 2015 sia contenuto (N=63), il consistente decremento dei casi di morte materna attribuibili a EPP induce a ritenere che le tante iniziative volte a prevenire le morti da EPP realizzate nel Paese abbiano iniziato a migliorare la pratica assistenziale di questa emergenza ostetrica riducendo gli esiti fatali attribuibili (9).

1.3 Fattori di rischio

Tutte le condizioni che rappresentano fattori di rischio per la EPP devono essere prese in esame e valutate durante l'assistenza prenatale insieme alla paziente, per facilitare la scelta di un centro nascita di livello appropriato.

L'attenta valutazione anamnestica per identificare le donne a maggior rischio di sanguinamento eccessivo deve sempre essere effettuata anche presso i presidi ospedalieri (9).

È possibile individuare tra i principali fattori di rischio predisponenti a EPP i seguenti: razza asiatica, storia di precedenti emorragie post-partum di qualsiasi eziologia in una precedente gravidanza, diabete mellito preesistente o gestazionale, disturbi placentari (compresi placenta ritenuta, placenta previa, vasa previa e distacco placentare, ma esclusa la placentazione anomala), la durata del 3° stadio del travaglio e i traumi del tratto genitale (lacerazioni o ematomi) subiti durante il

parto. Altre variabili ritenute probabilmente associate ad emorragia atonica post-partum includono: etnia ispanica, nulliparità, malattie ipertensive della gravidanza, gestazione multipla, corioamnionite, rottura uterina, esposizione iatrogena all'ossitocina, induzione del travaglio e parto vaginale operativo (11-13).

Tuttavia, molti dei casi di EPP avvengono in donne senza fattori di rischio.

La tabella che segue definisce, più nello specifico, i fattori di rischio per EPP in relazione all'eziologia della stessa.

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

Tabella 1: Fattori di rischio per EPP.

1.4 Eziologia

Le cause di EPP possono essere molteplici; tuttavia, nella pratica clinica vengono riassunte sinteticamente attraverso la formula delle "4T" (2,5,14):

- *Tono* (14)

L'atonìa uterina è la principale causa riconosciuta di emorragia post partum.

Essa è causata dall' ipocontrattilità disfunzionale del miometrio immediatamente dopo il parto e può svilupparsi con maggiore incidenza in donne con leiomiomi, gestazioni multiple, polidramnios e in caso di macrosomia fetale, definita come un peso di 4.000 gr o superiore.

Le potenziali cause farmacologiche di atonia uterina includono l'utilizzo di solfato di magnesio (utilizzato per la neuroprotezione in pazienti con pre-eclampsia con caratteristiche gravi, in pazienti con eclampsia o in feti prematuri) e Nifedipine (utilizzate per l'ipertensione in gravidanza).

Corioamniosite, distacco placentare, e una placenta che impianti nel segmento uterino inferiore possono causare atonia uterina e conseguente emorragia post-partum.

Per prevenire l'emorragia post partum in donne a rischio di atonia uterina è richiesta sorveglianza continua durante le prime due ore post partum.

• *Tessuto*

Le anomalie placentari possono predisporre una paziente al rischio aumentato di emorragia post partum. Questi fattori includono frammenti placentari ritenuti o i casi di placenta previa ed accreta.

In caso di placenta previa, la placenta è attaccata alla parete uterina coprendo parzialmente o completamente l'ostio cervicale interno.

Gli accretismi placentari, invece, prevedono delle condizioni in cui la placenta è patologicamente adesa all'utero (MAP: morbidity adherent placenta per gli anglosassoni) per difetto della decidua basale con conseguente invasione del miometrio da parte dei villi coriali.

La placenta accreta è classificata in relazione alla profondità di invasione miometriale (15) in:

- Placenta Increta nel caso in cui i villi coriali invadano a tutto spessore il miometrio.
- Placenta Percreta qualora si verifica l'invasione di tutto il miometrio fino alla sierosa, e talvolta l'interessamento degli organi vicini quali la vescica.

Classificazione	Profondità di invasione
Placenta Accreta	I villi sono adesi al miometrio ma non invadono il muscolo
Placenta Increta	I villi invadono parzialmente il miometrio
Placenta Percreta	I villi invadono tutto il miometrio ed oltrepassano la sierosa

Tabella 2: Classificazione della PA sec. l'ACOG.

Quindi la placenta percreta è il tipo più invasivo in quanto caratterizzata dall'invasione placentare attraverso la parete uterina fino all'invasione, potenzialmente degli altri organi circostanti (16).

La placenta accreta si pone oggi come importante causa di emorragia primaria (nelle prime 24 ore dal parto), probabilmente a seguito dell'aumento della frequenza di tagli cesarei e dell'aumento dell'età delle donne al parto.

Oggi la ritenzione di membrane o cotiledoni placentari è evitata dal sistematico attento esame placenta e dal ricorso allo scovolo o alla revisione della cavità uterina con possibile ausilio ecografico.

• *Trauma*

Le emorragie post-partum correlate a traumi possono essere causate da:

- lacerazioni delle pareti vaginali e/o del collo dell'utero;
- incisioni chirurgiche;
- inversione uterina;
- rottura uterina;
- sanguinamenti extra-vaginali.

La maggior parte dei traumi si verifica durante il parto strumentale o operativo (in cui si è ricorso all'utilizzo di forcipe o ventosa) (17). Altri fattori di rischio sono esposti nella tabella sottostante:

Tipo di trauma	Fattori di rischio
Lacerazione di cervice, vagina o perineo	<ul style="list-style-type: none"> • Parto precipitoso • Parto operativo
Estensioni, lacerazioni durante il taglio cesareo	<ul style="list-style-type: none"> • Malposizioni fetali • Parte presentata impegnata
Rottura d'utero	<ul style="list-style-type: none"> • Pregressa chirurgia uterina
Inversione uterina	<ul style="list-style-type: none"> • Alta parità (>5) • Trazione eccessiva del funicolo

Tabella 3: Correlazione tra tipi di trauma che si possono verificare durante il parto e relativi fattori di rischio.

Esaminando le lesioni perineali, invece, queste possono essere classificate in (18):

1. lacerazioni di I grado: si ha soltanto il coinvolgimento di cute e tessuto perineale sottocutaneo e dell'epitelio vaginale;
2. lacerazioni di II grado: si ha una lesione del perineo con interessamento dei muscoli perineali. Lo sfintere anale rimane intatto;
3. lacerazioni di III grado: si ha interessamento dello sfintere anale;
4. lacerazioni di IV grado: si ha il coinvolgimento delle strutture perineali, dello sfintere anale esterno, di quello interno e della mucosa del retto.

Altra possibile causa di EPP, da sospettare soprattutto qualora la paziente sottoposta a taglio cesareo non rispondesse a terapia con uterotonici è la rottura uterina.

Si definisce rottura uterina una perdita di continuità che riguarda tutti gli strati dell'utero, dalla mucosa alla sierosa.

Anche l'inversione uterina può essere annoverata tra le cause traumatiche di EPP.

Si verifica un'inversione uterina quando il fondo dell'utero collassa all'interno della cavità endometriale con eventuale estroflessione, parziale o totale, attraverso la cervice uterina.

È un fenomeno che si verifica con bassa frequenza ma che è molto importante da riconoscere tempestivamente, in quanto causa un'emorragia acuta che può esitare, nei casi più gravi, in shock e morte materna. L'inversione uterina è pertanto annoverabile tra le emergenze ostetriche.

Le lesioni di continuità delle strutture cervico-vagino-vulvari possono, pertanto, se misconosciute, determinare severe emorragie.

- *Trombina*

Le coagulopatie possono essere un'altra causa di emorragia postpartum e possono essere ereditate o acquisite.

La malattia di Von Willebrand è una delle coagulopatie ereditarie più comuni.

Tra le coagulopatie acquisite riscontriamo la sindrome HELLP (emolisi, enzimi epatici elevati e piastrine basse) e la coagulopatia intravascolare disseminata (DIC).

Dunque, le alterazioni dell'equilibrio emostatico che si verificano in gravidanza debbono essere sempre considerate: con l'eccezione del fattore XI, tutti gli altri fattori della coagulazione, e in particolare il fibrinogeno sono spesso aumentati in gravidanza (19).

Un'attenzione particolare deve anche essere posta alla valutazione dell'anemia e alla sua prevenzione: l'anemia, infatti, oltre a costituire un fattore di rischio per l'insorgenza di EPP (soprattutto se di grado grave), può avere conseguenze negative anche sugli esiti del sanguinamento, che risultano peggiori in una paziente con una importante anemia di base rispetto a una paziente con valori di emoglobina preparto nella norma.

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

1.5 Fisiopatologia

L'utero è un organo muscolare cavo la cui parete è costituita dalla successione di tre tonache:

- strato più interno (la tonaca mucosa o endometrio);
- strato muscolare o miometrio;
- rivestimento peritoneale detto anche perimetrio.

Il miometrio è uno spesso strato muscolare contenente la maggior parte dei vasi sanguigni e nervi che riforniscono l'utero.

La contrazione miometriale è la principale forza motrice sia per il distacco della placenta durante il secondamento che per l'emostasi, che si verifica attraverso la costrizione dei vasi sanguigni presenti nello spessore del miometrio. Questo meccanismo di salvataggio del sangue è noto come *physiological sutures* o *living ligatures* (20).

L'emostasi meccanica per contrazione uterina (durata 15-20 minuti) viene sostituita gradualmente dall'emostasi definitiva per coagulazione. Qualora il processo emostatico non si verificasse, possono esservi manifestazioni emorragiche gravissime, anche mortali.

Nei Paesi industrializzati, oltre l'80% delle EPP sono correlate all'atonia uterina nel terzo stadio del parto, ossia il periodo che inizia subito dopo l'espulsione del feto e termina con il secondamento, ovvero l'espulsione degli annessi fetali (placenta, cordone ombelicale, annessi amniocoriali).

L'atonia porta ad un fallimento dei meccanismi omeostatici e di conseguenza ad emorragia.

Per comprendere la fisiopatologia della EPP, è necessario rivedere brevemente i fenomeni che avvengono proprio nel terzo stadio del parto.

Il distacco placentare è accompagnato da una perdita ematica che varia in relazione al tempo impiegato dalla placenta a separarsi dalla parete uterina e all'efficacia della contrazione del muscolo uterino nell'immediato post-partum.

Il secondamento può essere:

- spontaneo: se viene in modo autonomo o al massimo mediante l'intervento di manovre esterne per agevolarlo;
- manuale: se viene espletato mediante intervento chirurgico o strumentale.

Il secondamento spontaneo deve verificarsi entro massimo un'ora; in caso contrario il ginecologo interviene.

Il secondamento si svolge in tre tempi:

1. distacco della placenta dalla sua sede di inserzione e caduta nel segmento uterino inferiore; questa prima fase avviene grazie alle contrazioni uterine e alla retrazione dell'utero stesso.

La placenta, essendo priva di tessuto elastico, non può seguire la superficie uterina che si riduce progressivamente e pertanto comincia a staccarsi. Il distacco avviene a livello della decidua ed è accompagnato da una perdita di sangue. Avvenuto il

distacco, la placenta cade nel segmento uterino inferiore che per la sua sottigliezza e distensibilità si espande facilmente;

2. passaggio della placenta dal segmento uterino inferiore alla vagina. Questa transizione avviene sia per gravità che per azione delle contrazioni uterine. Contemporaneamente al passaggio in vagina della placenta, si ha il distacco delle membrane amniocoriali per trazione;

3. espulsione all'esterno della placenta, delle membrane e del moncone placentare del funicolo. Il terzo tempo avviene per azione degli sforzi espulsivi della donna che vengono innescati, per via riflessa, dalla presenza della placenta in vagina.

Una volta terminata l'espulsione di placenta e membrane amniocoriali annesse, la cavità uterina diventa virtuale per effetto della contrazione e della retrazione delle sue pareti: l'utero assume quindi una forma globosa (globo di sicurezza) e la sua consistenza diventa duro-lignea.

La gestione attiva del terzo stadio del travaglio correla con una riduzione di due volte del rischio di EPP e una minor necessità di trasfusioni di sangue (20).

1.6 Clinica

Le donne con EPP presentano manifestazioni cliniche, dovute all'instabilità emodinamica che si crea come conseguenza dell'emorragia, che possono essere più o meno gravi in relazione all'instaurarsi di meccanismi di compenso e all'entità della perdita ematica come mostrato dalla tabella sottostante:

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

Tabella 4: Principali riscontri clinici in caso di EPP in base all'entità della perdita ematica (Leduc 2009).

Nella fase iniziale dell'EPP o in caso di limitate perdite ematiche, clinicamente la donna si presenterà con: cardiopalmo, tachicardia (FC > 100 bpm), debolezza generale, sudorazione profusa e vertigini.

Se l'EPP non viene trattata e le perdite ematiche continuano ad aumentare, la pressione del sangue inizierà a scendere significativamente (ipotensione) e, come tentativo di compensazione, il battito cardiaco e la frequenza respiratoria continueranno ad aumentare; compaiono così segni e sintomi legati all'ipoperfusione d'organo come i primi segni di alterazione dello stato mentale (sonnolenza, letargia fino al coma) a causa della riduzione del sangue circolante e della ridotta pressione, oliguria e conseguente anuria da ipoperfusione renale, collasso fino ad un quadro estremamente grave di shock ipovolemico.

L'Indice di Shock (IS) (20) è un parametro utilizzato nella pratica clinica per valutare lo shock ipovolemico, e corrisponde al rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica (FC/PAS).

Nella popolazione generale l'IS presenta un range di normalità compreso tra 0,5 e 0,7 (22).

L'Indice di Shock Ostetrico (ISO) (21) è un indicatore di instabilità emodinamica utile in caso di EPP maggiore, specie se persistente. Un ISO >1 viene considerato un indicatore di gravità clinica e un predittore della necessità di trasfondere la paziente, a patto che la donna abbia una risposta fisiologica all'ipovolemia.

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

Nel Regno Unito la Confidential Enquiry into Maternal Death ha raccomandato nel report triennale del 2007 (Lewis 2007) l'adozione del sistema di monitoraggio denominato Modified Early Obstetrics Warning System (MEOWS) (23). Il successivo report del 2011 ha descritto il MEOWS come potenzialmente in grado di migliorare, grazie al riconoscimento precoce, gli esiti per le condizioni di emergenza ostetrica quali la sepsi e l'emorragia. Tale sistema, pur rappresentando una strategia promettente, è attualmente ancora in fase di perfezionamento e validazione, ma i dati disponibili sembrano sostenere la loro utilità nell'identificare precocemente le pazienti a rischio di criticità. L'utilizzo su ampia scala nella pratica clinica di tali strumenti non è ancora diffuso.

1.7 Complicanze

Le principali complicanze che possono insorgere nelle donne con EPP comprendono:

- Shock ipovolemico (24)

Lo shock ipovolemico è un collasso circolatorio conseguente ad un inadeguato volume di sangue intravascolare. Questa condizione porta ad un collasso emodinamico e metabolico e al fallimento del sistema circolatorio che non riesce a mantenere un'adeguata perfusione degli organi vitali che si traduce in una

diminuzione dell'ossigenazione dei tessuti e un ridotto apporto di nutrienti. Naturalmente, esiste una relazione tra la quantità di perdita di ematica e lo shock ipovolemico.

L'ipovolemia assoluta è correlata alla perdita di volume totale in presenza di sanguinamento acuto; è dovuto non solo alla perdita di sangue acuta che è responsabile dello shock, ma anche alla redistribuzione dei fluidi corporei (inclusi sangue e plasma) che predispone il paziente ad essere ipovolemico.

- Anemia post partum

L'anemia è una condizione in cui il numero di globuli rossi non è sufficiente a trasportare abbastanza ossigeno tale da soddisfare i bisogni dei diversi tessuti e organi del corpo.

Viene diagnosticata un'anemia post partum quando si registra un valore di Hb (emoglobina) <10 g/dl tra le 24-48 ore dopo il parto e Hb < 11 g/dl 1 settimana dopo il parto o Hb <12 g/dl 8 settimane dopo il parto.

La prevalenza di anemia post-parto 48 ore dopo il parto nei Paesi europei è di circa il 50%.

- Complicanze renali, epatiche, cardiache e cerebrali da ipoperfusione.

L'ipoperfusione a livello tissutale e cellulare può determinare diverse condizioni, tra cui: insufficienza renale, danno cerebrale, ischemia intestinale, insufficienza epatica, disordini metabolici, coagulazione intravascolare disseminata (DIC o CID), sindrome di risposta infiammatoria sistemica (SIRS), insufficienza cardiaca e morte.

1.8 Prevenzione

Durante la gravidanza devono essere prese in esame e valutate, insieme alla paziente, tutte le condizioni che rappresentano potenziali fattori di rischio e/o predittivi per l'EPP. Occorre tuttavia ricordare che molti casi di EPP avvengono in donne che non presentano alcun fattore di rischio.

L'attenta valutazione anamnestica, per identificare le donne a maggior rischio di sanguinamento eccessivo, deve essere effettuata di routine non solo durante l'assistenza in gravidanza, ma anche al momento del ricovero per travaglio di parto, per facilitare il ricorso tempestivo alle eventuali terapie mediche e chirurgiche e l'organizzazione dell'assistenza in caso di emergenza.

In caso di fattori associati in maniera significativa a maggior rischio di sviluppo di EPP o difficile trattamento/ risoluzione dell'EPP come: la precedente EPP, la placenta previa, la sospetta placentazione anomala invasiva, la pre-eclampsia grave, coagulopatie e anemia in gravidanza occorre considerare sempre la possibilità di indirizzare le donne a strutture sanitarie di livello appropriato per attuare misure preventive atte ad evitare una EPP o per la gestione dell'eventuale emergenza (9).

Studi in letteratura dimostrano le possibilità di individuare (9):

- fattori di rischio identificabili durante la gravidanza: una precedente EPP, la gravidanza multipla, la pre-eclampsia, il sospetto di un peso alla nascita >4.000 g, placenta previa, sospetta placentazione anomala invasiva;
- fattori di rischio identificabili durante il travaglio e il parto: mancata progressione del secondo stadio del travaglio, prolungamento del terzo stadio del travaglio, placenta ritenuta, placentazione anomala invasiva, episiotomia e lacerazioni perineali.

La corretta gestione del terzo stadio del travaglio sembra avere un impatto determinante sull'incidenza e sulla gravità dell'EPP.

In ambito specialistico ci sono due approcci, quello attivo in cui si promuove una rapida ed efficace attività contrattile del muscolo uterino, e quello fisiologico che adotta una condotta di attesa fino alla comparsa dei segni di distacco placentare.

Il management attivo del terzo stadio del travaglio di parto prevede le tre seguenti componenti assistenziali (25,26):

- 1) La somministrazione routinaria di farmaci uterotonici.
- 2) Il clampaggio precoce e taglio del cordone ombelicale.
- 3) La trazione controllata del cordone dopo i segni di distacco della placenta.

Il management fisiologico del terzo stadio del travaglio di parto invece:

- Non prevede l'uso routinario di farmaci uterotonici.
- Raccomanda il clampaggio del cordone solo al cessare della pulsazione.
- Raccomanda l'espulsione della placenta grazie al solo contributo della madre (5).

Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che un management attivo del terzo stadio del travaglio di parto sia associato ad una riduzione del 40-50% dell'EPP rispetto ad un management fisiologico.

1.8.1 Prevenzione EPP da atonia uterina (27)

L'atonia uterina è la causa più frequente di EPP, in quanto rappresenta quasi l'80% di tutti i casi.

Essa è definita come l'incapacità dell'utero di contrarsi adeguatamente dopo il secondamento con conseguente perdita di sangue e viene diagnosticata mediante un'attenta valutazione clinica esercitano una delicata pressione sull'addome della donna tale da palpare l'utero e assicurarsi che sia tonico.

Per quanto riguarda la gestione di questa condizione, tutte le linee guida riviste nel presente lavoro, raccomandano l'uso di misure meccaniche e farmacologiche; come gestione iniziale, i medici dovrebbero svuotare la vescica, eseguire il massaggio del fondo uterino e applicare la compressione uterina bimanuale.

Rimuovere i coaguli di sangue dall'utero può essere utile secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) per favorire una maggior

contrattilità uterina e prevenire un eventuale atonia. Poiché non sono stati condotti studi randomizzati controllati per fornire prove sull'efficacia di queste manovre, queste raccomandazioni si basano sul consenso professionale.

Inoltre, la somministrazione di agenti uterotonici, come l'ossitocina, metilprotetina, misoprostolo, 15-metil PGF_{2a}, e carbetocina (SOGC), da soli o in combinazione, è altamente raccomandato per la gestione di atonia uterina.

Queste terapie uterotoniche riducono l'EPP da atonia uterina del 40-50%.

In casi di gestione farmacologica fallita, gli interventi meccanici e chirurgici offrono un tentativo nel trattamento dell'atonia uterina e di prevenzione dell'EPP.

Il tamponamento intrauterino con ballon, compreso il posizionamento del palloncino Bakri, ha dimostrato di avere un tasso di successo complessivo del 85,9% nel trattamento dell'EPP. Questa tecnica si è inoltre dimostrata utile anche a scopo preventivo.

Il tamponamento intrauterino con ballon è stato accettato come un intervento efficace per l'atonia uterina con, peraltro, un basso tasso di complicanze.

1.8.2 Prevenzione EPP da anomalie placentari (28)

Diverse anomalie placentari possono essere causa di EPP, occorre pertanto una precisa diagnosi per evitare l'insorgenza di quest'ultima.

Con la diagnosi di placenta previa, è programmato un taglio cesareo elettivo a 36-37 settimane previo trattamento con solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale e steroidi per la maturità polmonare fetale.

Tuttavia, alcune pazienti con placenta previa presentano complicanze e richiedono un taglio cesareo urgente ad una più precoce epoca gestazionale.

La placenta accreta è una delle complicanze ostetriche più pericolose.

È causata da un'invasione anomala di tutta o parte della placenta nel miometrio, rendendo impossibile la sua separazione dalla parete uterina durante la terza fase del parto e causando sanguinamento massivo; una storia di parto cesareo precedente e la placenta previa sono i fattori di rischio più comuni.

Esistono vari metodi di legatura rapida dei vasi uterini al fine di prevenire l'insorgenza di EPP causata dalla placenta accreta. Tali metodi disponibili in letteratura spesso non sono riproducibili, soprattutto nel caso della variabilità anatomica degli organi pelvici, e non forniscono un'efficacia sufficiente o possono richiedere risorse e costi aggiuntivi. Pertanto, vi è la necessità di un'alternativa che è prontamente disponibile, a buon mercato, e utilizzabile anche da personale medico inesperto.

Secondo gli autori di alcuni studi, l'uso di un catetere Foley come laccio emostatico per limitare l'emorragia durante il taglio cesareo dovuto alla placenta accreta può essere un'alternativa, tuttavia poche pubblicazioni descrivono questo metodo.

Anche la ritenzione di membrane o cotiledoni placentari può favorire lo sviluppo di EPP ma attualmente tali situazioni sono evitate mediante un sistematico attento esame placentare e il ricorso allo scovolo o alla revisione di cavità con possibile ausilio ecografico.

1.8.3 Prevenzione EPP da pre-eclampsia (29)

La pre-eclampsia è una condizione patologica insorgente nella gravidanza diagnosticata con ipertensione (> 20 settimane di gestazione) e almeno un'altra complicanza associata, tra cui proteinuria, disfunzione degli organi materni o disfunzione utero placentare (con conseguente ritardo di crescita intrauterino).

Essa può essere considerata come un fattore di rischio per insorgenza di emorragia post partum, dunque, risulta fondamentale poterla prevenire (oltre alle note altre complicanze che può indurre). Tra le misure preventive vi è l'aspirina a basso dosaggio (150 mg), che si rivela efficace se somministrata sin dalle prime settimane di gestazione.

1.8.4 Prevenzione EPP da anemia preparto e coagulopatie (9,30)

Le coagulopatie possono predisporre le donne affette ad un rischio aumentato di EPP.

Prima del parto è fondamentale prescrivere alla paziente i test di laboratorio quali: l'esame emocromocitometrico completo, il tempo di protrombina (PT), il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) e il fibrinogeno, al fine di valutare la competenza emostatica e il rischio di una eventuale EPP grave.

Tali esami vengono eseguiti anche nel post partum per documentare un'eventuale EPP in atto dovuta ad una coagulopatia acuta, infatti, se i livelli di fibrinogeno diminuiscono al di sotto di 1 o 2 g/L, si raccomanda la somministrazione di crioprecipitato o concentrato di fibrinogeno.

La somministrazione precoce di plasma fresco congelato o altri prodotti del sangue è anche suggerita da RCOG e SOGC nel contesto di coagulopatia acuta e EPP maggiore persistente in atto con test dell'emostasi (APTT, fibrinogeno, TEG/ROTEM) alterati. Si raccomanda l'infusione di plasma fresco congelato (15-20 ml/kg), con l'obiettivo di mantenere il tempo di protrombina (PT) ratio e il tempo di tromboplastina attivata (APTT) ratio a meno dell'1,5 della norma cercando di normalizzare il prima possibile l'emostasi.

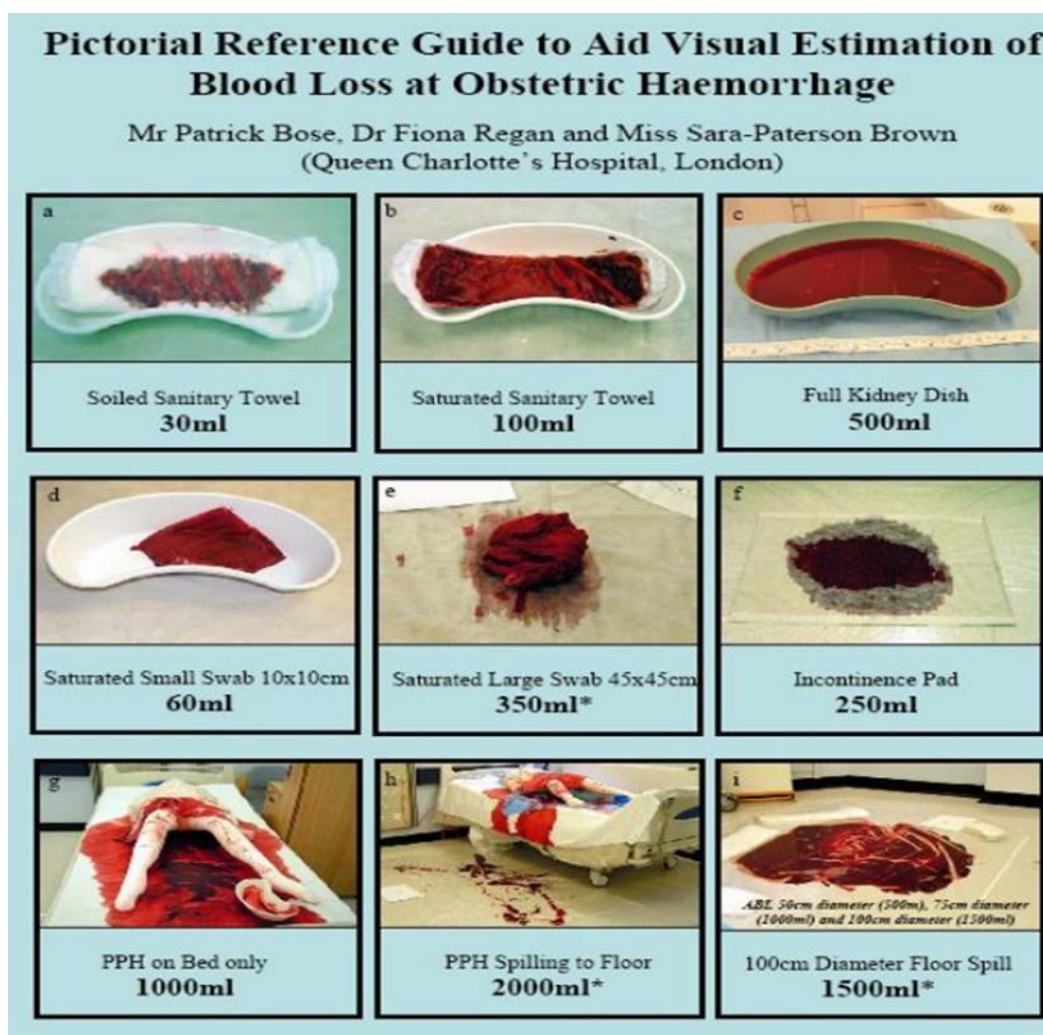
Anche un attento monitoraggio della anemia materna durante la gravidanza e nel periodo prossimo al parto ed una correzione della stessa può risultare essere una misura preventiva da attuare per evitare l'EPP.

1.9 Diagnosi

La stima visuale della perdita ematica è uno dei principali criteri adottati per la diagnosi di gravità dell'emorragia ostetrica; tuttavia, la sua rilevazione spannometrica è spesso associata a una sottostima (31).

Nonostante uno studio controllato randomizzato (RCT), multicentrico, realizzato in 13 paesi europei, non abbia evidenziato l'efficacia delle sole sacche graduate nel ridurre l'incidenza di EPP grave, queste rimangono, insieme alla pesa dei teli e al ricorso a simulazioni e ausili visivi per la valutazione dell'entità della perdita ematica, presidi utili nella pratica clinica (32).

Figura 1: Stima della perdita ematica effettiva in caso di emergenza emorragica (Adattata RCOG 2006. BJOG). Poster visuale diffuso dal Royal College of Obstetricians & Gynaecologists britannico.



Considerata la difficoltà nella rilevazione accurata della perdita ematica e la sua ricaduta sulla complessità delle decisioni relative all' appropriata gestione dell'emergenza da EPP, è importante rilevare come anche i segni clinici e i sintomi

di ipovolemia devono entrare a far parte della valutazione della gravità del quadro emorragico.

I professionisti sanitari devono, tuttavia, essere consapevoli che l'aumento fisiologico del volume sanguigno circolante in gravidanza comporta una minore sensibilità dei segni di shock ipovolemico. In gravidanza occorre, infatti, una perdita di oltre 1.000 ml per alterare il valore del polso e della pressione arteriosa (PA). Tachicardia, tachipnea e una considerevole diminuzione della PA sono infatti compatibili con una perdita ematica pari a 1.000- 1.500 ml.

In aggiunta ai metodi di rilevazione già descritti, la valutazione della compromissione del quadro emodinamico della donna, in base ai parametri di riferimento può facilitare una stima appropriata della perdita ematica (9).

1.10 Gestione

È necessario intervenire nella 'Golden Hour', per massimizzare la probabilità di sopravvivenza della paziente: un algoritmo di azione immediata è stato suggerito dalla International Confederation of Midwives (ICM) e dalla FIGO.

Si tratta dell'H.A.E.M.O.S.T.A.S.I. S (88).

Help: chiedere aiuto, organizzare il lavoro;

Assess: valutare i parametri vitali, l'entità del sanguinamento e reperire 2 accessi venosi;

Establish: stabilire l'eziologia del sanguinamento e il trattamento più appropriato (somministrare uterotonic), sangue ed emoderivati;

Massage: massaggio uterino;

Oxytocina: procedere all'infusione di ossitocina;

Shift: trasferire la paziente in sala operatoria, escludere traumi o ritenzione di materiale, procedere con compressione bimanuale dell'utero;

Tamponade balloon;

Apply: suture compressive (B-Lynch);

S devascularizzazione pelvica (arterie uterine);

Intervento radiologico (embolizzazione arterie uterine);

Surgery: intervento di isterectomia totale o subtotale.

1.11 Trattamento

La gestione dell'emorragia del post partum richiede un approccio multidisciplinare (33) per arrivare a ristabilire le condizioni emodinamiche della donna e, contemporaneamente, identificare e trattare le cause dell'emorragia (34).

Fatta la diagnosi di EPP, è fondamentale che la gestione dell'urgenza emorragica sia caratterizzata da un piano d'azione noto e compreso dal personale dell'unità operativa ostetrica, da una buona comunicazione tra gli operatori e da una chiara suddivisione dei ruoli: va evitato qualsiasi dispendio di energia e di tempo in una situazione dove la tempestività è essenziale per un esito positivo. A tale scopo ogni centro dovrebbe essere dotato di un protocollo di intervento che tenga conto delle risorse e dell'organizzazione locale.

Il piano dovrebbe essere supplementato da diversi metodi ausiliari o alternativi, che potrebbero risultare superiori in certe situazioni e dovrebbero svilupparsi parallelamente in tre direzioni (35):

- 1) interventi per il mantenimento delle funzioni vitali;
- 2) diagnosi differenziale tra le possibili cause dell'emorragia;
- 3) trattamento iniziale delle più comuni cause di EPP.

1.11.1 Inquadramento della paziente e gestione iniziale (36)

L'operatore presente al manifestarsi dell'emorragia, in genere l'ostetrica, deve chiamare prontamente il ginecologo e allertare l'equipe di anestesia e rianimazione, il laboratorio e il centro trasfusionale.

Posto davanti ad un sanguinamento eccessivo, il medico deve tentare di determinare immediatamente la causa dell'emorragia e simultaneamente procedere con le misure rianimatorie e gli esami più appropriati. L'attenzione deve essere diretta agli "ABC" posizionando 2 accessi venosi (16 o 14G), somministrando ossigeno e monitorando i parametri vitali: pressione arteriosa, polso, respiro, saturazione di ossigeno e diuresi (catetere urinario, meglio se collegato all'urinometro). Deve essere fatto un prelievo di sangue per un emocromo completo, coagulazione, gruppo ABO e prove crociate. Si consiglia di tenere un campione in una provetta a tappo rosso per l'osservazione. La mancata formazione del coagulo entro sette/dieci minuti è indicativa di un difetto della coagulazione.

1.11.2 Misure di mantenimento della volemia

Nella gestione iniziale della EPP è, inizialmente, necessario garantire il mantenimento della volemia mediante la somministrazione di (37):

- Cristalloidi: Ringer lattato (prima scelta) o soluzione fisiologica somministrati in rapporto 3:1 rispetto al volume di sangue perso.
- Colloidi: gelatine (Emagel, Gelpex), amido idrossietilico o HES (Voluven), suppiendo alla perdita ematica in rapporto 1:1(38).

- Sangue ed emoderivati: da preferire sangue intero fresco. Storicamente si trasfondeva, in caso di anemia acuta, per valori di emoglobina (Hb) ≤ 10 mg/dl, attualmente si tende a decidere valutando il rapporto rischi/benefici: la trasfusione sicura non esiste ed è gravata da un rischio generico di 9 casi di eventi avversi su 100.000 trasfusioni, non soltanto dovuto a trasmissione di infezioni virali.

Si calcola che in caso di Hb < 7 g/dl i benefici superano i rischi, mentre con Hb > 9 g/dl i rischi sono forse maggiori dei benefici, per valori intermedi vanno valutati ulteriori fattori come la possibile reversibilità dell'anemia, la presenza di sintomatologia e fattori addizionali che possono compromettere il trasporto di ossigeno.

Le Linee Guida Nazionali raccomandano di trasfondere per concentrazioni di Hb < 7 g/l (“Buon Uso del Farmaco Sangue”) (38).

1.11.3 Terapia mirata per eziologia

Dopo aver stabilizzato emodinamicamente la paziente è necessaria l'esplorazione dell'utero e del canale del parto che dovrebbe permettere di identificare l'origine dell'emorragia e iniziare una terapia mirata.

Le cause specifiche rientreranno in una delle quattro categorie già descritte come le quattro “T”: Tono, Tessuto, Trauma, Trombina.

TONO

L'atonía uterina rappresenta la causa più frequentemente identificata e può essere affrontata immediatamente mediante il massaggio o compressione uterina assieme alla pronta somministrazione di agenti uterotonici.

Una delle procedure fondamentali nella prevenzione e/o trattamento della EPP da atonia uterina consiste nella gestione attiva del secondamento vale a dire garantire la promozione rapida ed efficace di un'attività contrattile uterina con retrazione del muscolo uterino stesso, dopo l'espulsione del feto e della placenta riducendo quindi la perdita di sangue.

È una procedura preventiva, moderatamente invasiva, e modifica minimamente la progressione “naturale” o fisiologica dell'evento nascita.

Le manovre suggerite per realizzare una assistenza attiva del terzo stadio prevedono (40):

- massaggio uterino;
- trazione controllata del cordone ombelicale;
- utilizzo di farmaci uterotonici.

Il trattamento dell'atonía uterina richiede in via generale la somministrazione di uterotonici terapeutici anche nel caso fossero stati somministrati in profilassi durante il terzo stadio del travaglio.

In linea generale, procedendo dalla profilassi alla terapia si aumenta la dose di ossitocina (i.e. 10 UI/ora in soluzione isotonica) e, qualora dopo 20 minuti non si riscontrino alcun effetto, si passa a un uterotonico di seconda linea in base alla situazione clinica della paziente.

Si raccomanda di massaggiare il fondo dell'utero mediante movimenti manuali ripetuti di pressione, sfregamento e spremitura. Non esiste una descrizione univoca della tecnica; la più diffusa prevede una mano posizionata sull'addome che massaggia il fondo dell'utero verso il segmento inferiore e l'altra applicata a coppa contro la parte inferiore dell'utero per supportarlo (9) (Figura 2).

Il massaggio va eseguito per il tempo necessario a raggiungere l'obiettivo della contrazione uterina o della riduzione del sanguinamento dal momento che la manovra può risultare molto dolorosa per la donna. È opportuno favorire l'espulsione di coaguli uterini.

Valutare sempre l'opportunità di ricorrere alla compressione bimanuale (Figura 3) per ridurre la perdita ematica stimolando la contrattilità uterina.



Figura 2: Massaggio uterino.

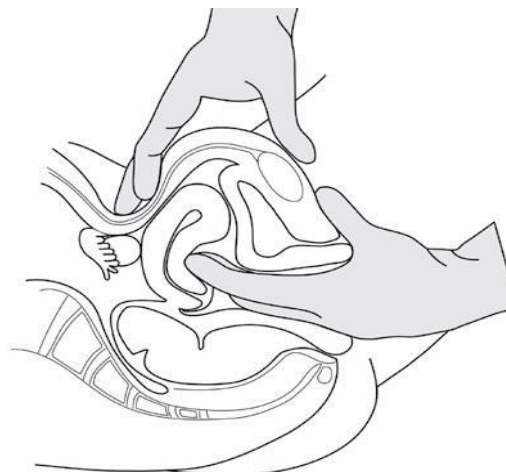


Figura 3: Compressione bimanuale.

Gli uterotonici sono farmaci capaci di provocare la contrazione della muscolatura uterina. Vengono impiegati l'ossitocina, gli alcaloidi della segale cornuta come ergonovina e metilergonovina e le prostaglandine. Tali farmaci provocano contrazioni uterine con dolore di entità variabile, proporzionale all'intensità delle contrazioni sviluppate.

• *Ossitocina*: (Ossitocina biologici Italia 5 UI, Syntocinon 5 UI).

È un ormone sintetico analogo a quello naturale prodotto dall'ipofisi; stimola il miometrio del segmento uterino superiore a contrarsi ritmicamente, facendo costringere le arterie spirali. A piccole dosi aumenta la frequenza ed il tono delle contrazioni, ma a dosi elevate può causare tetania. La sua azione è quasi immediata e dura circa un'ora.

Può essere fatta una somministrazione intramuscolo (im) o endovena (ev) di tale farmaco.

- Per via intramuscolare si possono somministrare 5-10 UI.
- Per quel che riguarda l'infusione endovena esistono diversi schemi terapeutici, ma non esistono evidenze scientifiche sulla superiorità di uno schema rispetto ad un altro. Le diluizioni consigliate vanno da 10 a 40 UI per litro di soluzione fisiologica o di Ringer lattato (39,40,41).

Il dosaggio (UI ossitocina/unità di tempo) ottimale per ottenere un'adeguata contrazione miometriale appare estremamente soggettivo. Elevati dosaggi possono essere somministrati per brevi periodi di tempo.

Le Linee Guida (40) consigliano di non superare una dose totale di 30-40 UI. In caso di mancato controllo dell'emorragia entro 15-30 minuti vanno intraprese altre terapie.

L'ossitocina non diluita va iniettata ev. in infusione lenta per evitare di causare un'ipotensione, pochi sono gli effetti collaterali, a parte occasionali nausea e vomito; a dosi elevate, può avere un effetto antidiuretico e può dare saturazione dei recettori con conseguente atonia secondaria.

Viene consigliato di non usare soluzioni glucosate per diluire l'ossitocina in quanto ipotoniche. Queste potrebbero favorire un'intossicazione d'acqua con iponatriemia.

• *Metilergometrina*: (Methergin 0,2 mg fl 1 ml ev o im, Metilergometrina Maleato Biologici It 0,2 mg/ml fl 1 ml).

Si tratta di un derivato ergotonico che fa contrarre la muscolatura liscia producendo contrazioni tetaniche dei segmenti uterini superiore e inferiore dell'utero entro 5 minuti dall'iniezione muscolare, ha una durata d'azione di 4-6 ore; agisce sui recettori alfa-adrenergici del miometrio.

Anche per questo farmaco sono in uso diversi schemi terapeutici:

- iniezione im al dosaggio di 0,25 mg, da ripetere ogni 5 minuti fino ad un massimo di 1,25 mg totali. Può essere somministrata anche direttamente nel miometrio o ev in bolo da 0,125 mg (41) oppure 0,2 mg im ogni 2-4 ore, proposto anche iniettato direttamente nel miometrio.

La metilergometrina può provocare ipertensione, per cui non va somministrata in pazienti ipertese o con preeclampsia, con fenomeno di Raynaud, o con sclerodermia; altri effetti collaterali minori sono rappresentati dalla nausea e dal vomito; non va somministrata in associazione con macrolidi.

È controindicata peraltro nelle significative flebopatie varicose degli arti inferiori.

Non disponendo di prove che permettano di raccomandare un intervento farmacologico di seconda linea come più efficace rispetto agli altri, si raccomanda di scegliere il trattamento in base alle condizioni cliniche della paziente, all'expertise del professionista, alla disponibilità dei farmaci e alle loro controindicazioni.

RACCOMANDAZIONI
<p>In presenza di EPP si raccomanda come trattamento farmacologico di prima linea:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ossitocina 5 UI in bolo endovenoso lento (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare) <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> – ergometrina (2 fiale 0,2 mg per via intramuscolare) <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> – combinazione di ossitocina 5 UI per via endovenosa (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare) ed ergometrina (2 fiale 0,2 mg intramuscolare) da associare a una terapia di mantenimento con ossitocina per infusione (10 UI in soluzione isotonica per 2 ore). <p><i>raccomandazione forte, prove di qualità molto bassa</i></p>
<p>In presenza di EPP, si raccomanda di associare al trattamento farmacologico il massaggio del fondo dell'utero fino alla sua contrazione o alla riduzione del sanguinamento avvertendo la donna che la manovra può essere dolorosa.</p> <p><i>raccomandazione forte, prove di qualità bassa</i></p>
<p>Si raccomanda di valutare come trattamento farmacologico di seconda linea, in presenza di EPP non responsiva al trattamento di prima linea:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ergometrina (2 fiale 0,2 mg intramuscolare) <p>e/o</p> <ul style="list-style-type: none"> – sulprostone (1 fiala 0,50 mg per via endovenosa in 250 cc; da 0,1 a 0,4 mg/h fino a un max di 1,5 mg nelle 24 ore). <p><i>raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa</i></p>

Figura 4: Raccomandazioni trattamento farmacologico di prima e seconda linea con uterotonici.

- *Analoghi delle prostaglandine*

Le prostaglandine rappresentano il farmaco uterotonico ad azione più rapida sul miometrio.

Tutte le prostaglandine disponibili sono state usate con successo nel trattamento dell'atonia uterina; gli analoghi delle prostaglandine sembrano avere meno effetti secondari delle prostaglandine naturali (PGF2alfa e PGE2).

- Analoghi della prostaglandina PGE2 (35): in Italia è disponibile il Sulprostone (Nalador fl 0,5 mg/ml 2 ml).

Il contenuto di una fiala deve essere sciolto in 250 ml di soluzione fisiologica e somministrato per infusione endovenosa. La velocità di infusione è di 0,5 mg di sulprostone in 20-30 minuti (circa 40-160 gocce/min).

Nel caso che l'emorragia non si arresti o non si riduca in modo evidente: aumentare per un breve periodo la velocità di infusione (max circa 330 gocce/min). Se il decorso clinico lo richiede, è possibile stabilizzare il tono uterino con un'ulteriore infusione con velocità non superiore a circa 40 gocce al minuto. Si arriva all'89% di successo se somministrato entro 30 minuti dalla diagnosi di atonia uterina. Oltre mezz'ora il rischio di non risposta aumenta notevolmente.

È sconsigliato l'uso im per tardivo picco plasmatico (dopo 30 minuti). Va somministrato prima che il letto vascolare sia depleto, per ridurre i danni derivati dal suo potenziale effetto costrittivo coronarico.

- Analoghi delle prostaglandine PGF₂alfa: Carboprost (Hemabate) non disponibile in Italia.

Da somministrare nel miometrio o intramuscolo alla dose di 0,25 mg che può essere ripetuta ogni 15 minuti fino ad un dosaggio complessivo di 2 mg (39,41).

0,25 mg ogni 15-90 min, fino alla somministrazione di 8 dosi al massimo (41,43).

Gli analoghi delle prostaglandine sono molto efficaci nell'aumentare il tono uterino ma comportano altri effetti prostaglandinici, dati dalla contrazione della muscolatura liscia di altre sedi (tratto gastrointestinale, vasi sanguigni e bronchi), come nausea, vomito, diarrea, cefalea, ipertensione e broncospasmo; questi uterotonici agiscono anche sul sistema nervoso centrale a livello del centro termoregolatore, dando sintomatologia vasomotoria, sudorazione e irrequietezza a causa dell'aumento della temperatura basale; causano inoltre desaturazione per l'aumento degli shunt polmonari.

Il sulprostone non deve essere somministrato in pazienti asmatiche e va evitato in caso di patologie cardiovascolari maggiori, polmonari, renali o epatiche. Nonostante gli importanti potenziali rischi, seri effetti collaterali sopravvengono molto raramente e diverse segnalazioni in letteratura riportano un'ottima efficacia nei casi di emorragia persistente da atonia uterina, limitata quando siano presenti altri fattori di rischio per l'emorragia come la corioamnionite.

- Misoprostolo (44,45): (Cytotec cpr 200 mcg, Misodex cpr 200 mcg).

Questa prostaglandina è un analogo PGE₁, che aumenta il tono del miometrio.

È un farmaco usato off label. Ha recentemente ricevuto l'approvazione dell'EMA 22 per il trattamento dell'emorragia post partum dovuta ad atonia uterina in pazienti nelle quali non sia praticabile la somministrazione di ossitocina per via endovenosa e solo nei Paesi fuori dall'Unione Europea.

Può essere somministrata per via sublinguale, per os, per via vaginale e per via rettale al dosaggio di 200-1.000 mcg. Per via rettale è raccomandata una dose di 1.000 mcg.

Dosi elevate possono essere associate a brividi, febbre e diarrea.

Una Cochrane review del 2003 evidenziava che la somministrazione transrettale di misoprostolo al dosaggio di 800 mcg poteva costituire una valida terapia di prima linea per le emorragie primarie del post-partum, in quanto era stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa del numero di donne che continua a sanguinare, rispetto a quanto avvenisse con la somministrazione di ossitocina e di ossimetrina (ossitocina associata con metilergometrina); una più recente revisione Cochrane della letteratura (45) afferma, invece, che non vi sono sufficienti evidenze a supporto dell'uso del misoprostolo al posto del più affermato impiego di ossitocina ed ergometrina nel trattamento dell'emorragia post-partum.

- *Vasopressina*: causa vasospasmo acuto.

Va preparata una soluzione con 20 UI (1 ml) di vasopressina diluiti in 100 ml di soluzione fisiologica, di cui va iniettata 1 ml per ogni sito di sanguinamento, evitando l'infusione intravascolare. Tale terapia può essere indicata in caso di sanguinamento inarrestabile in corso di taglio cesareo, iniettando la soluzione nel letto placentare (39).

1.11.4 Terapia non farmacologica

Nel caso in cui il trattamento farmacologico unito al continuo massaggio uterino non riesca a controllare l'emorragia, iniziare l'emostasi chirurgica.

Balloon intrauterino

Oggi il balloon intrauterino viene considerato un intervento di prima scelta, in caso di fallimento del trattamento farmacologico con uterotonici (47) ed è incluso negli algoritmi delle linee guida nazionali per il trattamento dell'EPP nel Regno Unito (34), negli USA (48,49) e in Canada (10).

Il balloon, in gomma o silicone, viene inserito in cavità uterina e riempito mediante una soluzione salina o acqua sterile, (Figura 5) e sostituisce il tamponamento uterino mediante garza sterile.

Tra le procedure conservative, il balloon presenta diversi vantaggi: un tasso di successo analogo a quello di altre procedure di seconda linea, la semplicità e rapidità di utilizzo senza necessità di particolare abilità chirurgica, un basso tasso di complicazioni e la possibilità di impiego in associazione ad altre tecniche.

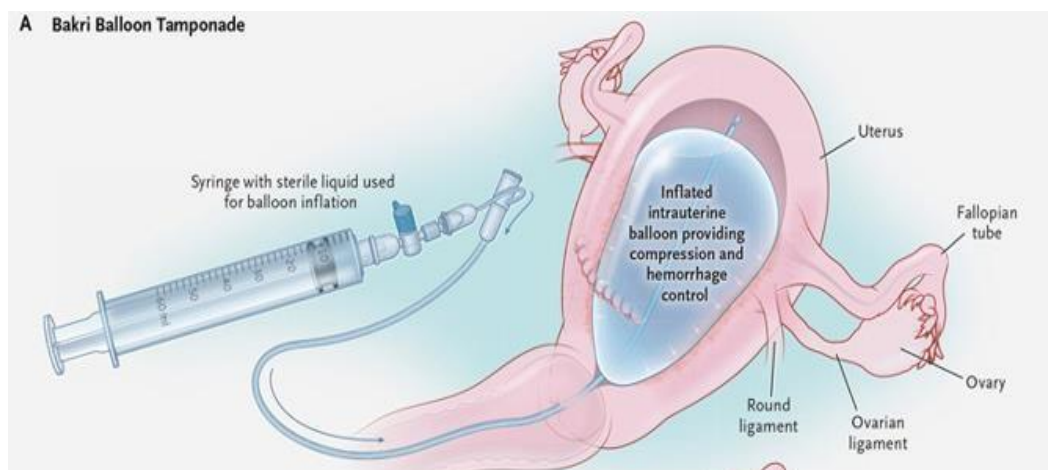


Figura 5: Tamponamento uterino con Bakri balloon.

Se nonostante l'appropriato uso di farmaci uterotonici, in associazione o meno al tamponamento uterino, la perdita ematica continua, nei casi in cui la paziente appare ancora stabile si dovrebbe in prima battuta ricorrere a tecniche chirurgiche conservative.

In casi di EPP che complica un parto vaginale, una laparotomia esplorativa è indicata praticando un'incisione mediana per una migliore esposizione.

Le tecniche chirurgiche conservative descritte in letteratura quasi esclusivamente come studi retrospettivi (Level III) si possono dividere in tecniche vascolari e tecniche compressive. Le prime includono la legatura dei vasi uterini, la devascularizzazione graduale dell'utero e la legatura dell'arteria iliaca interna. Le tecniche compressive includono la B-Lynch e le suture compressive multiple.

Mettendo insieme le varie casistiche riportate, il tasso di successo con le tecniche vascolari è del 84,6% (IC 95% 81,2-87,5), mentre quello con le tecniche compressive risulta essere 91,7% (IC 95% 84,9-95,5) (35).

Jada System (94)

Recentemente sono stati sviluppati nuovi dispositivi di controllo dell'EPP.

Il meccanismo d'azione di tali dispositivi consiste nello sviluppo di una pressione negativa all'interno della cavità uterina tale promuoverne l'attività contrattile, generando così una compressione sulle arterie a spirale e la riduzione delle perdite ematiche.

Il sistema Jada (Figura 6), descritto per la prima volta nel 2016, ad oggi è l'unico dispositivo commercializzato negli Stati Uniti ma non ancora disponibile in Europa. Il dispositivo è costituito da un'ansa intrauterina in morbido silicone con pori ricoperta da una struttura protettiva e un sigillo cervicale e collegata ad un tubicino lineare utile al gonfiaggio della valvola di tenuta e al collegamento con un sistema di aspirazione esterno.

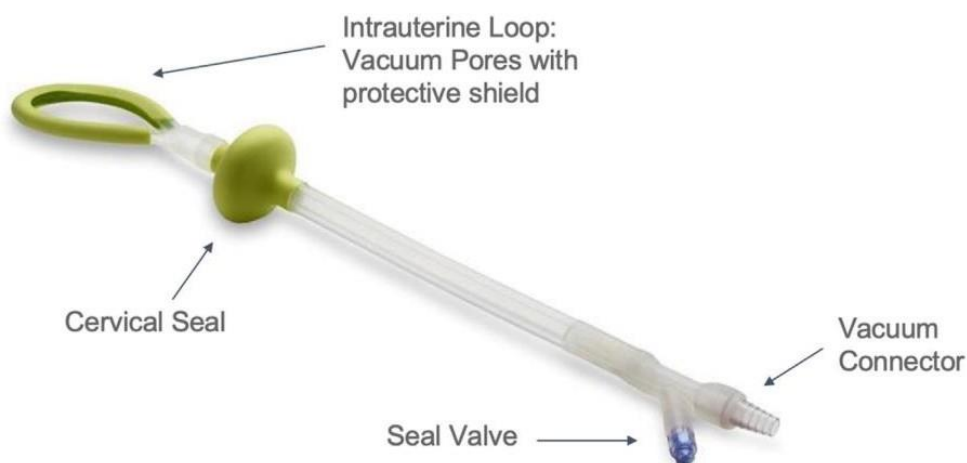


Figura 6: Struttura del Jada System.

Tale dispositivo viene posizionato in sede intrauterina e dopo l'iniziale gonfiaggio del loop mediante l'uso di una siringa viene collegato ad un sistema di aspirazione in grado di generare una pressione variabile da 80 mmHg a -10 mm Hg. Tale meccanismo associato alla contrazione uterina stimolata dopo l'inizio dell'aspirazione permette di arrestare le perdite ematiche e il drenaggio del sangue in un contenitore esterno. (Figura 7).

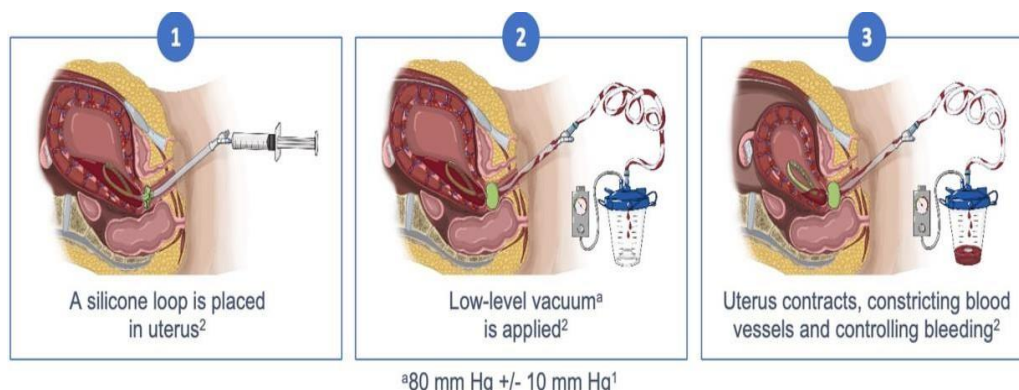


Figura 7: Meccanismo di funzionamento del Jada system.

Tecniche vascolari

Sutura dei vasi uterini

Per prima descritta da Waters (51) nel 1954 e successivamente modificata e ampiamente utilizzata da O'Leary (51,52), la legatura bilaterale dei vasi uterini ha l'intento di ridurre l'apporto ematico alla struttura uterina.

La tecnica prevede la legatura del fascio vascolare uterino lungo il suo decorso a lato del bordo uterino nella parte alta del segmento uterino inferiore. Se è stato effettuato un taglio cesareo, la legatura viene applicata circa 2-3 cm sotto l'isterotomia. Per fare ciò è spesso necessario scollare ed abbassare ulteriormente la vescica.

L'ago deve penetrare 2-3 cm medialmente al fascio vascolare includendo a tutto spessore il miometrio per poi essere ripassato attraverso lo spazio avascolare del legamento largo lateralmente al fascio vascolare. La legatura quindi, per essere efficace, deve includere 2-3 cm di miometrio, e si deve accuratamente evitare di danneggiare i vasi uterini. (Figura 8)

Nei casi in cui la legatura bilaterale dei vasi uterini non risulti sufficientemente efficace si può applicare una seconda sutura con modalità simili, 3-5 cm più in basso (ovviamente dopo aver scollato ulteriormente la vescica e tenendo ben presente il decorso dell'uretere) in modo da ridurre l'apporto ematico a tutto il segmento uterino inferiore.

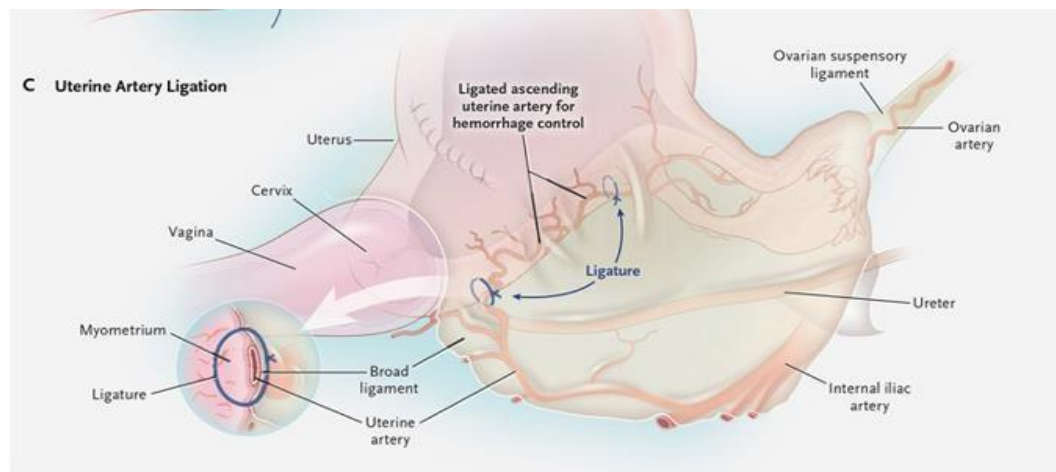


Figura 8: Legatura dell'arteria uterina.

Devascolarizzazione graduale dell'utero (53,54)

AbdRabbo e collaboratori presentarono nel 1994 (53) uno studio comprendente 103 pazienti con EPP refrattaria al trattamento medico, nelle quali l'approccio chirurgico è stato la graduale devascolarizzazione uterina iniziando dalla legatura monolaterale dei vasi uterini, passando alla bilateralità, successivamente all'arteria ovarica monolaterale e infine a entrambe le arterie ovariche. Gli autori riferiscono il 100% di successo, nessun ricorso all'isterectomia e sopravvivenza del 100% e nei soggetti sottoposti a follow-up è stata evidenziata una successiva ripresa della fertilità.

Embolizzazione arterie uterine (9)

L'embolizzazione delle arterie uterine rappresenta un'opzione terapeutica per il trattamento dell'EPP, che richiede la disponibilità di una struttura dedicata e altamente specializzata con la presenza di un radiologo interventista.

La procedura viene eseguita in sala angiografica o, preferibilmente, in sala operatoria, utilizzando un angiografo mobile per evitare lo spostamento della paziente, che potrebbe far perdere tempo prezioso in caso di pazienti in condizioni critiche, quando l'emorragia si manifesta durante, o immediatamente dopo, il taglio cesareo.

Il razionale della tecnica in ostetricia si basa su principi fisiopatologici relativi alle molteplici interconnessioni vascolari del pavimento pelvico.

La procedura prevede l'occlusione distale dei vasi, evitando il formarsi di circoli collaterali che possono essere fonte di sanguinamento. La complessità della circolazione uterina, che prevede una differente irrorazione per il corpo del viscere (alimentato dalle arterie uterine, ovariche e vescicali superiori) rispetto al segmento uterino inferiore (irrorato dalle arterie cervicali, vescicali inferiori e vaginali superiore, media e inferiore), diversifica l'efficacia delle procedure di devascolarizzazione/embolizzazione in base all'origine del sanguinamento.

Le procedure sono efficaci in caso di atonia uterina e in caso di persistenza di emorragia dopo isterectomia, al contrario la loro efficacia si riduce notevolmente

quando il sanguinamento proviene dal segmento uterino inferiore (ad es. in caso di placenta previa) con l'utero lasciato in situ.

L'indicazione della tecnica in caso di EPP da atonia uterina non rappresenta una prima scelta in quanto sono disponibili altre metodiche ugualmente efficaci, ma di più semplice esecuzione, come l'applicazione di un balloon intrauterino.

La tecnica prevede l'accesso arterioso femorale con posizionamento di un introduttore, il cateterismo selettivo delle arterie uterine per una corretta mappatura dei vasi, e la successiva somministrazione di agenti embolizzanti scelti dal radiologo interventista in base ai reperti angiografici. Gli agenti embolizzanti, opportunamente miscelati con mezzo di contrasto per consentirne la visualizzazione microscopica, possono essere riassorbibili (come la spugna di gelatina), e non riassorbibili (come le particelle di alcool polivinilico). In caso di nuova embolizzazione nell'evenienza di un sanguinamento secondario, è possibile ricorrere anche ad altri agenti embolizzanti come le spirali, sempre in base al criterio e alla scelta dell'operatore. Dopo l'embolizzazione viene eseguito un controllo angiografico per verificare l'avvenuta deafferentazione vascolare.

Legatura bilaterale delle arterie ipogastriche (55,56)

La legatura bilaterale della ipogastrica è oggi sempre meno frequentemente usata perché di difficile realizzazione non eseguita da un chirurgo esperto. I rischi principali sono quelli di non riconoscere l'ipogastrica e legare in sua vece l'iliaca esterna, con possibile danno ischemico all'arto inferiore, e quello di lesionare la parallela vena, che risulta poi difficile da suturare, specialmente in situazioni anatomiche atipiche.

La tecnica prevede un'incisione del peritoneo di 5-8 cm lateralmente e parallelamente al decorso dell'uretere. Dopo l'apertura del peritoneo l'uretere viene retratto medialmente e individuata l'arteria iliaca interna, deve essere legata a circa 2,5 cm dalla biforcazione dell'arteria iliaca comune sotto l'emergenza dell'arteria glutea superiore. L'operazione va ripetuta anche dal lato opposto.

Tecniche compressive

Sutura B-Lynch (57-59)

È una tecnica relativamente recente che si prefigge di creare una compressione equamente distribuita sul corpo e sul fondo uterino a scopo emostatico.

A cielo aperto si exteriorizza l'utero, si pratica una isterotomia oppure in caso di TC si riapre l'isterotomia e si ispeziona ed eventualmente si evacua e si ripulisce la cavità. Successivamente si effettua una compressione bimanuale per verificare l'appropriatezza di un approccio compressivo. Con un ago atraumatico ad ampia curvatura e filo assorbibile si penetra all'interno dell'utero, 3 cm al di sotto del labbro inferiore dell'isterotomia e a 3 cm dal margine laterale; l'ago successivamente è passato dall'interno all'esterno, 3 cm al di sopra del labbro superiore dell'isterotomia; il filo circonda l'utero a bretella contornando la faccia anteriore, il fondo e la faccia posteriore (a 3-4 cm dall'angolo tubarico destro); la penetrazione della parete posteriore è effettuata sulla parte opposta dell'isterotomia, la sutura viene tesa mentre l'altro operatore comprime manualmente l'utero; a

questo punto il filo viene teso verso sinistra e orizzontalmente e l'ago, simmetricamente rispetto al lato destro, attraversa la parete uterina posteriore dall'interno all'esterno; passato il filo di nuovo a bretella sul fondo dell'utero, si ritorna sulla parete anteriore rientrando dall'esterno all'interno sul labbro superiore dell'isterotomia simmetricamente rispetto al lato destro, uscendo dal labbro inferiore. Infine, si annoda anteriormente il filo tenendo compresso l'utero e si sutura l'isterotomia (Figura 9).

La sutura B-Lynch può essere attuata secondo la modifica di Hayman (61,62) senza eseguire l'isterotomia, utilizzando 2 suture con aghi retti o quasi che trafiggono l'utero dalla parete anteriore a quella posteriore a tutto spessore poco al di sopra della riflessione vescicale passando a bretella sopra il fondo uterino. Essendo sia la B-Lynch che la versione secondo Hayman delle tecniche relativamente nuove, sono ancora pochi i ginecologi che hanno sufficiente esperienza nella loro esecuzione.

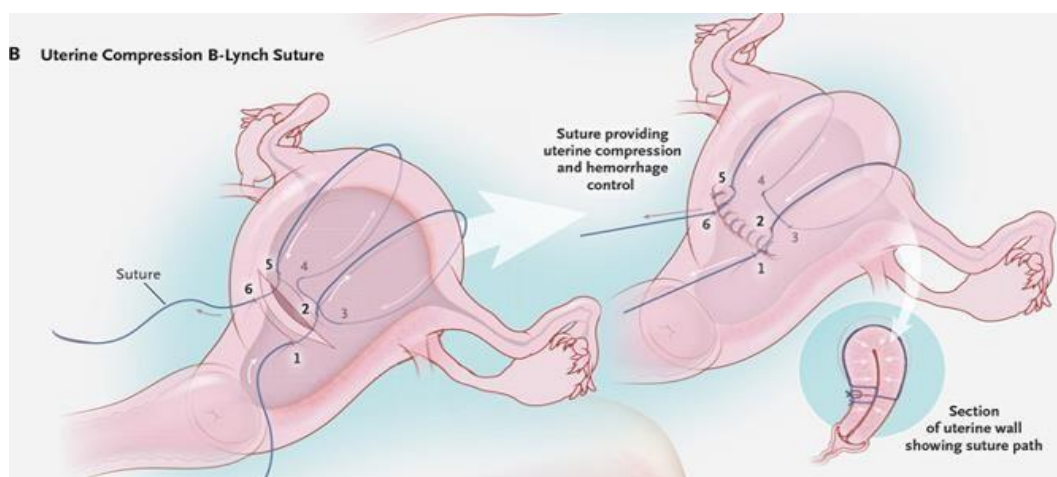


Figura 9: Compressione uterina mediante sutura B-Lynch.

Suture compressive multiple (63-68)

Le suture emostatiche multiple rappresentano un'ulteriore tecnica chirurgica nei casi di EPP da atonia uterina, placenta previa e placenta accreta che non risponde al trattamento classico.

La procedura prevede l'eliminazione o la riduzione estrema dello spazio nella cavità uterina mediante sutura della parete uterina anteriore a quella posteriore a livello del segmento uterino inferiore, del corpo, e di entrambi i recessi tubarici.

Istherectomia

Se la paziente è in pericolo di vita e/o nel caso il sanguinamento persista, nonostante i trattamenti conservativi medici e/o chirurgici adottati, occorre eseguire un'istherectomia che deve essere realizzata tempestivamente, specie in caso di sospetta placentazione anomala invasiva o rottura uterina (34,69).

La decisione di ricorrere all'isterectomia, qualora possibile, deve essere presa da un clinico esperto, tenendo in considerazione le aspirazioni riproduttive della donna e un secondo parere del ginecologo ostetrico di guardia o reperibile di maggiore esperienza.

L'isterectomia può essere totale o subtotale e in molti casi di emergenza emorragica del post partum è preferibile e sufficiente un'isterectomia subtotale (70,71) per il minor sanguinamento, e per la maggiore rapidità di esecuzione, tranne in caso di trauma della cervice o di placenta tenacemente aderente sul segmento uterino inferiore, o in caso di rischio elevato di CID (Coagulopatia Intravascolare Disseminata).

L'isterectomia sub-totale è tecnicamente più difficile in caso di placentazione anomala invasiva e/o di dilatazione cervicale completa. La scelta deve tener conto, oltre che delle condizioni materne, anche delle capacità del chirurgo, e in ogni caso si raccomanda di utilizzare tamponi caldi in cavità addominale, e di controllare con cura l'emostasi dopo la laparotomia (34,72). Il potenziale rischio di futura neoplasia a seguito di isterectomia subtotale non è rilevante in caso di emergenza emorragica. In ogni caso di isterectomia occorre richiedere un riscontro anatomo patologico per documentare correttamente l'iter diagnostico e tutelare i professionisti sanitari e la salute della madre, evidenziando eventuali patologie vascolari associate o diagnosticando correttamente una malattia trofoblastica gestazionale.

TESSUTO

In presenza di EPP e di sospetta ritenzione di frammenti di tessuto amniocoriali, si raccomanda l'esplorazione manuale della cavità uterina se le condizioni della donna lo consentono (9).

In caso di esplorazione manuale o curettage della cavità uterina si raccomanda di spiegare alla donna che questo intervento può essere doloroso e si raccomanda di non procedere senza anestesia (9). Le manovre di intervento prevedono:

- Assicurarsi che la donna sia informata e abbia ricevuto un'appropriata analgesia prima di procedere con le manovre necessarie per la rimozione del tessuto.
- Tentare di espellere i coaguli prendendo il fondo dell'utero nel palmo della mano dominante e comprimendo con fermezza l'utero tra il pollice e le dita.
- Controllare l'espulsione dei coaguli e misurarne il volume.
- Massaggiare con decisione il fondo uterino e provvedere a quanto necessario per prevenire una successiva atonia.

In caso di membrane sfilacciate, utilizzando pinze rivestite di spugna occorre:

- Afferrare le membrane sporgenti dall'introito vaginale senza tirare, ma arrotolandole grazie a una rotazione della pinza.
- Muovere la pinza in alto e basso applicando una trazione delicata assecondando la rimozione anche grazie alla spinta materna.

- Effettuare un'esplorazione vaginale per verificare che non vi siano ulteriori residui, dopo aver estratto le membrane. Nel caso vi fossero residui di membrane in vagina tentare di rimuoverle con le dita o con la pinza.

- Controllare il tono uterino e la perdita di sangue, facendo attenzione a un eventuale gocciolamento lento e continuo.

In caso di ritenzione di molte membrane trasferire la donna in sala operatoria per effettuare una rimozione manuale e nel caso in cui non si riesca a rimuovere la placenta o questa sia incompleta si raccomanda altrettanto la sua rimozione manuale in sala operatoria. In caso di urgenza e indisponibilità della sala operatoria, considerare l'opportunità di rimuovere manualmente la placenta utilizzando quali anestetici, nitrossido di azoto, midazolam, fentanyl o ketamina.

In sala operatoria, in anestesia generale, rimuovere con cautela digitalmente i tessuti ritenuti. In caso di rimozione manuale della placenta dopo parto vaginale si raccomanda la somministrazione di una singola dose di antibiotici prima/durante l'esecuzione della procedura (ampicillina o cefalosporine di prima generazione) (9).

TRAUMA (72)

Il trauma rappresenta, per frequenza, la seconda causa di EPP e può interessare l'utero, la cervice, la vagina e/o il perineo. In caso di utero ben contratto, il trauma del tratto genitale è la causa più frequente di EPP.

- Se la donna è in condizioni stabili: tentare il clampaggio delle arterie sanguinanti prima di procedere con la riparazione della lesione.

Posizionare la donna in modo da massimizzare la visualizzazione della lesione, e garantire il comfort materno con adeguata anestesia locale, locoregionale o generale, e procedere con la riparazione assicurandosi che l'emostasi del sanguinamento all'apice della lacerazione sia sicura. Considerare sempre l'opportunità di trasferire la donna in sala operatoria, per garantire una buona illuminazione e visione, e favorire la riparazione della lesione.

- Se la donna è in condizioni instabili: allertare l'anestesista, trattare lo shock, applicare una pressione sulla ferita, o una compressione bimanuale, e trasferire urgentemente la donna in sala operatoria per riparare la lesione.

Il trasferimento in sala operatoria è raccomandato se la visualizzazione della lesione è subottimale, o l'anestesia locale o regionale inefficace, o in caso di grande ematoma puerperale. In sala operatoria utilizzare delle valve per facilitare la visualizzazione della lesione, e avvalersi dell'aiuto di un assistente.

Verificare sempre che l'utero sia vuoto e integro. In caso di grande ematoma, trattare lo shock e procedere a evacuazione e riparazione con posizionamento in sede di drenaggio.

TROMBINA (74)

In caso di sospetta coagulopatia alla base dell'EPP è necessario consultare un ematologo o uno specialista in trasfusioni per una consulenza sul ripristino dei

componenti del sangue, sul monitoraggio del laboratorio e sull'interpretazione dei risultati.

La coagulopatia è un criterio per l'attivazione di un protocollo di trasfusione massiva.

I segni clinici della coagulopatia possono includere:

- lo stitico dalle sedi di puntura/iniezione o dal campo operatorio;
- l'ematuria;
- le petecchie;
- le emorragie della congiuntiva o delle mucose;
- la mancata coagulazione;
- l'atonia uterina secondaria a un aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno.

Si raccomanda di valutare clinicamente la paziente con EPP in atto poiché in corso di emorragia acuta la concentrazione emoglobinica non riflette sempre la reale condizione clinica.

In caso di segni clinici di coagulopatia non attendere i risultati del laboratorio per iniziare il trattamento.

I segni dal laboratorio, tali per cui è richiesta una trasfusione, possono includere:

- conta piastrinica $<50 \times 10^9/l$;
- tempo di protrombina (PT) $>1,5$ il normale;
- INR $>1,5$;
- tempo parziale di tromboplastina attivato (aPTT) $>1,5$ il normale;
- concentrazioni di fibrinogeno $<2,0$ g/l.

In caso di EPP maggiore persistente (perdita >1.000 ml o shock clinico) e qualora i test dell'emostasi (APTT, fibrinogeno, TEG/ROTEM) non siano disponibili, si raccomanda dopo aver somministrato 4 unità di emazie, di infondere plasma fresco congelato alle dosi di 15-20 ml/kg (9).

In caso di EPP maggiore persistente in atto e di test dell'emostasi (APTT, fibrinogeno, TEG/ROTEM) alterati si raccomanda di valutare l'infusione di plasma fresco congelato (15-20 ml/kg), con l'obiettivo di mantenere il tempo di protrombina (PT) ratio e il tempo di tromboplastina attivata (APTT) ratio a meno dell'1,5 del normale (9).

In corso di EPP si raccomanda di valutare la trasfusione di concentrati piastrinici (1 unità random ogni 10 kg di peso o equivalente da donatore unico) in presenza di conte piastriniche inferiori a $75 \times 10^9/l^9$.

- *Fattore VII ricombinante attivato* (FVIIa): Eptacog alfa (Novoseven ev 1 fl 1,2 mg + 1 fl solv 2,2 ml) (75-78).

Il suo impiego è stato approvato dalla United States Food and Drug Administration per il trattamento di emorragie in casi di emofilia A e B e di deficit congenito del FVII, ma è stato impiegato “off-label” con successo anche in casi di emorragie post-partum da atonia uterina, da placenta accreta e da rottura d’utero, refrattarie alle terapie convenzionali; la posologia proposta prevede la somministrazione di boli endovenosi di 90 microg/Kg con risposta entro 20’ senza effetti collaterali. Sono state segnalate somministrazioni di boli di 16,7-120 microg/Kg ogni 2 ore, con raggiungimento del controllo del sanguinamento entro 10’-40’ dalla prima dose, con l’utilizzo di due dosi in caso di coagulazione intravascolare disseminata, senza complicanze trombotiche. Ogni bolo va infuso in 2-5’. Tale terapia è gravata, però, da un costo elevato e dal rischio di complicanze tromboemboliche in donne senza una coagulopatia preesistente.

Acido tranexamico (79,80)

L’acido tranexamico (TXA) blocca il legame tra il sito del plasminogeno e la fibrina in modo tale da impedire fibrinolisi e mantenere la coagulazione del sangue.

L’acido tranexamico è comunemente usato in un’ampia gamma di specialità chirurgiche per prevenire la fibrinolisi e quindi ridurre la perdita di sangue.

Al momento dell’espulsione placentare si verifica una rapida degradazione del fibrinogeno e della fibrina, così come un aumento dell’attivazione di entrambi gli attivatori del plasminogeno dunque l’acido tranexamico, che agisce mediante il meccanismo sopra citato, potrebbe essere una scelta valida per bloccare una EPP

Gli effetti collaterali di tale farmaco includono: nausea, vomito e diarrea, con ulteriori segnalazioni di complicazioni rare, tra cui trombosi, necrosi corticale renale e occlusione dell’arteria retinica.

2. Tamponamento uterino

Nel caso in cui la compressione bimanuale risulti inefficace così come l'utilizzo di uterotonici, è opportuno procedere tempestivamente con il tamponamento mediante balloon intrauterino, dopo aver escluso la presenza di lacerazioni e rottura d'utero. Si tratta di una procedura poco invasiva, semplice e rapida che ha l'obiettivo di ridurre il ricorso a metodiche maggiormente invasive per il controllo dell'emorragia.

Oggi viene considerato un intervento di prima scelta, in caso di fallimento del trattamento farmacologico.

2.1 Modelli di balloon

I modelli di balloon utilizzati nella pratica clinica sono diversi e, in ordine crescente di costo, comprendono: il condom, il catetere di Foley, il balloon di Rush, il balloon di Bakri e il tubo di Sengstaken-Blakemore (Figura 10). Il balloon urologico di Rusch ha una maggiore capacità (fino a 100 ml) e circonferenza leggermente più larga, è facile da usare e presenta un costo minore (81).



Figura 10: Modelli di ballon disponibili nella pratica clinica.

Il Bakri balloon è il primo disegnato specificamente per il controllo dell'EPP, ma anche gli altri modelli sono utilizzati con successo nella pratica clinica.

Il palloncino Bakri è commercializzato in imballaggi sterili. Esso è costituito da una sonda con un palloncino, non contiene lattice ed è realizzato in silicone 100%. La sonda misura circa 58 cm di lunghezza e 8 mm di diametro. La sua estremità prossimale superiore misura circa 3,6 cm ed è forata da un doppio occhiello di 5 mm che permette all'emorragia di venire riversata su una sacca di raccolta. Il palloncino presenta un'estremità distale con due punte, una che permette di gonfiare il palloncino con una siringa da 60 cc, l'altra da collegare a una tasca di raccolta graduata per quantificare le perdite di sangue (82). (Figura 11).

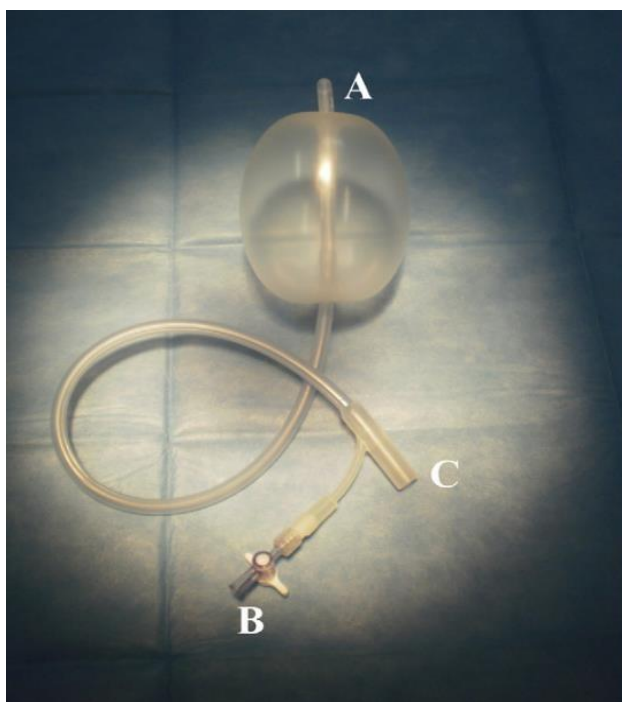


Figura 11: Palloncino di Bakri.

- A. Estremità prossimale per drenaggio del sangue.
- B. Estremità distale per insufflazione dell'aria.
- C. Estremità distale per adattare una sacca graduata per la raccolta del sangue.

2.2 Indicazioni all'utilizzo

I dispositivi di tamponamento mediante balloon intrauterino (UBT) come il palloncino postpartum di Bakri (Cook Medical) possono essere utilizzati come trattamento dell'EPP nei casi non responsivi alla terapia medica così da evitare interventi chirurgici invasivi (isterectomia) (83).

Il palloncino intrauterino di Bakri può essere impiegato con buoni risultati:

- nei casi di EPP dovuti ad atonia uterina, ad anomalie di placentazione o entrambe quando la somministrazione di uterotonici e il massaggio bimanuale non risultano sufficienti a contenere l'emorragia;
- dopo parto cesareo in prevenzione dell'emorragia nei casi di placenta previa, low-lying e nei casi di accretismo placentare;
- in corso di emergenze ostetriche quale l'inversione uterina.

2.3 Controindicazioni all'utilizzo

L'installazione di questo palloncino per il tamponamento intrauterino è controindicata sostanzialmente in un contesto di corioamnionite per il rischio di diffusione dell'infezione con rischio di setticemia e, in caso di lacerazioni cervico-vaginali in cui il primo trattamento consiste nella sutura delle stesse e il posizionamento del palloncino Bakri può essere necessario solo secondariamente.

La sua efficacia è incerta nelle anomalie uterine, nella fibromatosi diffusa e nelle CID (84) dove l'eventuale ricorso all'isterectomia può risultare determinante per salvare la vita alla puerpera.

2.4 Modalità operativa (85)

Il ballon intrauterino può essere posizionato, per arrestare l'EPP, sia dopo parto vaginale che in seguito a parto cesareo.

Per il posizionamento transvaginale dopo il parto vaginale, devono essere considerati i seguenti passaggi:

- Assicurarsi che la vescica sia vuota posizionando un catetere Foley, prima di inserire il palloncino.
- Ispezionare la cavità uterina per accertarsi che sia priva di frammenti placentari.
- Pulire la cervice e la vagina con una soluzione antisettica, come il povidone iodio.
- Afferrare la cervice con pinza anulare e inserire il balloon nella cavità dell'utero sotto guida ecografica, facendo in modo che l'intera porzione del balloon passi il canale cervicale sopra l'orifizio cervicale interno.
- Gonfiare il balloon con soluzione salina sterile utilizzando la siringa in dotazione dopo aver confermato il corretto posizionamento in utero.

La capacità massima raccomandata del balloon è di 500 ml; Tuttavia, il volume di gonfiaggio varia in base all'esame obiettivo dell'utero e all'epoca gestazionale raggiunta.

- Applicare una leggera trazione sullo stelo del balloon, al fine di massimizzare l'effetto di tamponamento, che deve essere maggiore per il segmento uterino inferiore. Ciò può essere ottenuto e mantenuto fissando lo stelo del balloon alla gamba della paziente o attaccandolo a un peso, non superiore a 500 grammi.
- Collegare la porta di drenaggio a un sacchetto di raccolta del fluido per monitorare l'emostasi.
- Monitorare continuamente la paziente ricercando eventuali segni di aumento del sanguinamento e crampi uterini. Per massimizzare l'effetto del tamponamento, è opportuno esercitare una contropressione inserendo nel canale vaginale un tampone di garza iodoformica o imbevuta di iodio o antibiotico.

Alla laparotomia dopo un taglio cesareo, dovrebbero essere considerati i seguenti passaggi specifici:

- Inserire l'estremità del catetere attraverso la breccia isterotomica passando poi per la cervice attraversando la vagina fino all'esterno.
- Chiudere l'incisione uterina facendo attenzione a non danneggiare il balloon con l'ago da sutura.
- Insufflare il balloon sotto controllo visivo diretto con riempimento massimo consigliato fino a 500 cc.

Un approccio alternativo è quello di inserire il balloon dalla vagina e gonfiarlo dopo la chiusura rapida della laparotomia.

Il tempo massimo di permanenza del dispositivo Bakri nella cavità uterina è di 24 ore. In tale periodo la paziente va attentamente monitorata per rilevare l'eventuale peggioramento del sanguinamento e/o l'insorgere di CID.

Il palloncino può essere rimosso anche prima di 24 ore di permanenza, se il sanguinamento si riduce e se il medico ginecologo ne ritiene opportuna la rimozione.

La tecnica di rimozione è la seguente:

- Eliminare la tensione dallo stelo del balloon.
- Rimuovere eventuali tamponi vaginali.
- Aspirare il contenuto del balloon fino a sgonfiarlo completamente.
- Estrarre delicatamente il balloon dall'utero e dal canale vaginale e gettarlo.
- Monitorare la paziente per valutare l'entità della perdita ematica e i parametri vitali.

2.5 Efficacia

Il tasso di successo del balloon nell'arrestare l'emorragia si attesta intorno all'85% (90) ed è maggiore nei casi di atonia, di placenta previa e dopo il parto per le vie naturali; diminuisce negli accretismi placentari ed in corso di taglio cesareo.

L'efficacia del balloon emostatico è riconducibile a tre principali meccanismi d'azione (85-86):

- 1) L'emostasi della superficie di sanguinamento dei vasi beanti esercitata dalla pressione del balloon.
- 2) La compressione vascolare intrauterina con minor afflusso sanguigno arterioso sistemico tramite le arterie uterine.
- 3) Lo stiramento delle cellule muscolari uterine con secondaria contrazione riflessa e facilitazione dell'emostasi.

L'efficacia della procedura nell'arrestare l'emorragia viene valutata attraverso il test di tamponamento (85), che è definito "positivo" quando con il riempimento del balloon si ottiene l'arresto dell'emorragia, e le probabilità che la paziente richieda una laparotomia sono minime. In caso di test "negativo", cioè, mancato arresto della perdita ematica dopo il riempimento del balloon, sussiste invece l'indicazione a procedere con procedure chirurgiche aggiuntive.

Tuttavia, in caso di insuccesso, il balloon può comunque contribuire a ridurre il sanguinamento, in attesa di ulteriori trattamenti e dell'eventuale arrivo di personale esperto per trattamenti più impegnativi dal punto di vista chirurgico.

Il test di tamponamento ha un valore predittivo positivo dell'87% per il trattamento efficace dell'EPP (85).

2.6 Complicanze

Il tamponamento intrauterino mediante balloon è un trattamento rapido, semplice e sicuro se eseguito da mani esperte; tuttavia, recenti studi scientifici hanno dimostrato come l'inserimento di un tale balloon può essere associato a complicanze gravi nonostante la procedura sia eseguita mediante guida manuale e ultrasonografica.

Un certo numero di potenziali, ma ancora non dichiarate, complicazioni possono verificarsi ed esse includono: ulcerazione/necrosi da effetto di pressione del balloon sulle pareti uterine conseguente all'uso prolungato (> 24h), rottura uterina da sovradistensione uterina e perforazione uterina durante l'inserimento o il riempimento del balloon mediante fisiologica (86).

2.7 Fallimenti

Le anomalie di placentazione più frequenti nei ripetuti pregressi tagli cesarei e nei casi di PMA, la sovradistensione uterina da multiparità e gravidanza gemellare, la distorsione della cavità uterina da patologie intracavitari, la ritenzione di materiale deciduo-coriale sono fattori indipendenti che aumentano il rischio di fallimento della procedura (87,89).

Dai dati della letteratura emerge inoltre chiaramente come la percentuale di fallimenti sia correlata direttamente al ritardato inserimento del balloon, dopo oltre venti minuti dalla comparsa dell'emorragia, e alla mancanza di personale esperto nel posizionamento (91,92); infatti le perdite ematiche stimate, antecedenti all'inserimento del balloon, >1500 ml porterebbero ad una compromissione emostatica, con rischio di coagulazione intravascolare disseminata. Pertanto, la quantità di sanguinamento deve essere valutata il prima possibile in combinazione con l'uso tempestivo del palloncino Bakri per gestire con successo l'EPP.

Il fattore descritto più importante nel determinare l'insuccesso della procedura risulta essere però lo scivolamento completo o parziale, "prolapse" "del pallone oltre l'orifizio uterino interno responsabile da solo di circa il 10% dei fallimenti nel controllo dell'emorragia. Tale complicanza, in caso di mancanza di personale addestrato nell'inserimento, può aumentare considerevolmente il tasso di insuccesso con grave rischio per la salute e la vita della donna (93).

Scopo del lavoro

Lo scopo del nostro lavoro è quello di validare l'introduzione nella pratica clinica di una nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri per la prevenzione e il trattamento dell'emorragia post partum, al fine di migliorare l'efficacia del tamponamento uterino riducendo i fallimenti dovuti alla fuoriuscita del pallone dal sito di applicazione all'interno dell'utero.

L'apporto di standardizzate e sostanziali modifiche di alcuni passaggi della tecnica classica raccomandata di inserimento del balloon dovrebbe, a nostro avviso, ridurre drasticamente il tasso di fallimenti dovuti a questa complicità, anche in mano a giovani e meno esperti ginecologi.

Materiali e Metodi

1. Criteri di inclusione ed esclusione allo studio

Le pazienti scelte per l'analisi retrospettiva e prospettica sperimentale sono state selezionate tramite registro di sala parto degli anni 2017-2023, e rispondono alle caratteristiche di pazienti gravide che hanno espletato il parto presso la SC di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Alessandria tra il gennaio 2017 e il dicembre 2023. Tali pazienti erano ad alto rischio di emorragia post partum o hanno avuto una EPP e sono state trattate tutte mediante una nuova tecnica standardizzata di posizionamento del ballon intrauterino, diversa a seconda della modalità del parto (vaginale o taglio cesareo).

Dallo studio sono state escluse le pazienti con diagnosi di EPP ma trattamento di seconda linea dopo gli uterotonici e di prima scelta differente dal tamponamento uterino con balloon e le pazienti per le quali la raccolta dei dati non è stata completa o fattibile.

2. Acquisizione dei dati

L'acquisizione dei dati è stata effettuata durante il periodo di formazione presso la SC di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Alessandria.

L'acquisizione di tali dati ha seguito i seguenti criteri:

- analisi del registro di sala parto per ottenere i codici identificativi delle pazienti che hanno partorito presso l'ospedale negli anni 2017-2023;

- ricerca mediante i codici identificativi delle cartelle cliniche delle pazienti;
- selezione dei casi ad alto rischio di EPP con posizionamento profilattico del balloon o con emorragia post-partum (PE > 500 cc) mediante la visualizzazione delle cartelle cliniche di tutti i parti avvenuti negli anni in esame;
- inserimento dei dati relativi alla gravidanza, al parto, al secondamento e all'emorragia post partum nonché alla modalità di trattamento col balloon delle pazienti così selezionate nel database.

3.Valutazione retrospettiva e prospettica

Lo studio condotto consiste in un'analisi retrospettiva e prospettica sperimentale relativa ai casi ad alto rischio di EPP con posizionamento profilattico del balloon o con emorragia post-partum (PE > 500 cc) verificatisi presso l'SC di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Alessandria tra il 1/01/2017 e il 31/12/2023.

Sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi a:

- età materna;
- gruppo sanguigno materno;
- parametri vitali: PA, FC, SatO₂;
- storia ostetrica: parità, precedenti tagli cesari e aborti, malattie ostetrico-ginecologiche, tipo di concepimento e di gravidanza;
- anamnesi patologica con particolare attenzione alla presenza di diabete, ipertensione, pre-eclampsia/eclampsia, anemia e disturbi della coagulazione;
- parametri clinici ed ecografici sulla gravidanza in corso: livello di rischio ostetrico, localizzazione placentare e presenza di anomalie di localizzazione o inserzione placentare, settimana di gestazione al momento del parto;
- informazioni sul parto e sul secondamento: durata del travaglio, tipo di parto, induzione, tipo di secondamento;
- informazioni sulla severità dell'emorragia: perdita ematica (pre e post posizionamento del balloon), trattamenti effettuati, giornate di degenza post trattamento;
- informazioni relative al posizionamento del balloon intrauterino: indicazione, volume di riempimento del Bakri, durata del trattamento, tipo di anestesia;
- informazione su parametri laboratoristici: Hb prima del parto, in 1^a e 3^a giornata ed HCT in 1^a e 3^a giornata;

- informazioni sulle eventuali trasfusioni o altre procedure;
- informazioni sulla richiesta dell'esame istologico della placenta;
- fallimenti;
- complicanze.

4. Tipologia di kit utilizzato

Il kit utilizzato nella nuova tecnica di posizionamento del balloon consiste nell'utilizzo del classico kit di balloon intrauterino tipo Bakri e si completa con ulteriori strumenti utili per la procedura. Lo strumentario completo (mostrato nelle figure sottostanti) comprende:

- balloon morbido in silicone 100%;
- sonda con rubinetto a 3 vie;
- sacca di raccolta per quantificare le perdite ematiche;
- sacca con soluzione salina NaCl 0,9% P/V;
- clamp;
- isterometro per facilitare il corretto posizionamento del balloon;
- siringa da 60 ml;
- pinza ad anelli;
- filo di sutura Monocryl 1/0 per eseguire l'isterorrafia nel taglio cesareo.



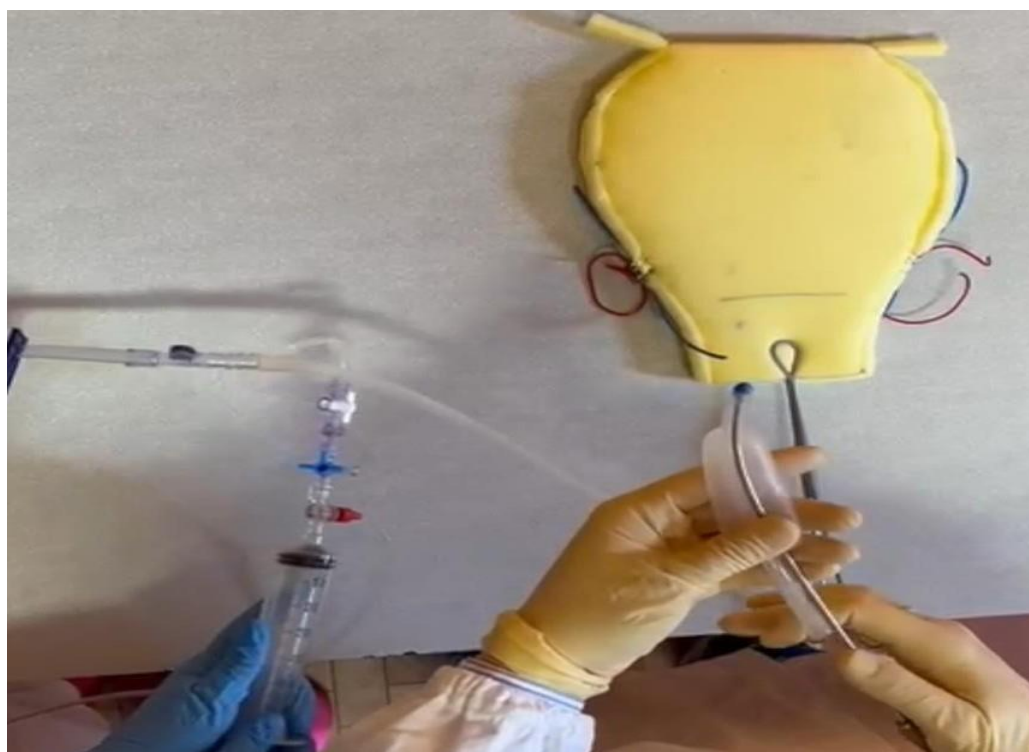
5. Nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino

Questa tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri apporta delle modifiche sostanziali in alcuni passaggi fondamentali della tecnica classica di inserimento raccomandata nel prevenire e trattare l'emorragia post partum nelle partorienti, ed è stata elaborata presso la SC di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Alessandria.

Sono previste delle differenze a seconda che si tratti di un posizionamento dopo parto per le vie naturali o in seguito ad un taglio cesareo.

L'inserimento del balloon dopo parto per le vie naturali si basa sulla seguente tecnica con queste salienti caratteristiche (vedi figure):

- Posizionamento iniziale del balloon a livello del fondo uterino mediante l'utilizzo di un isterometro sull'estremità di drenaggio del palloncino.

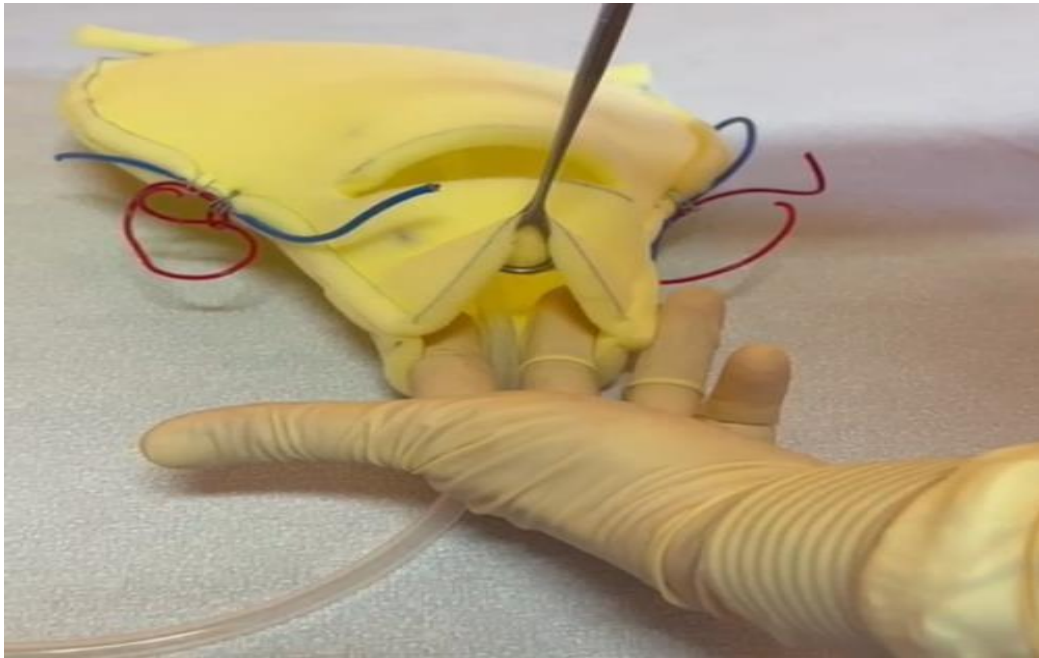




- A circa 180 cc (range 150-200 cc) di gonfiaggio del palloncino, rimozione dell'isterometro ed inserimento di due dita nel canale del parto per sostenere ed adagiare il balloon a livello del segmento uterino inferiore.



- Riempimento del balloon e visione finale attraverso la vagina del corretto posizionamento del dispositivo prima di procedere all'esecuzione di zaffo stipato dei fornici vaginali e della vagina.



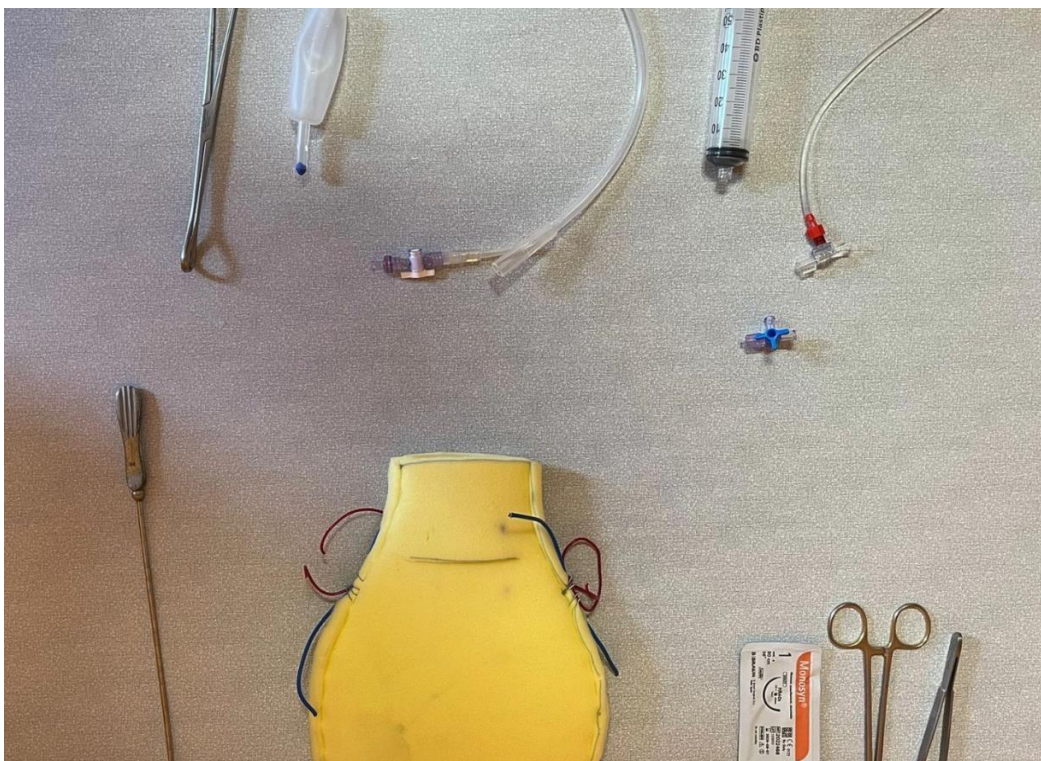
- Clamp sul tubo di raccordo per evitare la fuoriuscita di liquido da apertura accidentale del rubinetto a tre vie.



- Segnare con matita dermatografica il livello del fondo uterino (per valutare eventuale sovradistensione uterina da accumulo di sangue al di sopra del pallone).

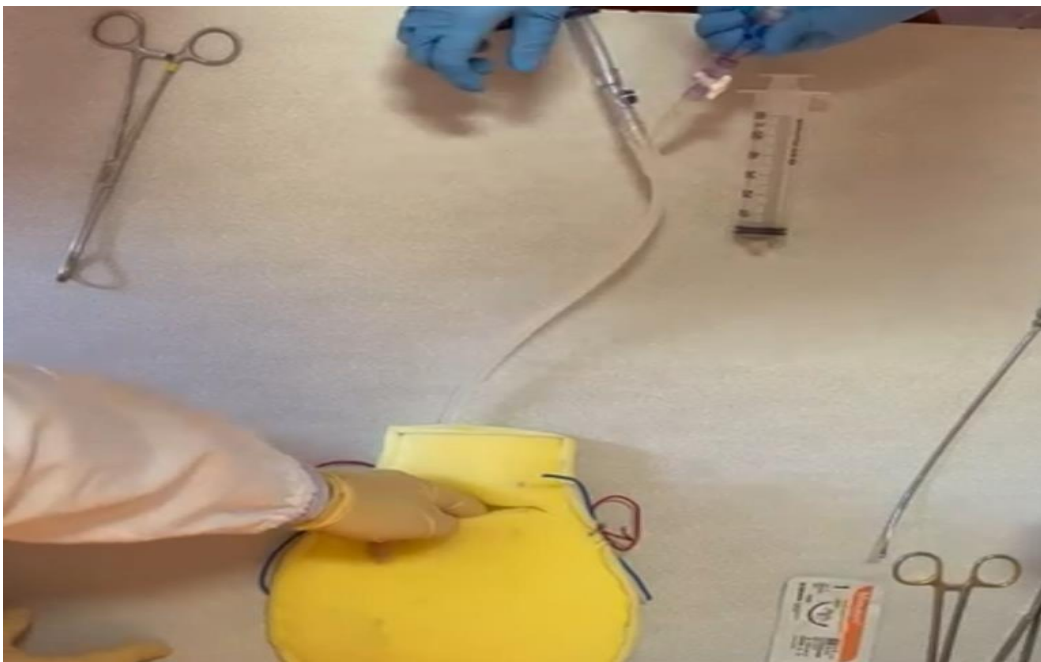
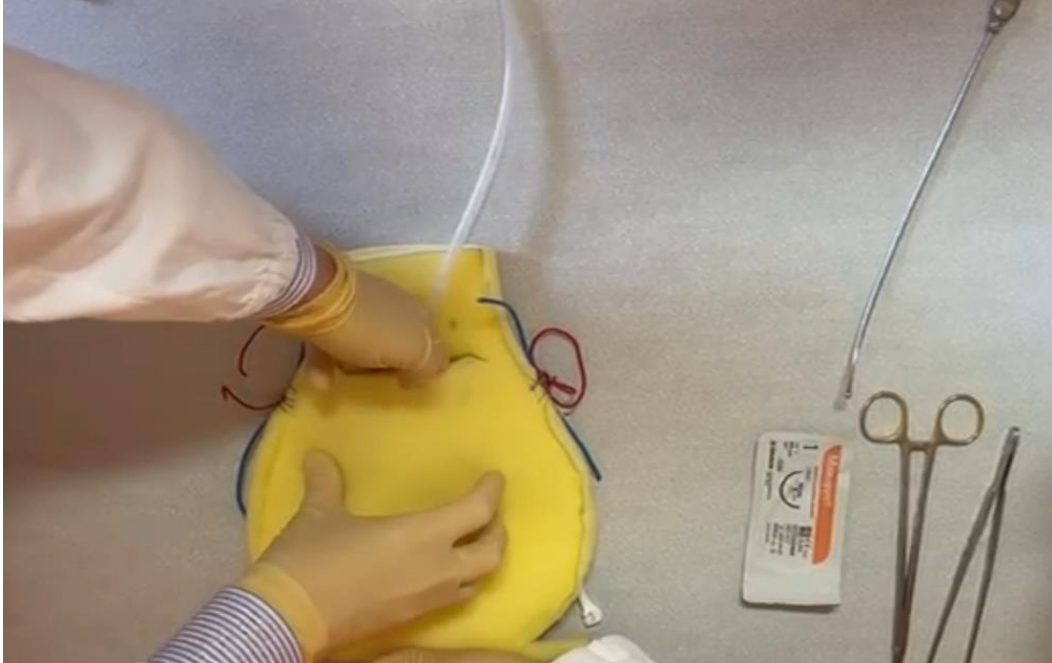
- Rimozione dopo 24h di foley vescicale e balloon in corso di infusione ossitocica.

La tecnica di posizionamento del balloon intrauterino durante il taglio cesareo prevede fondamentalmente invece:

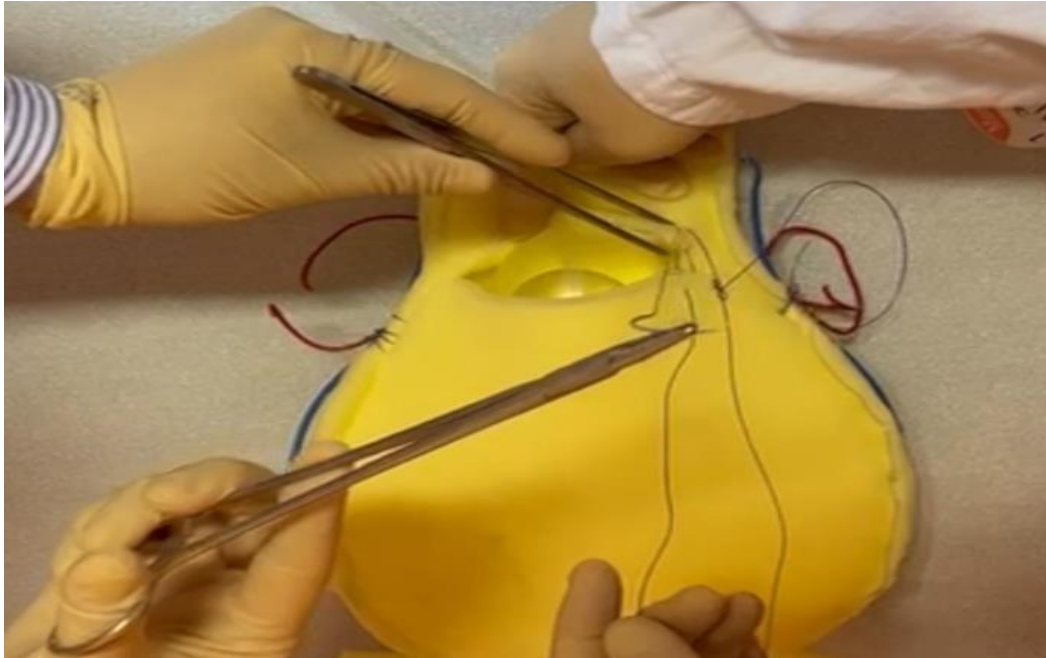


- Posizionamento sul lettino operatorio delle pazienti ad alto rischio emorragico (placenta previa, placenta accreta, pregressa EPP, deficit di coagulazione) con l'utilizzo dei cosciali di Allen per favorire un più rapido e agevole accesso alla via vaginale.
- Eseguire punti di emostasi e repere alle estremità della isterotomia prima di procedere al posizionamento del balloon.

- Posizionare il balloon all'interno dell'utero attraverso la breccia isterotomica e passare il tubo in silicone attraverso la cervice dopo la rimozione del rubinetto a tre vie e passare il tubo in silicone attraverso la cervice dopo la rimozione del rubinetto a tre vie.



- A circa 150 cc (range 120-180 cc) di gonfiaggio del palloncino, iniziare isterorrafia

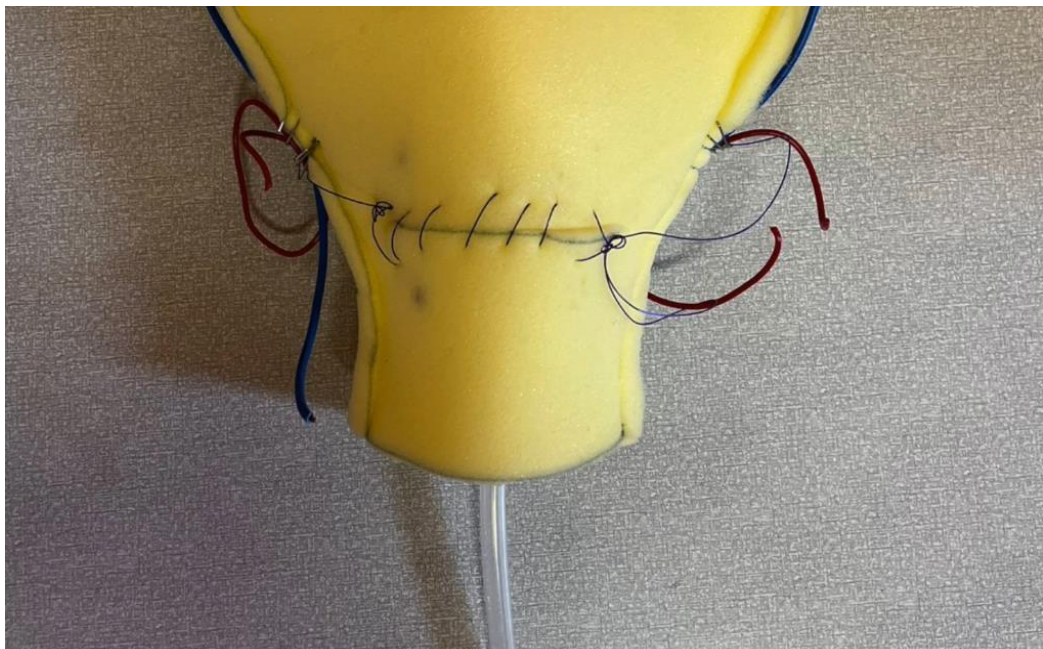


in continua in singolo strato in monofilamento prestando attenzione a non bucare il balloon.



- Riposizionare dell'utero all'interno della pelvi precedentemente esteriorizzato e completare il riempimento fino a 400-500 cc.

- Eseguire zaffo stipato a livello dei fornici vaginali e della vagina al termine dell'intervento.



- Clamp sul rubinetto a 3 vie.

- Segnare con matita dermografica il livello del fondo uterino (per valutare eventuale sovradistensione uterina da accumulo di sangue al di sopra del pallone).
- Rimozione dopo 24 h di foley vescicale e balloon in corso di infusione ossitocica.

6. Novità della tecnica di posizionamento del balloon intrauterino

Le principali innovazioni nella tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri eseguita presso la SC di Ginecologia ed Ostetricia del AOU di Alessandria riguardano, nel parto vaginale:

- L'utilizzo dell'isterometro sulla punta morbida di drenaggio del balloon per facilitare il corretto inserimento dello stesso inizialmente sul fondo uterino.
- Il posizionamento iniziale del balloon a livello del fondo uterino e dopo il gonfiaggio, il progressivo sostenimento ed adagiamento a livello del segmento uterino inferiore mediante l'ausilio di due dita della mano a livello del canale del parto.
 - Il non indispensabile utilizzo della guida ecografica per verificarne durante l'inserimento il corretto posizionamento intrauterino ma la sola visualizzazione del ballon sul segmento inferiore attraverso la vagina. Questo in emergenza aumenta la rapidità della procedura e riduce il numero di operatori necessari.
- L'esecuzione dello zaffo stipato dei fornici vaginali e della vagina.

Nel posizionamento del balloon in corso di parto cesareo le principali innovazioni rispetto alla tecnica standard prevedono:

- L'iniziare il gonfiaggio del balloon e a circa 150 cc, eseguire l'isterorrafia per poi continuare il riempimento una volta riposizionato l'utero nella pelvi. Questo evita il dislocamento del pallone e il suo progressivo adagiarsi a livello del segmento inferiore.

7. Protocollo farmacologico di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP con uterotonici

Il protocollo di trattamento mediante uterotonici in uso presso la SC di Ginecologia ed ostetricia della nostra Azienda ospedaliera-universitaria prevede l'utilizzo in corso di taglio cesareo di:

- Ossitocina 5 UI in bolo e a seguire + 20 UI a 200 ml/h in 500 ml di soluzione oligosalina come prima linea;
- Sulprostone (Nalador fl 0,5 mg/ml 2 ml) come seconda linea.

Il protocollo di trattamento con uterotonici in corso di parto vaginale prevede invece l'utilizzo di:

- 10 UI di ossitocina im al disimpegno della spalla + 20 UI di ossitocina in flebo.

Per tutte le pazienti incluse nello studio è stato eseguito lo stesso trattamento preventivo con uterotonici e in tutti i casi di inserimento di balloon intrauterino è stato associato l'utilizzo del Sulprostone (Nalador).

8.Prevenzione dell'EPP mediante la nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino

La nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri è stata eseguita presso la nostra Azienda ospedaliera-universitaria anche a scopo profilattico.

Dai dati della letteratura emergono chiaramente numerosi fattori di rischio per l'EPP quali: storia di emorragia post-partum di qualsiasi eziologia in una precedente gravidanza, diabete mellito preesistente o gestazionale, disturbi placentari (compresi placenta ritenuta, placenta previa, vasa previa e distacco placentare), la durata prolungata del 3° stadio del travaglio, traumi del tratto genitale (lacerazioni o ematomi) ma anche anemia parto, obesità materna e polidramnios.

Le pazienti considerate ad alto rischio per EPP. mediante un'accurata anamnesi ostetrica, patologica e un'attenta valutazione dei parametri clinici ed ecografici della gravidanza in corso, sono state trattate preventivamente mediante tamponamento uterino con nuova tecnica di posizionamento del balloon.

Tale procedura ha permesso evitare in tali pazienti l'insorgenza di una EPP.

9.Analisi statistica

I dati sono stati elaborati in forma aggregata, anonima. È stata eseguita un'analisi descrittiva delle caratteristiche dei pazienti, in particolare le variabili categoriche sono state rappresentate come frequenze e percentuali, i dati continui come mediana e range interquartile (25° e 75° percentile).

Per valutare l'associazione delle variabili delle pazienti con il verificarsi dell'evento oggetto dello studio (fallimento della nuova tecnica posizionamento del balloon intrauterino) sono stati utilizzati test statistici univariati, in particolare è stato utilizzato il test esatto di Fisher per le variabili categoriali ed il test di Mann-Whitney per variabili continue.

Tutti i test sono a due code e sono considerati statisticamente significativi se $p\text{-value} < 0.05$.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate attraverso il software R (R Foundation for Statistical Computing) versione 4.3.2 o superiore.

Risultati

Dal 1/1/2017 al 31/12/2023 abbiamo identificato dal nostro registro di sala parto 129 casi di EPP. Si tratta dell'1,6% dei parti avvenuti negli anni 2017-2023 presso il nostro ospedale (7966) (Tabella 5 e Grafico 1).

Ginecologia e Ostetricia - analisi statistiche

Characteristic	Overall, N = 129 ¹	0, N = 122 ¹	1, N = 7 ¹	p-value ²
ANNO				0.38
2017	33 (25.58%)	31 (25.41%)	2 (28.57%)	
2018	16 (12.40%)	15 (12.30%)	1 (14.29%)	
2019	21 (16.28%)	18 (14.75%)	3 (42.86%)	
2020	20 (15.50%)	20 (16.39%)	0 (0.00%)	
2021	11 (8.53%)	10 (8.20%)	1 (14.29%)	
2022	8 (6.20%)	8 (6.56%)	0 (0.00%)	
2023	20 (15.50%)	20 (16.39%)	0 (0.00%)	

L'incidenza dei casi di efficacia e fallimento del posizionamento del balloon mediante nuova tecnica per anno sono graficamente sottorappresentati:

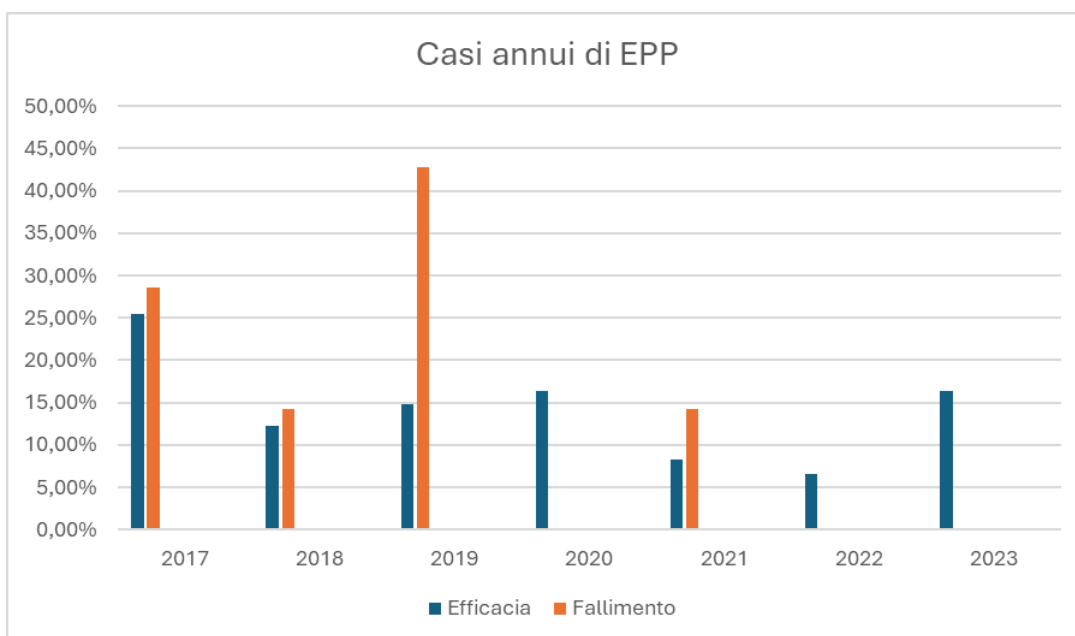


Tabella 5 e grafico 1: Incidenza annua di efficacia e fallimento del posizionamento del balloon.

Nella popolazione oggetto di studio sono stati presi in esame e analizzati i parametri riportati nelle tabelle sottostanti:

GIORNATE DI DEGENZA POST TRATTAMENTO	4.00 (3.00-6.00)	4.00 (3.00-6.00)	6.00 (4.00-8.50)	0.14
ETA' GESTAZIONALE	39.00 (37.00-40.00)	38.50 (37.00-40.00)	40.00 (36.50-40.50)	0.48

Tabella 6: Giornate di degenza post posizionamento del balloon ed età gestazionale delle pazienti considerate nello studio.

Characteristic	Overall, N = 129 ¹	0, N = 122 ¹	1, N = 7 ¹	p-value ²
TAGLI CESAREI				0.72
0	96 (74.42%)	91 (74.59%)	5 (71.43%)	
1	30 (23.26%)	28 (22.95%)	2 (28.57%)	
2	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
ABORTI				>0.99
0	108 (83.72%)	102 (83.61%)	6 (85.71%)	
1	17 (13.18%)	16 (13.11%)	1 (14.29%)	
2	4 (3.10%)	4 (3.28%)	0 (0.00%)	
Hb PRE PARTO	11.00 (10.00-11.90)	11.15 (10.03-11.98)	11.00 (9.65-11.20)	0.48
Hb 1[^] GIORNATA	8.90 (8.00-9.70)	8.90 (8.00-9.70)	8.20 (8.15-8.80)	0.35
Hb 3[^] GIORNATA	8.50 (7.80-9.40)	8.50 (7.80-9.48)	7.90 (7.85-8.55)	0.34
HCT PRE PARTO	0.33 (0.30-0.36)	0.33 (0.31-0.36)	0.32 (0.26-0.33)	0.21
HCT 1[^] GIORNATA	8.50 (7.80-9.40)	8.50 (7.80-9.48)	7.90 (7.85-8.55)	0.34
HCT 3[^] GIORNATA	0.26 (0.24-0.29)	0.26 (0.24-0.29)	0.23 (0.23-0.25)	0.061

Tabella 7: Incidenza dei TC pregressi e aborti nelle pazienti incluse nello studio e parametri laboratoristici analizzati (Emoglobina ed ematocrito preparto e rivalutati in prima e terza giornata post-parto).

Characteristic	Overall, N = 129 ¹	0, N = 122 ¹	1, N = 7 ¹	p-value ²
TIPO DI PARTO:				0.068
1	77 (59.69%)	74 (60.66%)	3 (42.86%)	
2	37 (28.68%)	35 (28.69%)	2 (28.57%)	
3	9 (6.98%)	9 (7.38%)	0 (0.00%)	
4	6 (4.65%)	4 (3.28%)	2 (28.57%)	
DURATA TRAVAGLIO >12H				0.047
No	122 (94.57%)	117 (95.90%)	5 (71.43%)	
Si	7 (5.43%)	5 (4.10%)	2 (28.57%)	
ETA' MATERNA	34.00 (30.00-38.00)	34.00 (30.00-37.00)	36.00 (30.50-41.50)	0.34
INDUZIONE				0.69
No	84 (65.12%)	80 (65.57%)	4 (57.14%)	
Si	45 (34.88%)	42 (34.43%)	3 (42.86%)	
TIPO SECONDAMENTO				0.18
1	47 (36.43%)	44 (36.07%)	3 (42.86%)	

Tabella 8: Incidenza di alcuni dei fattori di rischio dell'EPP (durata prolungata del travaglio, età materna ed induzione) nonché del tipo di parto (eutocico, TC, vaginale operativo e TC d'urgenza) e di secondamento (spontaneo completo ed incompleto, in corso di cesareo e manuale).

2	2 (1.55%)	1 (0.82%)	1 (14.29%)	
3	46 (35.66%)	44 (36.07%)	2 (28.57%)	
4	34 (26.36%)	33 (27.05%)	1 (14.29%)	
baloon_1				0.65
0	29 (22.48%)	27 (22.13%)	2 (28.57%)	
1	100 (77.52%)	95 (77.87%)	5 (71.43%)	
baloon_2				0.61
0	106 (82.17%)	101 (82.79%)	5 (71.43%)	
1	23 (17.83%)	21 (17.21%)	2 (28.57%)	
baloon_3				0.44
0	119 (92.25%)	113 (92.62%)	6 (85.71%)	
1	10 (7.75%)	9 (7.38%)	1 (14.29%)	
baloon_4				0.33
0	122 (94.57%)	116 (95.08%)	6 (85.71%)	

Tabella 9: Incidenza delle principali cause di EPP con necessità di posizionamento del balloon (Atonia uterina, placenta previa, placenta accreta e distacco di placenta).

1	7 (5.43%)	6 (4.92%)	1 (14.29%)	
PATO_1				0.10
0	41 (31.78%)	41 (33.61%)	0 (0.00%)	
1	88 (68.22%)	81 (66.39%)	7 (100.00%)	
PATO_2				>0.99
0	114 (88.37%)	107 (87.70%)	7 (100.00%)	
1	15 (11.63%)	15 (12.30%)	0 (0.00%)	
PATO_3				>0.99
0	123 (95.35%)	116 (95.08%)	7 (100.00%)	
1	6 (4.65%)	6 (4.92%)	0 (0.00%)	
PATO_4				>0.99
0	118 (91.47%)	111 (90.98%)	7 (100.00%)	
1	11 (8.53%)	11 (9.02%)	0 (0.00%)	
PATO_5				>0.99
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
PATO_6				>0.99
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
PATO_7				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
PATO_8				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
PATO_9				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	

PATO_10				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
PATO_11				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
PATO_12				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
PATO_13				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	

Tabella 10: Analisi delle patologie delle pazienti incluse nello studio (assenza di ipertensione gravidica, diabete gestazionale, ipotiroidismo gravidico, GBS +, anemia, colestasi gravidica, PPROM e PPRM).

VOLUME RIEMPIMENTO BAKRI ml				>0.99
150	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
250	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
300	5 (3.88%)	5 (4.10%)	0 (0.00%)	
350	6 (4.65%)	6 (4.92%)	0 (0.00%)	
400	14 (10.85%)	13 (10.66%)	1 (14.29%)	
440	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
450	36 (27.91%)	34 (27.87%)	2 (28.57%)	
500	64 (49.61%)	60 (49.18%)	4 (57.14%)	
PERDITE EMATICHE PRE	600.00 (500.00-1,000.00)	525.00 (500.00-875.00)	1,200.00 (1,000.00-1,500.00)	<0.001
PERDITE EMATICHE POST	300.00 (200.00-535.00)	300.00 (200.00-500.00)	900.00 (775.00-1,000.00)	<0.001
Missing	1	1	0	

Tabella 11: Riassunto dei valori di riempimento del Bakri e dei valori di perdite ematiche pre e post posizionamento del balloon.

Characteristic	Overall, N = 129	No, N = 122	Si, N = 7	p-value
ALTRE_PATO_1				0.63
0	26 (20.16%)	24 (19.67%)	2 (28.57%)	
1	103 (79.84%)	98 (80.33%)	5 (71.43%)	
ALTRE_PATO_2				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_3				>0.99
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_4				>0.99
0	124 (96.12%)	117 (95.90%)	7 (100.00%)	
1	5 (3.88%)	5 (4.10%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_5				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_6				0.20
0	125 (96.90%)	119 (97.54%)	6 (85.71%)	
1	4 (3.10%)	3 (2.46%)	1 (14.29%)	
ALTRE_PATO_7				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_8				>0.99
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_9				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_10				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_11				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_12				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_13				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_14				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_15				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_16				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ALTRE_PATO_17				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	
ALTRE_PATO_18				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	

Tabella 12: Riassunto delle patologie delle 129 pazienti inserite nello studio (nessuna, DM tipo 1, ipertensione, GBS +, tiroidite autoimmune, drepanocitosi, favismo, ipotiroidismo, prolattinoma, endometriosi, mioma, SM, obesità, sindrome ansioso depressiva, HCV +, morbo di Basedow, connettiviti ed anemia).

ALTRI_TRAT_1				
0	83 (64.34%)	76 (62.30%)	7 (100.00%)	0.050
1	46 (35.66%)	46 (37.70%)	0 (0.00%)	
ALTRI_TRAT_2				
0	101 (78.29%)	98 (80.33%)	3 (42.86%)	0.039
1	28 (21.71%)	24 (19.67%)	4 (57.14%)	
ALTRI_TRAT_3				
0	114 (88.37%)	107 (87.70%)	7 (100.00%)	>0.99
1	15 (11.63%)	15 (12.30%)	0 (0.00%)	
ALTRI_TRAT_4				
0	117 (90.70%)	110 (90.16%)	7 (100.00%)	>0.99
1	12 (9.30%)	12 (9.84%)	0 (0.00%)	
ALTRI_TRAT_5				
0	120 (93.02%)	113 (92.62%)	7 (100.00%)	
1	9 (6.98%)	9 (7.38%)	0 (0.00%)	0.60
ALTRI_TRAT_6				
0	113 (87.60%)	106 (86.89%)	7 (100.00%)	
1	16 (12.40%)	16 (13.11%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_7				
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	<0.001
ALTRI_TRAT_8				
0	124 (96.12%)	121 (99.18%)	3 (42.86%)	
1	5 (3.88%)	1 (0.82%)	4 (57.14%)	0.003
ALTRI_TRAT_9				
0	127 (98.45%)	122 (100.00%)	5 (71.43%)	
1	2 (1.55%)	0 (0.00%)	2 (28.57%)	
ALTRI_TRAT_10				
0	129 (100.00%)	122 (100.00%)	7 (100.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_11				
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_12				
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_13				
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_14				
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_15				
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_16				
0	122 (94.57%)	115 (94.26%)	7 (100.00%)	
1	7 (5.43%)	7 (5.74%)	0 (0.00%)	>0.99
ALTRI_TRAT_17				
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	

Tabella 13: Riassunto degli altri trattamenti (farmacologici o chirurgici) a cui sono state sottoposte le pazienti oggetto di studio nel pre parto o nel post parto (nessuno, RCU, profilassi RDS, iniezione Ig anti R, riparazione lacerazione primo, secondo o terzo grado, embolizzazione a.uterine, laparoisterectomia totale/subtotale, drenaggio di ematoma vaginale, sterilizzazione tubarica, episioraffia, ninforaffia, tracheloraffia, colpoperineoraffia, episionomia, rilaparotomia e annessiectomia).

1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
ALTRI_TRAT_18				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	
ALTRI_TRAT_19				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	
ULTERIORI_PRO C_1				0.001
0	51 (39.53%)	44 (36.07%)	7 (100.00%)	
1	78 (60.47%)	78 (63.93%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_2				>0.99
0	120 (93.02%)	113 (92.62%)	7 (100.00%)	
1	9 (6.98%)	9 (7.38%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_3				0.59
0	111 (86.05%)	104 (85.25%)	7 (100.00%)	
1	18 (13.95%)	18 (14.75%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_4				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_5				<0.001
0	124 (96.12%)	121 (99.18%)	3 (42.86%)	
1	5 (3.88%)	1 (0.82%)	4 (57.14%)	
ULTERIORI_PRO C_6				0.003
0	127 (98.45%)	122 (100.00%)	5 (71.43%)	
1	2 (1.55%)	0 (0.00%)	2 (28.57%)	
ULTERIORI_PRO C_7				>0.99
0	121 (93.80%)	114 (93.44%)	7 (100.00%)	
1	8 (6.20%)	8 (6.56%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_8				>0.99
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_9				>0.99
0	125 (96.90%)	118 (96.72%)	7 (100.00%)	
1	4 (3.10%)	4 (3.28%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_10				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_11				>0.99
0	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
1	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_12				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_13				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	
ULTERIORI_PRO C_14				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
ULTERIORI_PRO C_15				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	

Tabella 14: Riassunto delle procedure chirurgiche eseguite sulle pazienti sottoposte al posizionamento del balloon (nessuna, riparazione lacerazione di primo, secondo o terzo grado, embolizzazione a. uterine, laparoisterectomia subtotale/totale, colpoperineoraffia, tracheloraffia, ninforraffia, episoraffia, sterilizzazione tubarica, episionomia, annessiectomia, drenaggio ematoma vaginale e rilaparotomia con suture emostatiche).

COMPLICANZE_1				0.030
0	26 (20.16%)	22 (18.03%)	4 (57.14%)	
1	103 (79.84%)	100 (81.97%)	3 (42.86%)	
COMPLICANZE_2				0.59
0	112 (86.82%)	105 (86.07%)	7 (100.00%)	
1	17 (13.18%)	17 (13.93%)	0 (0.00%)	
COMPLICANZE_3				0.034
0	123 (95.35%)	118 (96.72%)	5 (71.43%)	
1	6 (4.65%)	4 (3.28%)	2 (28.57%)	
COMPLICANZE_4				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	
COMPLICANZE_5				>0.99
0	127 (98.45%)	120 (98.36%)	7 (100.00%)	
1	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)	
COMPLICANZE_6				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
COMPLICANZE_7				>0.99
0	128 (99.22%)	121 (99.18%)	7 (100.00%)	
1	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
COMPLICANZE_8				0.054
0	128 (99.22%)	122 (100.00%)	6 (85.71%)	
1	1 (0.78%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)	

Tabella 15: Analisi delle complicanze verificatesi nelle pazienti oggetto di studio (nessuna, anemia secondaria, shock-RIA, DIC, ematoma postpartum, insufficienza respiratoria, S. HELLP e distacco dei punti dal letto placentare).

ANESTESIA				0.12
1	15 (13.89%)	12 (11.88%)	3 (42.86%)	
2	33 (30.56%)	30 (29.70%)	3 (42.86%)	
3	28 (25.93%)	27 (26.73%)	1 (14.29%)	
4	28 (25.93%)	28 (27.72%)	0 (0.00%)	
5	4 (3.70%)	4 (3.96%)	0 (0.00%)	
Missing	21	21	0	
ISTOLOGICO				>0.99
No	32 (27.12%)	30 (27.03%)	2 (28.57%)	
Si	86 (72.88%)	81 (72.97%)	5 (71.43%)	
Missing	11	11	0	
DURATA INTERVENTO	35.00 (20.00-49.75)	35.00 (20.00-49.25)	39.00 (35.75-47.50)	0.31
Missing	19	18	1	
PA_massima	110.00 (110.00-120.00)	110.00 (110.00-120.00)	110.00 (105.00-115.00)	0.35
Missing	4	4	0	
PA_minima	70.00 (70.00-80.00)	70.00 (70.00-80.00)	70.00 (65.00-75.00)	0.72
Missing	4	4	0	
FC	80.00 (70.00-90.00)	80.00 (70.00-90.00)	85.00 (79.00-94.00)	0.27
Missing	3	3	0	
				0.58

Tabella 16: Riassunto del tipo di anestesia (generale, generale mista, locoregionale, subaracnoidea e sedazione), valori dei parametri vitali (PAS e PAD ed FC), durata dell'intervento ed eventuale esame istologico sulla placenta.

Characteristic	Overall, N = 129	No, N = 122	Si, N = 7
GRUPPO SANGUIGNO			
0 NEG	5 (3.88%)	5 (4.10%)	0 (0.00%)
0 POS	55 (42.63%)	53 (43.44%)	2 (28.57%)
A NEG	4 (3.10%)	4 (3.28%)	0 (0.00%)
A POS	35 (27.13%)	33 (27.05%)	2 (28.57%)
AB NEG	5 (3.88%)	5 (4.10%)	0 (0.00%)
AB POS	7 (5.43%)	7 (5.74%)	0 (0.00%)
B NEG	2 (1.55%)	2 (1.64%)	0 (0.00%)
B POS	16 (12.40%)	13 (10.66%)	3 (42.86%)

Tabella 17: Gruppi sanguigni delle pazienti dello studio.

TIPO DI GRAVIDANZA				>0.99
1	124 (96.12%)	117 (95.90%)	7 (100.00%)	
2	4 (3.10%)	4 (3.28%)	0 (0.00%)	
4	1 (0.78%)	1 (0.82%)	0 (0.00%)	
BMI > 30				>0.99
No	126 (97.67%)	119 (97.54%)	7 (100.00%)	
Si	3 (2.33%)	3 (2.46%)	0 (0.00%)	
PESO ALLA NASCITA	3,320.00 (2,830.00-3,620.00)	3,320.00 (2,835.00-3,597.50)	3,260.00 (2,885.00-3,705.00)	0.72
PESO STIMATO > 4000 g				>0.99
No	122 (94.57%)	115 (94.26%)	7 (100.00%)	
Si	7 (5.43%)	7 (5.74%)	0 (0.00%)	

Tabella 18: Incidenza del tipo di gravidanza (spontanea, FIVET, ICSI). Casi di BMI > 30 Kg/ m2 e peso stimato del neonato > 4000 g. Valore medio di peso alla nascita.

Delle 129 pazienti prese in esame, alle quali è stato posizionato a scopo profilattico o terapeutico il balloon mediante la nuova tecnica, 94 (72,9 %) hanno avuto una perdita ematica minore (ovvero <1000 ml) mentre 35 (27,1%) ha sviluppato una perdita maggiore (ovvero >1000 ml).

Nel campione considerato, 122 (94,57%) hanno avuto successo con la nuova tecnica, senza bisogno di ulteriori interventi invasivi, mentre 7 pazienti (5,43%) hanno necessitato di ulteriori procedure (Grafico 2).

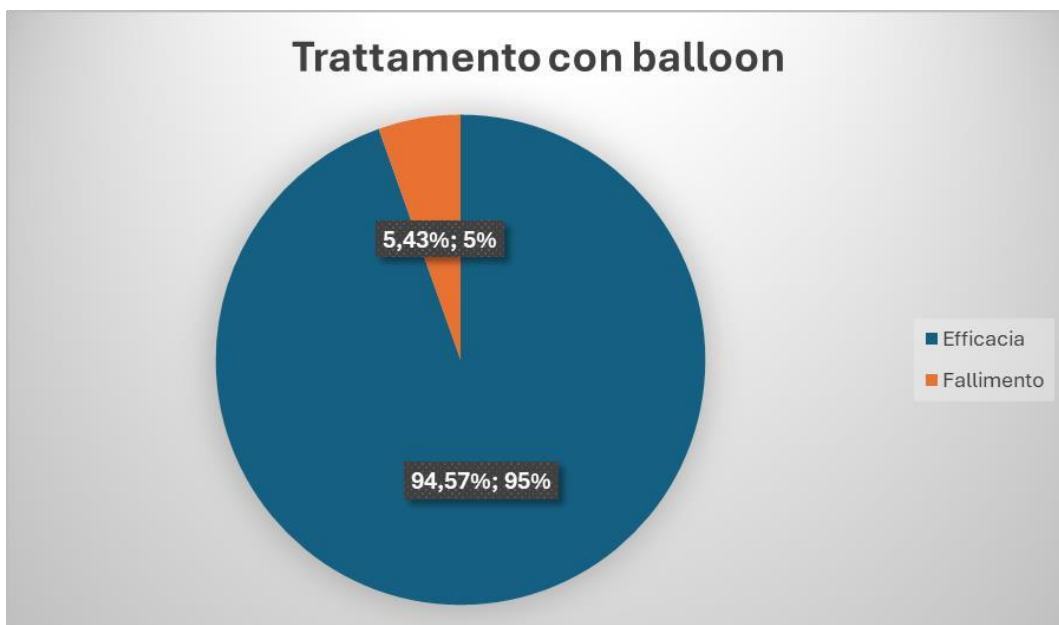


Grafico 2: Incidenza dei casi di efficacia e fallimento della nuova tecnica di posizionamento del balloon intrauterino.

I casi di fallimento della procedura sono pari al 5,43%, di questi solo un caso (1,29%) è correlato al prolapse del balloon dal sito di applicazione, 2 casi (1,55%) con balloon in sede ma ricorso alla laparoisterectomia e 4 casi (3,1%) in cui al tamponamento uterino si è associata una procedura mininvasiva e conservativa (Grafico 3). Due di queste donne hanno avuto un TC, tre un parto eutocico e due un parto vaginale operativo. Tre delle pazienti hanno avuto parto indotto.

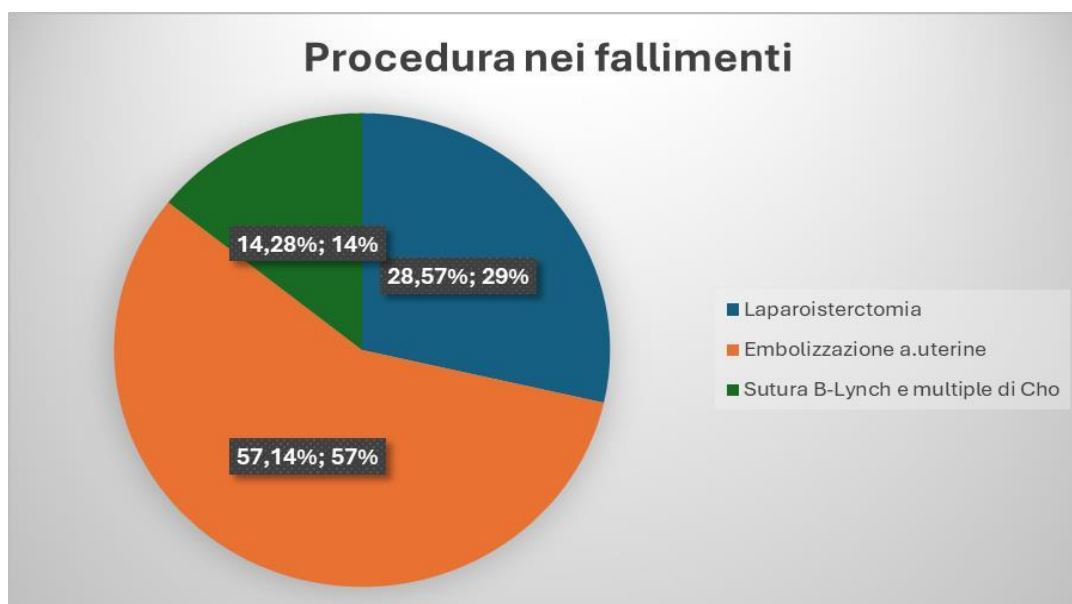


Grafico 3: Incidenza delle singole procedure conseguenti al fallimento del tamponamento con balloon.

Delle 7 pazienti (Tabelle 19-20) nelle quali il tamponamento con balloon intrauterino è stato fallimentare la causa primaria che ha determinato l'EPP era: l'atonia uterina in 3 pazienti (42,85%), disturbi placentari in 3 pazienti (42,85%) e distacco di placenta in una paziente (14,28%).

I fattori di rischio prevalenti nelle pazienti andate incontro a fallimento sono: Età materna avanzata (57,14%), ricorso ad induzione (42,86%), durata del travaglio >12 h (42,86%), anemia (85,71%), parto operativo (28,57%), ricorso a PMA (14,29%) e pregresso TC (14,29%).

CASI	CAUSA DI EPP	TIPO DI PARTO	ETA' GESTAZIONALI	FATTORI DI RISCHIO
1	Placenta low-lying	Eutocico	37+1	Età materna, induzione, travaglio prolungato, anemia
2	Atonia uterina	Operativo	41+1	Età materna, induzione, travaglio prolungato, anemia, parto operativo
3	Atonia uterina	Operativo	40+2	Età materna, induzione, travaglio prolungato, anemia, parto operativo
4	Placenta accreta	Eutocico	40+3	Età materna, PMA
5	Atonia uterina	Eutocico	41+1	Anemia
6	Placenta previa	TC	33+3	TC pregresso, anemia
7	Distacco di placenta	TC	36+4	Anemia

Tabella 19: Caratteristiche principali dei 7 casi di fallimento del trattamento con balloon.

La perdita di sangue media in questo campione era di circa 2125 mL (range 1500-2700 mL). Il volume medio di gonfiaggio del balloon era di 470 mL, 500 ml in 4 casi, 450 ml in due casi e 400 ml in uno.

Il 57,14% (4 pazienti) di tali pazienti è stata sottoposta ad una procedura mininvasiva e conservativa quale l'embolizzazione delle arterie uterine, il 28,57% (2 pazienti) ad un trattamento invasivo come la laparoisterectomia e solo una paziente (14,28%) ad una sutura B-Lynch e suture multiple di Cho. Dopo la procedura chirurgica invasiva o mininvasiva 4 pazienti hanno sviluppato delle complicanze: 2 pazienti anemia secondaria, 1 paziente la CID con necessità di ricovero in RIA e un'altra paziente il distacco dei punti dal letto placentare con sanguinamento importante.

PROCEDURA	PE TOTALI ,mL	Volume rimpimento	Complicanze
Laparoisterectomia	>2500	500	DIC
Embolizzazione a.uterine	>2000	450	Anemia
Embolizzazione a.uterine	2700	500	Anemia
Laparoisterectomia	2000	400	Nessuna
Embolizzazione a.uterine	>2000	500	Nessuna
Embolizzazione a.uterine	2150	450	Nessuna
Sutura B-Lynch e di Cho	1500	500	Distacco punti dal letto placentare

Tabella 20: Caratteristiche principali dei 7 casi di fallimento del trattamento con balloon.

Si è poi andati a vedere quante donne dei due campioni presentassero i singoli fattori di rischio per EPP. I risultati sono presentati schematicamente nella tabella sottostante:

FATTORI DI RISCHIO	Overall, N = 129	0, N = 122	1, N = 7	p value
ETA' MATERNA >= 35	61 (42,29%)	57 (46,7%)	4 (57,1%)	0,59
TC PREGRESSI	33 (25,58%)	31 (25,4%)	2 (28,57%)	0,85
Hb < 12 mmHg	97 (75,2%)	91 (74,6%)	6 (85,7%)	0,5
DURATA TRAVAGLIO >12	7 (5,4%)	5 (4%)	2 (28,57%)	0,005
DIABETE	11 (8,5%)	11 (9,01%)	0 (0%)	0,4
POLIDRAMNIOS	1 (0,78%)	1 (0,82%)	0 (0%)	0,8
IPERTENSIONE	5 (3,87%)	5 (4,09%)	0 (0%)	0,58
BMI > 30 Kg/m ²	3 (2,33%)	3 (2,46%)	0 (0%)	0,67
MACROSOMIA	1 (0,78%)	1 (0,82%)	0 (0%)	0,8
GRAVIDANZA MULTIPLA	4 (3,1%)	4 (3,28%)	0 (0%)	0,63
DISTURBI PLACENTALI	39 (30,23%)	35 (28,7%)	4 (57,14%)	0,11
PMA	10 (7,75%)	8 (6,56%)	2 (28,57%)	0,03
NULLIPARITA'	57 (44,2%)	54 (44,26%)	3 (42,85%)	0,94
PARTO OPERATIVO	6 (4,65%)	4 (3,27%)	2 (28,57%)	0,002
PREGRESSA EPP	1 (0,78%)	1 (0,82%)	0 (0%)	0,8
PPROM	30 (23,25%)	29 (23,77%)	1 (14,29%)	0,56
MULTIPARITA'	72 (55,81%)	68 (55,73%)	4 (57,14%)	0,94
INDUZIONE	45 (34,88%)	42 (34,43%)	3 (42,86%)	0,65

Tabella 21: Fattori di rischio per EPP presenti nei due campioni. Le percentuali sono state calcolate sul campione totale, sui casi di efficacia della procedura di tamponamento con balloon e sui casi di fallimento della stessa.

Nel campione preso in esame l'età media al parto è di 34 anni (30-38) con lieve incremento dell'età media materna al momento del parto nel gruppo dei fallimenti (36 anni).

Per ciò che concerne l'obesità, definita come un valore di BMI > 30 Kg/m², si hanno solo 3 pazienti obese (2,33%) e nessuna di queste è andata incontro a fallimento della procedura.

Di casi di macrosomia e polidramnios si annovera solamente un singolo caso (0,78%) per ciascuna delle due condizioni e nessuno di questi era presente nelle 7 pazienti con fallimento della nuova tecnica di posizionamento del balloon.

Prendendo in esame la storia ostetrica e ginecologica delle pazienti si hanno:

- 57 pazienti nullipare (44,2%) nel campione globale di cui 3 (42,85%) andate incontro a fallimento.
- 72 pazienti multipare (55,81%) nel campione globale di cui 4 (57,14%) andate incontro a fallimento.

Per quanto riguarda la tipologia di gravidanza e di concepimento dai dati analizzati emerge che: 10 pazienti (7,75%) hanno ricorso a procedure di PMA e 2 di queste rientrano nel gruppo dei fallimenti e 4 pazienti (3,1%) hanno avuto una gravidanza gemellare.

Considerando i precedenti tagli cesarei, le pazienti pre-cesarizzate sono 33 (25,58%) del totale e 2 (28,57%) nel gruppo dei fallimenti.

Solo un singolo caso di pregressa EPP è stato rilevato come fattore di rischio nella popolazione di pazienti esaminate.

Analizzando invece l'anamnesi patologica remota e prossima delle pazienti, la situazione che è stata rilevata è la seguente:

- Diabete: 11 casi di diabete e tutti nel gruppo dei non fallimenti.
- Ipertensione: 5 casi di ipertensione anch'essi esclusivamente nelle pazienti con efficacia della procedura.
- Anemia (Hb<12 mmHg): 97 casi totali (75,2%) di anemia preparto, condizione presente in 6 delle 7 pazienti (85,7%) che hanno avuto il fallimento del tamponamento con balloon.

Infine, valutando parametri relativi al parto e parametri ecografici relativi alla gravidanza in corso emerge che:

- 7 pazienti di cui 2 rientranti nel gruppo dei fallimenti hanno avuto un prolungamento della durata del travaglio.
- 2 delle 6 pazienti nelle quali si è ricorso ad un parto operativo vaginale sono andate incontro a fallimento.
- 30 erano i casi di PPRM e solo 1 rientra tra i fallimenti.
- I disturbi placentari in 4 (57,14%) delle 6 pazienti in cui la nuova tecnica di posizionamento del balloon è risultata inefficace.
- L'induzione al parto è stata eseguita in 42 pazienti con tamponamento intrauterino efficace e 3 pazienti andate incontro a fallimento.

Dall'analisi statistica di questi parametri è possibile affermare che con una soglia di significatività statistica di 0,05, i fattori di rischio per EPP che risultano significativi (con p value< 0,05) sono:

- Durata del travaglio > 12 h (p value = 0,005).
- PMA (p value= 0,03).
- Parto operativo (forcipe o ventosa) (p value= 0,002).

Discussione

Dal presente studio è emerso un tasso complessivo di successo pari al 94,57 % nel trattamento dell'EPP mediante tamponamento con balloon intrauterino attraverso la nuova tecnica di posizionamento. Questo risultato è coerente con i precedenti risultati presenti in letteratura negli studi di Gronvall et al. (95), che hanno riportato un tasso di successo complessivo dell'86%, e di Nagai et al (96) in cui il tasso di successo riferibile alla procedura era pari al 90%.

In considerazione dei 7966 parti avvenuti presso l'SC di Ginecologia e ostetricia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Alessandria negli anni 2017-2023 sono stati inclusi nello studio 129 casi di EPP con una prevalenza del fenomeno del 1,6%.

Dei 129 casi di EPP presi in esame, i casi di fallimento dovuti alla fuoriuscita del balloon dal sito di applicazione all'interno della cavità uterina sono pari all' 1,29 % vale a dire un singolo caso tra quelli inclusi nello studio.

L'attenta analisi di questo singolo caso di fallimento dovuto al displacement del balloon inserito in corso di taglio cesareo, risalente al 2021 e riferibile alla paziente con codice identificativo 1092 nel nostro database, ha permesso di definire come possibile causa di tale espulsione, la presenza di numerosi coaguli sul fondo uterino non precedentemente identificati e rimossi. Nel caso in esame, si era reso necessario procedere ad una cauta revisione della cavità uterina e somministrazione di misoprostolo 800 mg per via rettale. In considerazione dell'atonìa uterina moderata ma della persistenza del sanguinamento vaginale fu quindi necessario ricorrere alla rilarotomia con esecuzione di sutura B-Lynch e suture multiple di Cho.

Come ulteriori casi di fallimenti, rispetto ai casi totali di EPP verificatesi tra il 2017 e il 2013, è possibile annoverare altri 2 casi (1,5 % del nostro campione) nei quali è stato necessario ricorrere ad una laparosterectomia totale o subtotale. Tali casi si sono verificati nel 2017 e nel 2019 e sono rispettivamente riferibili alle pazienti con codice identificativo 1001 e 1061.

L'analisi critica di tali casi ha permesso di identificare alcuni fattori di rischio che sembrerebbero essere stati responsabili del fallimento del tamponamento uterino mediante balloon e della necessità di ricorrere ad una procedura invasiva come l'isterectomia.

Nel caso della paziente con codice identificativo 1001, è stato possibile identificare tra i fattori di rischio responsabili del fallimento i seguenti:

- Età materna avanzata > 40 anni;
- Bassa Hb preparto;
- Durata del travaglio prolungata (> 12 h);
- Ricorso all'induzione;
- Anomalia di placentazione (placenta low lying);
- Inserimento tardivo del balloon intrauterino. Questo sembrerebbe essere uno dei principali fattori determinanti il fallimento della procedura. Come indicato dai dati

di letteratura, un inserimento tardivo del balloon, quando le perdite ematiche sono già \geq a 1000 cc (quindi superiore rispetto alla tempistica consigliata dal nostro protocollo) ne determina una minor efficacia della procedura di tamponamento uterino.

Nel suddetto caso di fallimento è stato necessario ricorrere al protocollo di trasfusione (4 unità di GR e 1 di plasma) oltre che alla procedura chirurgica invasiva. Il decorso post-operatorio è stato complicato dallo sviluppo di coagulazione intravascolare disseminata (CID) con necessità di una gestione della paziente in Unità di terapia intensiva, prolungandone così la degenza post procedurale fino a 9 giorni.

Il secondo caso di fallimento della procedura di trattamento dell'EPP mediante balloon intrauterino riguardante la paziente con codice identificativo 1061. Per questa paziente ritornano alcuni dei medesimi fattori di rischio già citati:

- Età materna avanzata (43 anni);
- Alterazioni della placentazione come la presenza di zone di accretismo placentare, classico fattore di rischio emergente anche dalla letteratura.

Inoltre, in tale caso emerge come fattore di rischio il ricorso a procedure di PMA (Procreazione medicalmente assistita) di secondo livello quale la FIVET (fecondazione in vitro con embryo transfer).

Dal nostro studio e dalla conseguente analisi statistica, infine, sono stati identificati anche 4 casi (3,1%) di associazione tra il tamponamento con balloon intrauterino e procedure conservative quale l'embolizzazione delle arterie uterine.

Tali casi, verificatesi nel 2017, 2018 e 2019 (codici identificativi 1011, 1044, 1063 e 1069), hanno portato alla necessità di ricorrere ad un'ulteriore procedura mininvasiva conservativa (embolizzazione delle arterie uterine) al fine di evitare delle complicanze correlate al continuo ed eccessivo sanguinamento post tamponamento considerando però la giovane età delle pazienti e rispettando la volontà di prole futura.

Il ricorso all'associazione della procedura di embolizzazione delle arterie uterine è stata possibile in quanto essa rappresenta una procedura interna alla nostra Azienda ospedaliera universitaria data la pronta disponibilità della radiologia interventistica.

Nel nostro studio sono stati considerati anche i casi di posizionamento del balloon mediante la nuova tecnica a scopo preventivo nelle pazienti ad alto rischio, definite tali sulla base della storia ostetrica, anamnesi patologica prossima e remota e decorso della gravidanza in atto.

I fattori considerati nella scelta di inserire il balloon a scopo profilattico sono i classici fattori di rischio per EPP definiti dalla letteratura, tra i quali uno dei principali e maggiormente determinanti è l'aver avuto un'emorragia post partum in una precedente gravidanza.

Nello studio è emerso un caso di posizionamento intrauterino del balloon al fine di prevenire una EPP in una paziente con EPP pregressa ed è riferibile alla paziente con codice identificativo 1011, la quale aveva avuto una EPP nel 2017 e a cui si era

ricorso, in considerazione del desiderio di prole futura della donna, all'associazione del tamponamento con balloon e all'embolizzazione delle a. uterine.

In occasione della seconda gravidanza e parto della paziente sopracitata avvenuto nel 2019 si è quindi giudicato opportuno il ricorso al tamponamento con balloon a scopo profilattico. La procedura preventiva si è dimostrata efficace nel ridurre le perdite ematiche nel post partum.

Altri fattori di rischio noti per EPP sono l'obesità e il polidramnios che determinando una sovradistensione della muscolatura miometriale possono indurre atonia uterina con conseguente emorragia post partum.

Le pazienti incluse nello studio con BMI > 30, identificabili con i codici 1045 ,1102 e 1104 del nostro database, sono state sottoposte all'inserimento profilattico del balloon eseguito sempre mediante la nuova tecnica di posizionamento così come la paziente con codice identificativo 1114 nella quale, dopo le misurazioni ecografiche dell'AFI, è stato possibile diagnosticare una condizione di polidramnios.

Conclusioni

Nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP il tamponamento con balloon intrauterino risulta essere un metodo tempestivo ed efficace.

Il nuovo metodo di posizionamento presentato nel presente studio ha dimostrato un'efficacia nel 94,57% dei casi, con una bassa percentuale di fallimenti (5,43%).

Tale metodica innovativa ha permesso di ridurre il tempo di posizionamento del balloon in cavità uterina, ha ridotto la possibilità di fuoriuscita del balloon dal suo corretto sito di applicazione all' interno dell'utero e le perdite ematiche post procedurali, riducendo così anche il ricorso a procedure invasive e la necessità di trasfusioni. Tuttavia, l'efficacia della nuova tecnica potrebbe essere influenzata da fattori come la durata del travaglio e le perdite ematiche significative.

Ulteriori studi randomizzati con più ampi campioni di pazienti sono auspicabili per la valutazione, e la successiva validazione clinica, di questa tecnica di posizionamento del balloon intrauterino tipo Bakri nella prevenzione e nel trattamento dell'emorragia post partum.

Bibliografia

- (1) Mousa H, Alfirevic Z. Treatment of primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. Issue 1 Art. No:CD003249.
- (2) Arulkumaran S, Mavrides E, Penney GC. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline N. 52. 2009.
- (3) American College of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum Hemorrhage. ACOG Practice Bulletin No 76. Obstetrics and Gynecology 2006; 108:1039-47.
- (4) World Health Organization. WHO guidelines for the management of the postpartum hemorrhage and retained placenta, 2009.
- (5) National Institute for Health and Clinical Excellence. Intrapartum Care. Care of healthy women and their babies during childbirth. CG55, London, 2007.
- (6) Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health 2014;2: e323–33. (Systematic Review).
- (7) Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. SOGC Clinical Practice Guidelines. J Soc Obstet Gynaecol Can 2000; 22:271-81.
- (8) Knight M, Callaghan W, et al Trends in postpartum hemorrhage in high resources countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. BMC Pregnancy and Childbirth 2009; 9:55.
- (9) ISS-SNLG. Linea guida Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Linea guida 26, ottobre 2016.
- (10) Leduc D, Senikas V, Lalonde A. SOCG Clinical Practice Guideline: No 235, Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. J Obstet Gynecol Canada 2009; 31:980-93.
- (11) Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. Eur. J. Obstet.Gynecol. Reprod. Biol., 1993; 48: 15-8. Livello ISS V (ACOG III).
- (12) Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with post-partum hemorrhage with vaginal birth. Obstet. Gynecol., 1991; 77: 69-76. Livello ISS IV (ACOG III).
- (13) Sheiner E, Sarid L, Levy A et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early post-partum hemorrhage: a population-based study. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med., 2005; 18: 149. Livello ISS V (ACOG II-3).
- (14) Mukherjee S, Sabaratnam A. Post-partum haemorrhage. Obstet Gynaecol Reprod Med 2009; 19: 121-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2009.01.005>.

- (15) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Green-Top Guideline No.27, January 2011- Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa previa: diagnosis and management.
- (16) The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee opinion no. 266, January 2002: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2002; 99:169–170.
- (17) RCOG. Management of third and fourth degree perineal tears. Greentop guideline no. 29. March 2007.
- (18) Toglia MR, Repair of episiotomy and perineal lacerations associated with childbirth. In: UptoDate. Charles J Lockwood, MD, MCHM Ultima consultazione: 14/08/2015.
- (19) Simioni P, Campello E. Hemostatic changes in pregnancy. *Reviews in Health Care* 2013; 4(Suppl 3): 31-39; <http://dx.doi.org/10.7175/rhc.v4i3s.878>.
- (20) Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003249. DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub2. Accessed 12 June 2024.
- (21) Le Bas A, Chandrabaran E, et al. Use of the "obstetric shock index" as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124:253-5.
- (22) Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M et al. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma* 2009; 67(6):1426-30.
- (23) Singh S, McGlennan A, et al. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia* 2012; 67:12-8.
- (24) Rodolfo Carvalho Pacagnella, Anderson Borovac-Pinheiro, Assessing and managing hypovolemic shock in puerperal women, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 61, 2019.
- (25) Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A 2011) (Hutton EK, Hassan ES 2007.
- (26) Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS): la prevenzione e la gestione dell'emorragia del post partum” Serena Donati 2017.
- (27) Miller HE, Ansari JR. Uterine atony. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022 Apr 1;34(2):82-89. doi: 10.1097/GCO.0000000000000776. PMID: 35102109.
- (28) Staniczek J, Manasar-Dyrbuś M, Skowronek K, Winkowska E, Stojko R. Foley Catheter as a Tourniquet for Peripartum Hemorrhage Prevention in Patients with Placenta Accreta Spectrum-A Two Case Report and a Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 23;59(4):641. doi: 10.3390/medicina59040641. PMID: 37109599; PMCID: PMC10146152.

- (29) Ninan K, Ali R, Morfaw F, McDonald SD. Prevention of pre-eclampsia with aspirin: A systematic review of guidelines and evaluation of the quality of recommendation evidence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Apr;161(1):26-39. doi: 10.1002/ijgo.14471. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36129381
- (30) Giouleka, S., Tsakiridis, I., Kalogiannidis, I., Mamopoulos, A., Tentas, I., Athanasiadis, A. & Dagklis, T. (2022). Postpartum Hemorrhage: A Comprehensive Review of Guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 77 (11), 665-682. doi: 10.1097/OGX.0000000000001061.
- (31) Mousa 2014, Arulkumaran 2009, ACOG 2006, WHO 2009, NICE 2014.
- (32) Zhang WH, Deneux, Tharaux C, Blocklehurst P et al. EUPHRATES Group. Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomized trial in 13 European countries. *BMJ* 2010; 340:c293.
- (33) McLintock C, James AH. Obstetric hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8):1441-51.
- (34) RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Postpartum haemorrhage, prevention and management (Green-top Guideline n. 52). London: RCOG, 2009.
- (35) Linee guida AOGOI 2009.
- (36) Bose P, Regan F, Pateron-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*, 2006; 113: 919-24. Livello ISS V (ACOG III).
- (37) Bissoni RS, Holtzgrave DR, Lawler F et al. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J.*
- (38) Kwan I, Bunn F, Roberts I, on behalf of the WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003;(3): CD002245. Livello ISS I (ACOG I).
- (39) Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for PPH, *Cochrane Review*, 2004. Livello ISS I (ACOG II-1) .
- (40) Dreyfus M, Beucher G, Mignon A, Langer B. Prise en charge obstétricale initiale en cas d'hémorragie du post-partum. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2004; 33 (Suppl. 8): 4S57-4S64. Livello ISS VI (ACOG III).
- (41) ACOG Practice Bulletin No. 76. American College of Obstetricians and Gynecologists. Post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynec.*
- (42) Mousa HA, Cording V, Alfirevic Z. Risk factors and interventions associated with major primary postpartum hemorrhage unresponsive to first-line conventional therapy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2008; 87 (6): 652-61. Livello ISS V (ACOG III).
- (43) Anderson JM. Prevention and Management of Post-partum Hemorrhage. *Am. Fam. Physician.*, 2007; 75: 875-82. Livello ISS VI (ACOG III).

- (44) Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of post-partum hemorrhage with misoprostol. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2007; 99 (Suppl. 2): S198-201. Livello ISS II (ACOG I).
- (45) Blum J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of post-partum hemorrhage with misoprostol. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2007; 99: S202-S205. Livello ISS IV (ACOG II-3).
- (46) Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary post-partum haemorrhage. Update of: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (1): CD003249. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007 Jan 24; (1): CD003249. Livello ISS I (ACOG II-1).
- (47) Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT. Managing massive postpartum haemorrhage. *BJOG* 2009; 116(12):1687-8.
- (48) WHO. World Health Organization. WHO guidelines for the management of the postpartum hemorrhage and retained placenta. Geneva: World Health Organization, 2009.
- (49) ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108(4):1039-47.
- (50) Waters E. Surgical management of post-partum hemorrhage with particular reference to ligation of uterine arteries. *AJOG*, 1952; 64: 1143-48. Livello ISS V (ACOG).
- (51) O'Leary JL, O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of intractable post-partum hemorrhage. *AJOG*, 1966; 94: 920-4. ISS V (ACOG III).
- (52) Fahmy K. Uterine artery ligation to control post-partum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1987;25: 363-367. Livello ISS V (ACOG III).
- (53) AbdRabbo SA. Stepwise uterine devascularization: a novel technique for management of uncontrolled post-partum hemorrhage with preservation of the uterus. *AJOG*, 1994; 171: 694-700. Livello ISS V (ACOG III).
- (54) Verspyck E, Resch B, Sergent F et al. Surgical uterine devascularisation for placenta accreta: immediate and long-term follow-up. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 444-447. Livello ISS V (ACOG III).
- (55) Clark AL, Phelan JP, Yeh SY, Bruce SR, Paul RH. Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 1985; 66: 353-6. Livello ISS V (ACOG III).
- (56) Ledee N, Ville Y, Musset D et al. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001; 94: 189-196. Livello ISS V (ACOG III).
- (57) B-Lynch C, Coker A, Lawal AH et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *BJOG*, 1997; 104: 372-375. Livello ISS V (ACOG II9).

- (58) Allam MS, B-Lynch C. The B-Lynch and other uterine compression suture techniques. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2005; 89: 236-41. Livello ISS V (ACOG III).
- (59) Holtsema H, Nijland R, Huisman A, Dony J, van den Berg PP. The B-Lynch technique for post-partum haemorrhage: an option for every gynaecologist. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2004; 115: 39.
- (60) Tsitlakidis C, Alalade A, Danso D, B-Lynch C. Ten year follow-up of the effect of the B-Lynch uterine compression suture for massive post-partum hemorrhage. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 2006; 51 (6): 262- 5. Livello ISS V (ACOG III).
- (61) Hayman R, Arulkumaran S, Steer P. Uterine compression sutures: surgical management of post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2002; 99: 502-6. Livello ISS V (ACOG III).
- (62) Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Raio L, Bolis P, Surbek D. The Hayman technique: a simple method to treat post-partum haemorrhage. *BJOG*, 2007; 114: 362-365. Livello ISS V (ACOG III).
- (63) Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.*, 2000; 96: 129-131. Livello ISS V (ACOG III).
- (64) Nelson GS, Birch C. Compression sutures for uterine atony and hemorrhage following cesarean delivery. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2006; 92: 248-250. Livello ISS V (ACOG III).
- (65) Pereira A, Nunes F, Pedroso S et al. Compressive uterine sutures to treat post-partum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 106: 569-572. Livello ISS V (ACOG III).
- (66) Ouahba J, Piketty M, Huel C, Azarian M, Feraud O, Luton D, Sibony O, Oury J. Uterine compression sutures for post-partum bleeding with uterine atony. *BJOG*, 2007; 114: 619-622. Livello ISS V (ACOG III).
- (67) Hackethal A, Brueggmann D, Oehmke F, Tinneberg HR, Zygmunt MT, Muenstedt K. Uterine compression U-sutures in primary post-partum hemorrhage after Cesarean section: fertility preservation with a simple and effective technique. *Hum. Reprod.*, 2008; 23 (1): 74-9. Livello ISS V (ACOG III).
- (68) Baskett TF. Uterine compression sutures for post-partum hemorrhage: efficacy, morbidity and subsequent pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 110 (1): 68-71. Livello ISS V (ACOG III).
- (69) NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Intrapartum care: care of healthy and their babies during childbirth. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- (70) Greer I, Lang G, Patel N. The management of post partum haemorrhage. Aberdeen: Scottish Obstetric Guidelines and Audit Projects 1998.
- (71) Roopnarinesingh R, Fay L, McKenna P. A 27 years review of obstetric hysterectomy *J Obstet Gynecol* 2003; 23:252-4. Sachs B, Delacy D, Green J et al.

Recombinant activated factor VII in spinal surgery: a multicenter, randomised, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Spine* 2007; 1; 32(21):2285-93.

(72) Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1):65.

(73) Jacobs A, Lockwood C, Barss V. Management of postpartum haemorrhage at vaginal delivery. *UpToDate* 2012. Available from: <http://www.uptodate.com>.

(74) James A, McLintock C, Lockhart E. Postpartum haemorrhage :when uterotonics and sutures fail. *Am J Haematol* 2012, available from <http://wileyonlinelibrary.com/sgi-bin/jhome/35105>.

(75) Franchini M, Lippi G, Franchi M. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG*, 2007; 114: 8-15. Livello ISS V (ACOG II-3).

(76) McMorrow RC, Ryan SM, Blunnie WP, Bowen M, Carton EG, Gardiner J, Geary M, Loughrey JP. Use of recombinant factor VIIa in massive post-partum haemorrhage. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008; 25 (4): 293-8. Livello ISS IV (ACOG II-2).

(77) Bhuskute N, Kritzinger S, Dakin M. Recombinant factor VIIa in massive obstetric haemorrhage. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008; 25 (3): 250-1. Livello ISS VI (ACOG III).

(78) Henrich W, Surbek D, Kainer F, Grottko O, Hopp H, Kiesewetter H, Koscielny J, Maul H, Schlembach D, von Tempelhoff GF, Rath W. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J. Perinat. Med.*, 2008; 36 (6): 467-78. Livello ISS VI (ACOG III).

(79) Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Senoun G et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD003249.

(80) Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6: Cd007872.

(81) Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG*. 2009 May;116(6):748-57. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02113.x. PMID: 19432563.

(82) Raynal P. Le ballonnet de Bakri [Bakri balloon]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Jul-Aug;39(7-8):438-41. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.04.001. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21742536.

(83) WHO recommendation on uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

(84) Updated: Oct 21, 2021 Author: Gabor C Mezei, MD, PhD; Chief Editor: Carl V Smith.

- (85) G. S. Condous, et al. The “Tamponade Test” in the Management of Massive Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101(4) :767-772.
- (86) Leparco S, Viot A, Benachi A, Deffieux X. Migration of Bakri balloon through an unsuspected uterine perforation during the treatment of secondary postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jun;208(6): e6-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.052. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23470856.
- (87) Xu T-y, Fu Q. Risk factors for Bakri balloon tamponade failure in the management of postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 160:685-690.
- (88) Varatharajan L, Chandrharan E, Sutton J, Lowe V, Arulkumaran S. Outcome of the management of massive postpartum hemorrhage using the algorithm "HEMOSTASIS". *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 May;113(2):152-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.021. Epub 2011 Mar 10. PMID: 21396642.
- (89) Ruiz Labarta FJ, Pintado Recarte MP, Joigneau Prieto L, Bravo Arribas C, Bujan J, Ortega MA, De León-Luis JA. Factors Associated with Failure of Bakri Balloon Tamponade for the Management of Postpartum Haemorrhage. Case Series Study and Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2021 Mar 8;9(3):295. doi: 10.3390/healthcare9030295. PMID: 33800388; PMCID: PMC7999507.
- (90) Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, Suarez-Rebling D, Eckardt M, Theron G, Burke TF. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr;222(4): 293.e1-293.e52. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31917139.
- (91) Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandrharan E, Miller S, Burke T, Ossanan G, Andres Carvajal J, Ramos I, Hincapie MA, Loaiza S, Nasner D; FIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committee. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Mar;157 Suppl 1(Suppl 1):3-50. doi: 10.1002/ijgo.14116. PMID: 35297039; PMCID: PMC9313855.
- (92) Hu Y, Cui L, Zhang C, Chen F. Timely use of Bakri intrauterine balloon tamponade contributes to the effectiveness in controlling severe postpartum hemorrhage. *Exp Ther Med.* 2024 Mar 1;27(5):177. doi: 10.3892/etm.2024.12465. PMID: 38515648; PMCID: PMC10952343.
- (93) Soyama H, Miyamoto M, Ishibashi H, Nakatsuka M, Kawauchi H, Sakamoto T, Matuura H, Kuwahara M, Takasaki K, Iwahashi H, Kato K, Yoshida M, Takano M, Sasa H, Furuya K. Analysis of prophylactic Bakri balloon tamponade failure in patients with placenta previa. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Jan;58(1):159-163. doi: 10.1016/j.tjog.2018.11.029. PMID: 30638472.
- (94) Overton E, D'Alton M, Goffman D. Intrauterine devices in the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Mar;230(3S): S1076-S1088. doi: 10.1016/j.ajog.2023.08.015. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37690862.

(95) Gronvall M, Tikkanen M, Tallberg E, Paavonen J, Stefanovic V. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:433-438.

(96) Nagai S, Kobayashi H, Nagata T, Hiwatashi S, Kawamura T, Yokomine D, Orita Y, Oki T, Yoshinaga M, Douchi T. Clinical Usefulness of Bakri Balloon Tamponade in the Treatment of Massive Postpartum Uterine Hemorrhage. *Kurume Med J.* 2016;62(1-2):17-21. doi: 10.2739/kurumemedj.MS65004. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26935443.