

## PREECLAMPSIA SEVERA: MANEJO CONSERVADOR VS MANEJO AGRESIVO

### SEVERE PREECLAMPSIA: CONSERVATIVE MANAGEMENT VS AGGRESSIVE MANAGEMENT

*Hernando Velasco S., Stefany Whiteman R.*

*Estudiantes de XII Semestre de la carrera de doctor en medicina. Universidad de Panamá.*

**Asesora: Dra. Argelis Whiteman de Bailey**

*Médica Ginecóloga y Obstetra de la Caja de Seguro Social y Centro Médico Nacional.*

#### RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno que complica frecuentemente los embarazos. La preeclampsia se considera severa cuando la presión arterial sistólica es igual o mayor a 160 mmHg o la presión diastólica es igual o mayor a 110 mmHg. El curso de la preeclampsia severa está asociado con un deterioro progresivo de la condición materna.

La interrupción de la gestación está ampliamente aceptada como tratamiento definitivo cuando el estado materno o fetal se encuentra alterado o cuando se haya alcanzado las 34 semanas de gestación. Sin embargo, en etapas más tempranas, el manejo es aún controversial, debido a que la interrupción se asocia a un peor pronóstico para el neonato.

**Palabras clave.** preeclampsia severa, manejo conservador, manejo agresivo.

#### ABSTRACT

Preeclampsia is a disorder that often complicates pregnancies. It is considered severe when the systolic blood pressure is  $\geq 160$  mmHg or the diastolic blood pressure  $\geq 110$  mmHg. Severe preeclampsia is associated with a progressive damage of maternal condition. Interruption of pregnancy is broadly accepted as a definitive treatment when maternal or fetal condition is altered or when pregnancy has reached 34 weeks. Nevertheless, in earlier stages, the handling is controversial, because the interruption is associated to a worse neonatal outcome.

**Key words.** severe preeclampsia, conservative handling, aggressive handling.

Los trastornos hipertensivos representan la complicación más común de los embarazos. Luego del embolismo, son la segunda causa de muerte materna en los Estados Unidos, representando el 15 % del total de las muertes. El término hipertensión en el embarazo describe un amplio espectro de patologías, en las cuales la presión arterial y la presencia de otras manifestaciones puede ser variable. Según el Grupo Nacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo, los trastornos hipertensivos del embarazo se pueden clasificar en los siguientes grupos:

1. Hipertensión crónica.
2. Preeclampsia-eclampsia.
3. Hipertensión crónica más preeclampsia agregada.
4. Hipertensión gestacional transitoria o crónica.<sup>1</sup>

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, específico del embarazo, de causa desconocida.

Se caracteriza por el hallazgo de elevación de la presión arterial, así como proteinuria, luego de la semana 20 de gestación.<sup>2,3</sup> Esta condición afecta aproximadamente del 5 al 8 % de los embarazos, siendo una causa significativa de morbi-mortalidad materna y fetal.<sup>1,4,5</sup>

El diagnóstico adecuado de esta enfermedad representa un aspecto muy importante. El colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, así como el Grupo Nacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo han establecido los criterios diagnósticos para la preeclampsia, estos son<sup>1,5</sup>:

1. Presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg o una presión diastólica igual o mayor a 90 mmHg luego de la semana 20 de gestación, en una mujer con una presión arterial normal previo al embarazo.
2. Excreción urinaria de 0,3 g o más de proteínas en un período de 24 horas.

Se considera severa la preeclampsia cuando la presión arterial sistólica es igual o mayor a 160 mmHg o la presión diastólica es igual o mayor a 110 mmHg, ésta debe ser medida en dos ocasiones, separadas por lo menos por seis horas. También puede haber una excreción urinaria de 5.0 g o más de proteínas en un período de 24 horas. Otros hallazgos pueden presentarse, entre éstos, oliguria (menos de 500 mL de orina en 24 horas), disturbios cerebrales o visuales, edema pulmonar o cianosis, dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, función hepática alterada, trombocitopenia, así como restricción del crecimiento intrauterino.<sup>1,6</sup>

Muchos han sido los factores asociados al desarrollo de trastornos hipertensivos durante la gestación. Se ha reportado asociación entre preeclampsia y presión arterial sistólica elevada antes de la gestación, así como, sobrepeso.<sup>7</sup> Esta patología es más común en primigrávidas que en pacientes con embarazos previos. Se ha encontrado, además, asociación entre la edad materna y el desarrollo de preeclampsia, siendo esta última más frecuente en mujeres jóvenes. Se ha identificado una serie de marcadores bioquímicos como factores de riesgo, entre éstos, niveles elevados de homocisteína.<sup>8</sup> Otros autores han identificado una disminución temprana del ácido ascórbico en embarazadas que desarrollaron preeclampsia, así como niveles elevados de leptina, factor de crecimiento placentario, aumento de la relación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)/(PAI-2), y del ácido úrico.<sup>9</sup>

La etiología de esta entidad es aún desconocida, se han postulado diferentes teorías centradas en alteraciones de la implantación placentaria, así como del nivel de invasión del trofoblasto. En el proceso conocido como pseudoangiogénesis, las células trofoblásticas se diferencian alterando sus moléculas de adhesión, desde aquellas propias de células epiteliales, hasta otras moléculas más relacionadas con células endoteliales. En este proceso están involucrados una gran variedad de factores de transcripción, factores de crecimiento y citocinas.<sup>10-12</sup>

Uno de los más significativos cambios fisiológicos que ocurre, es el intenso vasoespasmo sistémico, responsable de la disminución de la perfusión de casi todos los órganos, aunado a la intensa hemoconcentración y secuestro de fluidos en un

tercer espacio. Además, la preeclampsia está acompañada de una respuesta inflamatoria exagerada y una activación endotelial inapropiada. También se da una activación de la coagulación resultando en la formación de microtrombos que afectan la perfusión de los tejidos.<sup>13,14,15</sup>

Se ha postulado también una mayor incidencia de preeclampsia en pacientes con limitada exposición a fluidos seminales. Aparentemente, la exposición repetida a estos antígenos podría provocar una disminución de la respuesta inmune de la madre a los antígenos extraños, reduciendo el riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>16</sup>

La presentación clínica de la preeclampsia puede ser insidiosa o fulminante. Algunas pacientes pueden cursar asintomáticas al momento de realizarse el diagnóstico, mientras que otras pueden tener manifestaciones severas como alteraciones visuales, cefalea intensa y dolor epigástrico en barra, conocido como signo de Chaussier. De un 4 a 14 % de las pacientes con preeclampsia padecen simultáneamente síndrome de HELLP (síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas).<sup>17</sup> El síndrome de HELLP podría ser una variante de la preeclampsia o una entidad separada, pero su desarrollo es desfavorable debido a su elevada morbimortalidad.<sup>18</sup>

La proteinuria es usualmente lo último en aparecer en el curso de la preeclampsia y por tanto tiene mucha importancia clínica. Al parecer, la magnitud de la proteinuria se relaciona con la gravedad del cuadro y puede llegar a valores de 10 g o más en 24 horas.<sup>19</sup> Aún cuando en algunas series de estudios no se ha encontrado mayor diferencia en la evolución en las pacientes que padecen proteinuria de diferente severidad.<sup>20</sup>

## MANEJO

Puesto que no hay cura o tratamiento eficaz además de la interrupción de la gestación, éste siempre es el ideal para la madre. Sin embargo, en ciertos casos, es más adecuado prolongar el embarazo cuando el producto se encuentra lejos del término, siempre que el beneficio sea demostrable. Una vez establecido el diagnóstico, el manejo se debe basar en la evaluación materna y en el monitoreo fetal. Las decisiones al respecto del tratamiento de la preeclampsia severa que aparece antes de término es compleja debido a que

la interrupción de la gestación puede tener importantes consecuencias en el neonato, sin embargo, el prolongar la gestación puede comprometer la salud materna.<sup>21</sup> Debido a esto, existen indicaciones tanto maternas como fetales para interrumpir la gestación en casos de preeclampsia.

Se han realizado diferentes estudios evaluando el manejo expectante de la preeclampsia severa en embarazos pretérmino. Diferentes autores han encontrado que el manejo conservador, en caso de no haber contraindicaciones maternas o fetales (tabla 1), puede mejorar el resultado perinatal, sin producir efectos deletéreos en la embarazada.<sup>22</sup>

**Tabla 1.** Indicaciones para interrumpir el embarazo en la preeclampsia.

Indicaciones maternas	Indicaciones fetales
Edad gestacional mayor de 38 semanas*	Restricción severa del crecimiento intrauterino
Cuenta de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$	Patrones de monitoreo fetal no tranquilizantes
Deterioro progresivo de la función hepática	Oligohidramnios
Deterioro progresivo de la función renal	
Sospecha de abrupcio placentae	
Cefalea severa o cambios visuales persistentes.	
Dolor epigástrico severo, náusea, o vómitos persistentes	
Eclampsia	

**Fuente:** Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy.

Sibai y cols<sup>23</sup> reportó los resultados de un protocolo de manejo conservador con 31 pacientes con preeclampsia severa antes de 25 semanas de gestación con la meta de mejorar el resultado neonatal. En esta serie se logró una prolongación de la gestación de 11,4 días, sin embargo, este protocolo de tratamiento fue asociado con mayor morbilidad materna, incluyendo abrupcio placentae, síndrome de HELLP, falla renal aguda, encefalopatía hipertensiva, ruptura de hematoma subcapsular hepático y ruptura de aneurismas cerebrales. A pesar de la prolongación de la gestación sólo un neonato sobrevivió.

Posteriormente, se evaluó de manera prospectiva el tratamiento de la preeclampsia severa alejada de término. Los autores recomendaron la

interrupción de la gestación a 25 mujeres que tenían menos de 25 semanas de gestación. De las pacientes estudiadas, 10 mujeres aceptaron las recomendaciones y no padecieron complicaciones. Las 15 pacientes restantes no aceptaron el manejo propuesto, por lo que fueron manejadas conservadoramente, prolongándose la gestación 19,4 días. En este último grupo se presentaron complicaciones y sólo uno de los neonatos logró sobrevivir. Los autores concluyeron que la interrupción de la gestación está recomendada a aquellas pacientes que padecen preeclampsia severa con menos de 25 semanas de gestación.<sup>24</sup> Cuatro estudios adicionales han recomendado la interrupción de la gestación en caso de presentar prematuridad fetal extrema.<sup>25-28</sup>

En un estudio randomizado se comparó el manejo conservador y expectante de la preeclampsia severa en gestaciones entre 28 y 32 semanas. En aquellas pacientes sometidas a manejo conservador se logró prolongar la gestación en un promedio de 15,4 días. Se encontró que tanto los grupos manejados de manera conservadora, como aquellos manejados de manera agresiva fueron similares en cuanto al tiempo de estancia intrahospitalaria luego del parto así como en la presentación de complicaciones. El grupo que recibió manejo conservador alcanzó una mayor edad gestacional, mayor peso al nacimiento, menor incidencia de admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatal y menor incidencia de complicaciones neonatales.<sup>29</sup>

Shear y cols<sup>30</sup> realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, en donde evaluó el manejo conservador de la preeclampsia severa en pacientes con menos de 34 semanas de gestación y restricción del crecimiento intrauterino. La población en estudio incluyó 155 mujeres que recibieron manejo expectante en un centro de tercer nivel durante un período de 10 años. En la institución donde fue realizado este estudio la restricción del crecimiento intrauterino no era considerado contraindicación para el manejo conservador. La edad gestacional promedio fue de  $30,2 \pm 2,4$  semanas, la gestación se logró prolongar un promedio de  $5,3 \pm 5,2$  días, con una tasa mortalidad perinatal de 3,9 %. Se encontró que la edad gestacional menor de 30 semanas era la variable más importante que afectaba el pronóstico perinatal, mientras que la restricción del crecimiento intrauterino jugó un papel

menos significativo. Concluyeron que el manejo conservador está recomendado en embarazos de menos de 30 semanas, independiente de la presencia de restricción del crecimiento intrauterino. En caso de gestaciones de más de 30 semanas, la interrupción debería ser considerada.

En otro estudio se evaluó la restricción del crecimiento intrauterino como indicación para la interrupción de la gestación en pacientes con preeclampsia severa antes de término. La edad gestacional promedio en este estudio fue de 29,6 semanas. Se reportó que el manejo expectante no era beneficioso más allá de 48 horas, que son necesarias para que los corticoides actúen.<sup>31</sup>

Begum y cols<sup>32</sup> reportó los resultados del manejo conservador de 51 pacientes con gestaciones entre 24 y 34 semanas que padecían preeclampsia severa y eclampsia. Se logró prolongar la gestación un promedio de 13,27 días. El 62,75 % de los productos nacieron vivos, de los cuales el 93,75 % se encontró en buen estado al momento del egreso de la institución. Resultados similares han sido encontrados en un estudio retrospectivo sobre el manejo conservador de la preeclampsia severa y preeclampsia añadida a hipertensión crónica. Se encontró una tasa de sobrevivencia neonatal de 93%. Concluyendo que se puede prolongar la gestación cuando es necesario alcanzar mayor madurez fetal, siempre que se mantenga un estrecho seguimiento de la madre y el producto.<sup>33</sup>

En un estudio prospectivo observacional, Haddad y cols<sup>21</sup> estudió 239 pacientes con preeclampsia severa con gestaciones entre 24 y 33 semanas en un centro de tercer nivel. Se logró prolongar la gestación un promedio de 5 días, siendo mayor en aquellas gestaciones menores de 28 semanas. Nacieron 233 productos vivos. Los siete que fallecieron se encontraron en el grupo de menores de 28 semanas de gestación. Los autores concluyeron que el manejo expectante de la preeclampsia severa con gestaciones entre 24 y 33 semanas está asociado con un buen resultado perinatal y mínimas complicaciones maternas.

Schiff y cols<sup>20</sup> realizó una revisión de los expedientes clínicos de 66 pacientes con preeclampsia severa que fueron manejadas de manera conservadora. El grupo estudiado fue dividido en dos: pacientes con incrementos en la excreción urinaria de proteínas mayores de 2,0 g en 24 horas

y aquellos con decrementos o incrementos menores de 2,0 g en 24 horas. Encontró que la proteinuria incrementa en la mayoría (66 %) de las pacientes con preeclampsia severa que son manejadas de manera conservadora. Sin embargo, no encontró diferencias significativas en la evolución materna y fetal de los pacientes con incrementos mayores de 2,0 g en 24 horas y aquellos con variaciones menores de 2,0 g en 24 horas.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Durante la labor, las metas en el manejo de la paciente son prevenir las convulsiones y mantener un control sobre su hipertensión.

### Anticonvulsivantes

Las mujeres con preeclampsia tienen un riesgo incrementado de sufrir convulsiones. Se ha demostrado que el sulfato de magnesio es el mejor anticonvulsivante para tratar la preeclampsia. Lucas y cols<sup>34</sup> reportó que el sulfato de magnesio era superior a la fenitoína en la profilaxis de convulsiones en pacientes con preeclampsia.

El efecto anticonvulsivante parece que se produce a nivel periférico, bloqueando la transmisión neuromuscular al disminuir la liberación de acetilcolina en respuesta a los potenciales de acción neuronales. Durante su administración es necesario monitorizar a las pacientes que lo reciben, para evitar sus efectos colaterales. Las variables clínicas que hay que vigilar son: el volumen urinario, el reflejo rotuliano y la función respiratoria. Dado que el magnesio se elimina por vía renal, es muy importante monitorizar el volumen urinario, el cual suele estar disminuido en las pacientes con preeclampsia severa, esto a su vez puede causar que los niveles de magnesio sean elevados, produciendo parálisis respiratoria y cardíaca.<sup>34</sup>

La dosis de ataque recomendada es de 4-6 g IV administrada en un período de 15 a 20 minutos. Si no se logran controlar las crisis se puede repetir la dosis a los 15 minutos; seguido de una infusión de 1-3 g/h (en caso de insuficiencia renal crónica, habría que disminuir las dosis), controlando los niveles de magnesio en sangre cada seis horas y ajustando para mantener el magnesio sérico entre 4,8 y 9,6 mg/dl. Se recomienda continuar tratamiento con sulfato de magnesio hasta 24 horas post parto.<sup>35</sup>

## Antihipertensivos

El objetivo primario del tratamiento de las pacientes con preeclampsia es prevenir las complicaciones cerebrales. La terapia antihipertensiva debe iniciarse según algunos autores, cuando la presión sistólica sea  $\approx$  160 mmHg o la diastólica sea  $\approx$  110 mmHg. La terapia empleada debe actuar rápidamente, reducir la presión de manera controlada sin disminuir el gasto cardíaco y sin producir efectos adversos maternos o fetales. El tratamiento de elección en las pacientes con hipertensión severa durante el período periparto es hidralazina, administrada en bolos de 5 mg. La dosis debe ser repetida, si es necesario, cada 20 minutos hasta alcanzar una dosis acumulativa de 20 mg. Si la hidralazina no es efectiva luego de completarse la dosis máxima, o si la madre presenta taquicardia, cefalea o náuseas, se puede administrar labetalol intravenoso a razón de 20 mg cada 15-20 minutos. Otra opción puede ser nifedipina en dosis de 10 mg sublingual, repitiéndose las dosis cada 15 minutos.<sup>36</sup>

## Interrupción de la gestación

El parto por vía vaginal, cuando sea posible, es preferible debido a que evita el estrés fisiológico agregado que representa la cesárea. Si el parto vía cesárea es la única alternativa factible, debe utilizarse anestesia regional, ya que conlleva menos riesgos maternos.<sup>1</sup>

## REFERENCIAS

- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1):S1-S22.
- Wagner L. Diagnosis and Management of Preeclampsia, *Am Fam Physician* 2004 Dec 15; 70:2317-24.
- Lyell DJ, Lambert-Messerlian GM, Giudice LC. Prenatal screening, epidemiology, diagnosis, and management of preeclampsia. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2003 Jun; 23(2).
- De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:975-80.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin* Washington, DC. 1998; 1-8.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG practice bulletin*. No. 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
- Sibai BM et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: A prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:642-8.
- Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Oct;185(4):781-5.
- Chapell LC et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Jul;187(1):127-36.
- Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ: Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 99: 2152-2164, 1997
- Davison JM et al. New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Nephrol* 2004 Sept;15(9).
- Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, Fisher SJ: Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997 151: 1809-1818,
- Postovit LM, Adams MA, Graham CH. Does nitric oxide play a role in the aetiology of pre-eclampsia? *Placenta*. 2001 Apr;22.
- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-75.
- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357:53-6.
- Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1241-3.
- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 pt 1):125-9.
- Padden MO. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician* 1999;60:829-36,839.
- Schwarcz RL, Duverges CA, Diaz AG, Fescina RH. *Obstetricia*. 5ta ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2003. p. 261.
- Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Nov; 175(5):1313.
- Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Sibai BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jun;190(6).
- Many A, Kuperminc MJ, Pausner D, Lessing JB. Treatment of severe preeclampsia remote from term: a clinical dilemma. *Obstet Gynecol Surv* - 01-NOV-1999; 54(11): 723-7.
- Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:32-7.
- Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:733-8.
- Moodley J, Koranteng SA, Rout C. Expectant management of early onset severe preeclampsia in Durban. *S Afr Med J* 1993;83:584-7.
- Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63:147-54.
- Pattinson RC, Odendaal HJ, Du Toit R. Conservative management of severe proteinuric hypertension before 28 weeks' gestation. *S Afr Med J* 1988;73:516-8.
- Jenkins SM, Head BB, Hauth JC. Severe preeclampsia at <25 weeks of gestation: Maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Abril;186(4)
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):818-22.
- Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005 abril;192(4).
- Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castra LC. Expectant management of severe pre-eclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:853-8.
- Begum MR; Akhter S; Begum A; Khatun M; Quadir E; Choudhury SB. Conservative management of eclampsia and severe preeclampsia—A Bangladesh experience. *Medscape Womens Health* 2002 En 1;7(1):1
- Vigil-De Gracia P; Montufar-Rueda C; Ruiz J. Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Mar 23; 107(1):24-7
- Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201-205.
- Ramanathan J, Bennett K. Pre-eclampsia: fluids, drugs, and anesthetic management. *Anesthesiology Clinics of North America* 2003 Mar;21(1)
- Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257-265.