



Manejo de la preeclampsia

Heleodora Pandrales Pérez

Residente III año

Ginecología y obstetricia

Universidad de Antioquia

Introducción

La preeclampsia se refiere a la aparición de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de la gestación en una mujer previamente normotensa. Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia aparecen generalmente en cualquier momento entre el segundo trimestre y los primeros días posparto, pero los cambios patogénicos iniciales de la enfermedad surgen mucho antes en el embarazo. El parto es el único tratamiento curativo.

Diagnóstico y evaluación inicial

Para el diagnóstico de preeclampsia la hipertensión debe ser confirmada al menos en dos mediciones de un mínimo de seis horas de diferencia, la proteinuria en una muestra de

orina ocasional se debe confirmar mediante un método cuantitativo como es la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas.

El objetivo inicial es apoyar el diagnóstico mediante la exclusión de otros trastornos caracterizados por la hipertensión y proteinuria. (tabla 1).

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de preeclampsia

Hígado graso agudo
Púrpura trombótica trombocitopénica
Exacerbación del lupus eritematoso sistémico
Trombocitopenia gestacional y trombocitopenia autoinmune
Síndrome urémico-hemolítico
Hemorragia cerebral
Migraña
Hepatitis
Colestasis
Pancreatitis

El objetivo secundario es evaluar la gravedad de la enfermedad, ya sea moderada o grave. Uno o más criterios para la preeclampsia grave (tabla 2) pueden estar presentes en los pacientes con una elevación leve de la presión arterial y falta de síntomas significativos.

PARACLINICOS - La evaluación de laboratorio ayuda a determinar gravedad por compromiso de órganos blanco. [1]

- Hematocrito – La hemoconcentración apoya el diagnóstico de preeclampsia, pero si hay hemólisis puede disminuir el hematocrito.
- Recuento de plaquetas - La trombocitopenia es un criterio de enfermedad grave.
- Cuantificación de la excreción de proteínas - La excreción de 300 mg o más en 24 horas es necesario para el diagnóstico o por lo menos 1 + de proteínas en la cintilla de dos muestras de orina recogidas al menos cuatro horas de diferencia, 3 + o

superior, o 5 o más gramos por día es un criterio de enfermedad grave.

- Concentración sérica de creatinina - Un nivel elevado o creciente sugiere una enfermedad grave.
- ALT y AST - niveles elevados o crecientes sugieren disfunción hepática y enfermedad grave.
- Lactato deshidrogenasa (LDH)- Su elevación sugiere hemólisis microangiopática, asociada a fragmentación de glóbulos rojos (esquistocitos o células casco) en el extendido de sangre periférica.
- La concentración sérica de ácido úrico - Con frecuencia está elevada en la preeclampsia, pero no es diagnóstica.

Las pruebas de coagulación suelen ser normales si no hay disfunción del hígado o trombocitopenia y por tanto no necesitan ser monitoreadas rutinariamente [2].

El bienestar fetal se evalúa mediante una prueba sin estrés (NST) o perfil biofísico (PBF). Además, de la evaluación del crecimiento por ultrasonido y el volumen de líquido amniótico.

Manejo

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es el parto, para prevenir el desarrollo de complicaciones maternas o fetales por progresión de la enfermedad. La decisión del parto se define según la edad gestacional, la condición materna - fetal y la severidad de la preeclampsia.

La disfunción de órganos diana y las pruebas de bienestar fetal no tranquilizadoras pueden ser indicaciones para la terminación de la gestación a cualquier edad gestacional.

Varios grupos han formulado guías y protocolos para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo [1,3,4]. La aplicación de estas directrices parece mejorar los resultados maternos y perinatales, en particular la reducción de la eclampsia [5].

Las mujeres deben ser inducidas si no hay contraindicaciones para parto vaginal; si es una preeclampsia moderada idealmente a las 37 semanas, para reducir al mínimo el riesgo de progresión a enfermedad grave y sus complicaciones. En las mujeres con cuello desfavorable se debe considerar agentes de maduración cervical [1,6,7].

Tabla 2. Criterios para la preeclampsia severa
Nueva aparición de hipertensión y proteinuria
por lo menos uno de los siguientes:

Síntomas de disfunción del sistema nervioso central	Visión borrosa, escotomas, alteración del estado mental, dolor de cabeza intenso (es decir, incapacitante) o dolor de cabeza que persiste y progresa a pesar del tratamiento analgésico.
Síntomas de distensión de la cápsula del hígado	Dolor en el cuadrante superior derecho o epigástrico Náuseas, vómitos
Lesión hepatocelular	Transaminasas séricas que alcanzan valores mayores del doble de lo normal
Elevación severa presión arterial:	Presión arterial sistólica \geq 160 mm Hg o diastólica \geq 110 mm Hg en dos ocasiones por lo menos seis horas de diferencia
Trombocitopenia	Menos de 100.000 plaquetas por milímetro cúbico
Proteinuria	5 o más gramos en 24 horas
Oliguria	<500 ml en 24 horas
Severa restricción del crecimiento fetal	Con cambios en el doopler fetal
Edema pulmonar o cianosis	
Accidente cerebrovascular	

Obtenido de Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. ACOG Boletín Practico # 33, enero de 2002 y el Informe del Grupo de Trabajo sobre la presión arterial alta durante el embarazo. Instituto Nacional de Salud, Washington, DC 2000

Las mujeres con enfermedad moderada lejos del término pueden tener un manejo expectante para permitir el avance de la maduración y el crecimiento fetal, pero esto sólo se recomienda bajo vigilancia estrecha, en un hospital con recursos apropiados. La hospitalización es útil para hacer estas evaluaciones y facilitar una intervención rápida en caso de progresión fulminante a eclampsia, crisis hipertensiva, desprendimiento prematuro de placenta o el síndrome de HELLP. Existen datos limitados sobre el resultado del tratamiento ambulatorio de las mujeres con preeclampsia [8]. Las pacientes a las que se les ofrece monitoreo ambulatorio deben ser capaces de cumplir con evaluaciones frecuentes tanto maternas como fetales (cada uno a tres días) y tener fácil acceso a la atención médica.

Durante el monitoreo debe recibir información y obtener atención médica inmediata si presentan dolor de cabeza intenso o persistente, cambios visuales, epigastralgia, náuseas o vómitos o disminución de la diuresis [1]. Al igual que con cualquier embarazo, disminución del movimiento fetal, sangrado vaginal, dolor abdominal, ruptura de membranas, o contracciones uterinas. Un seguimiento de laboratorio mínimo debe incluir recuento de plaquetas, creatinina sérica, ALT y AST. Estas pruebas se repetirán una vez o dos veces por semana en mujeres con preeclampsia moderada para evaluar la progresión de la enfermedad y con más frecuencia si se presentan signos y síntomas clínicos sugieren empeoramiento [1]. El valor de otras pruebas está menos claramente definido. Un aumento del hematocrito puede ser útil para buscar hemoconcentración, lo que sugiere la progresión a una enfermedad más grave, mientras que una caída de hematocrito puede ser un signo de hemólisis. Una concentración sérica de LDH elevada es también un signo de hemólisis y un marcador de enfermedad grave o de HELLP.

La cuantificación de la excreción de proteínas permite determinar si el umbral para la preeclampsia severa (5 g/24 horas) se ha alcanzado, dado que varios estudios clínicos han demostrado que ni la tasa de crecimiento ni la cantidad de proteinuria afecta a los resultados maternos o perinatales en el ámbito de la preeclampsia [10,11]; una recomendación es no obtener estimaciones repetidas de proteinuria en orina de 24 horas una vez que el umbral de 300 mg/24 horas se ha superado.

Tratamiento de la hipertensión

La restricción de sodio y los diuréticos no tienen ningún papel en la rutina de tratamiento [10]. La disminución de la actividad física puede reducir la presión arterial, aunque su eficacia para mejorar el resultado perinatal no se ha demostrado [9].

Otro ensayo aleatorio mostró que la expansión del volumen plasmático no mejora los resultados materno - fetales [11].

El uso de antihipertensivos para controlar la presión arterial ligeramente elevada en el contexto de la preeclampsia no altera el curso de la enfermedad ni disminuye la morbilidad o la mortalidad perinatal.

La principal indicación para el tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia es la prevención del accidente cerebrovascular. La reducción de la presión arterial no afecta el curso de la preeclampsia, ya que el proceso patogénico principal es una alteración de la vasculatura

placentaria que da lugar a la hipoperfusión de la placenta, que a su vez conduce a la liberación de los factores que causan la disfunción endotelial generalizada en la madre.

Muchos médicos suspenden el tratamiento en mujeres asintomáticas con preeclampsia a menos que la presión diastólica es ≥ 105 a 110 mmHg o la presión sistólica ≥ 160 mmHg, un nivel en el que el riesgo de hemorragia cerebral aumenta [1,4]. Sin embargo, consideramos que estos límites pueden ser demasiado altos, sobre todo en mujeres jóvenes cuya base son las presiones diastólica por debajo de 75 mmHg y en mujeres con signos de descompensación cardíaca o síntomas cerebrales [5]. El único beneficio demostrable de la terapia antihipertensiva en las mujeres con hipertensión leve es una reducción en el riesgo de desarrollar hipertensión severa, que se considera insuficiente para justificar la exposición del feto a los posibles efectos adversos sobre su crecimiento. La meta de tratamiento son presiones arteriales de 130 a 150 mm Hg la sistólica y de 80 a 100 mm Hg en la diastólica.

Se debe tener en cuenta que para la elección del medicamento se puede requerir un manejo agudo intravenoso o un manejo oral a largo plazo.

En el tratamiento agudo el labetalol es la terapia de primera línea, por vía intravenosa. Dosis: Comenzar con 20 mg por vía intravenosa en intervalos de 10 minutos en dosis de 20 a 80 mg hasta un máximo de dosis total acumulada de 300 mg; se puede utilizar en infusión 1 a 2 mg / min en lugar de la terapia intermitente. La caída de la presión arterial comienza a los 5 a 10 minutos y dura de tres a seis horas.

Otra opción aunque con una evidencia controvertida es la hidralazina considerada por algunos expertos como un fármaco antihipertensivo aceptable en este contexto, dadas las limitaciones en los datos disponibles [1]. Dosis: comenzar con 5 mg por vía intravenosa durante uno o dos minutos, a los 20 minutos, dar un bolo de 5 a 10 mg dependiendo de la respuesta inicial. La dosis de bolo máxima es de 20 mg. Con una dosis máxima total de 30 mg, el efecto hipotensor comienza entre 10 a 30 minutos y dura de dos a cuatro horas.

Dentro de los antagonistas del calcio las opciones son el nifedipino con dosis de 10 mg cada 20 a 30 minutos por tres dosis como dosis de ataque de forma monitorizada y continuar con nifedipina de liberación prolongada (30mg) cada 8 a 12 horas y la nicardipina de liberación inmediata. La nicardipina puede administrarse por vía intravenosa.

Se debe tener en cuenta que nitroprusiato está contraindicado en las últimas etapas del embarazo debido a una posible intoxicación por cianuro del feto si se usa durante más de cuatro horas, los IECA, bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA II) y los inhibidores directos de la renina están contraindicados en todas las etapas del embarazo, ya que se asocian a importantes anomalías renales del feto cuando la exposición materna ha sido en la segunda mitad del embarazo y con anomalías cardíacas fetales después de la exposición durante el primer trimestre.

Las opciones para el tratamiento antihipertensivo oral son las mismas que para las mujeres con hipertensión preexistente. Se debe tener presente que el tratamiento antihipertensivo agresivo puede causar isquemia de miocardio o cerebral cuando se supera el límite de autorregulación. Por lo tanto, la reducción de la presión arterial media no debe ser mayor al 25 % en dos horas y el logro de un objetivo de 130 a 150 mm Hg sistólica y de 80 a 100 mm Hg en la diastólica [3]. Todos los fármacos antihipertensivos atraviesan la placenta. No hay datos de grandes ensayos bien diseñados al azar en los que basar una recomendación para el uso de un medicamento sobre otro.

Se puede iniciar el tratamiento con metildopa o labetalol, pudiendo agregar la nifedipina ya sea como tratamiento de segunda o tercera línea (tabla 3).

Tabla 3. Antihipertensivos orales en preeclampsia

Medicamento	Dosis	Dosis máxima
Metildopa	250 mg dos veces al día por vía oral	3 g / día
Labetalol	100 mg dos o tres veces al día por vía oral	1200 mg / día
Nifedipino	30 a 90 mg una vez al día en forma de tabletas de liberación sostenida, aumentar de 7 a intervalos de 14 días	120 mg / día

Evaluación del bienestar fetal

No hay datos de ensayos aleatorizados en los que basar las recomendaciones para el tipo óptimo y la frecuencia de la monitorización fetal. Se recomienda un mínimo diario de recuento de movimientos

fetales y un NST dos veces por semana con la evaluación del volumen de líquido amniótico, o perfil biofísico.

Evaluación del crecimiento fetal

La restricción del crecimiento fetal temprana puede ser la primera manifestación de la preeclampsia o una señal de preeclampsia severa. No sólo se evalúa el crecimiento fetal sino la presencia de oligoamnios. Se requiere evaluación con doppler para evaluar la circulación fetal si hay restricción del crecimiento.

Esteroides prenatales

Aunque se pensaba que la preeclampsia aceleraba la maduración pulmonar fetal, la enfermedad de membrana hialina es común en recién nacidos prematuros de las mujeres con preeclampsia. Por lo tanto, los esteroides prenatales (betametasona 12 mg IM cada 24 horas por dos dosis) se deben administrar a las mujeres con menos de 34 semanas de gestación para promover la madurez pulmonar fetal, ya que el parto prematuro es común.

Indicaciones para el parto

Se recomienda el parto y no el manejo expectante en las mujeres con preeclampsia con embarazos ≥ 37 semanas de gestación. Según un ensayo multicéntrico (HYPITAT) donde asignaron aleatoriamente a 756 mujeres con preeclampsia moderada o hipertensión gestacional a la inducción del trabajo o la conducta expectante con la vigilancia feto – materna [12], la inducción de rutina se asoció con una reducción significativa en los resultados maternos adversos (RR 0.71, IC 95% 0,59-0,86; reducción absoluta del riesgo 12,7%). En este estudio se disminuyó el parto por cesárea (14 frente a 19 %) y no hubo diferencias significativas entre los grupos en el resultado neonatal. Así, las mujeres con preeclampsia se beneficiaron de la intervención temprana. La progresión a eclampsia u otras complicaciones son también una indicación de parto. (Tabla 4).

La duración del trabajo de parto no parece verse afectado por la preeclampsia o la administración de sulfato de magnesio.

Tabla 4. Indicaciones para el parto en la preeclampsia

Indicaciones maternas	Indicaciones fetales
Edad gestacional mayor o igual a 37 semanas de gestación	Restricción del crecimiento fetal severa
Recuento de plaquetas menor de 100.000 células por milímetro cúbico	Pruebas fetales no tranquilizadoras
Cefalea grave, persistente o cambios en la visión	Oligohidramnios
Epigastralgia grave persistente, náuseas o vómitos	
Desprendimiento prematuro de placenta	
Deterioro progresivo de la función renal (creatinina > 2 mg / dl, oliguria)	
Deterioro de la función hepática	

En el Informe del Grupo de Trabajo sobre la presión arterial alta durante el embarazo. Institutos Nacionales de la Salud, Washington, DC 2000. p. 19.

En casos de preeclampsia grave el parto es una indicación, independiente de la edad gestacional, para reducir al mínimo el riesgo de desarrollo de complicaciones maternas y fetales idealmente en un centro de atención terciaria con el personal y los medios necesarios para el cuidado del recién nacido prematuro. La decisión de acelerar el parto en el marco de la preeclampsia severa no obliga a una cesárea inmediata [12]. Sin embargo, es mejor evitar una inducción prolongada.

Algunos autores recomiendan el parto por cesárea programada en mujeres con preeclampsia severa que tienen menos de 30 semanas de gestación y tienen un bajo puntaje de Bishop [7], pues sólo el 33% de las inducciones entre 28 y 34 semanas tienen éxito en estas mujeres. [12,7]. Durante el parto se requiere de un monitoreo continuo materno-fetal para identificar empeoramiento de la hipertensión, deterioro de la función hepática materna, renal, cardiopulmonar, o hematológica, un estado fetal no tranquilizador o desprendimiento prematuro de placenta.

Monitorización hemodinámica invasiva

Puede ser útil en pacientes complicados, tales como aquellos con enfermedad cardíaca grave, enfermedad renal grave, oliguria, hipertensión refractaria o edema pulmonar [3]. Sin embargo, la mayoría

de las mujeres pueden ser manejadas sin estas herramientas, sin estar expuestas a los riesgos asociados con el cateterismo arterial y venoso central.

Tratamiento anticonvulsivante

Se inicia generalmente durante el parto o antes si tiene premonitorios; la terapia se continúa durante 24 horas después del parto (rango 12 a 48 horas), después de lo cual el riesgo de convulsiones es bajo.

El sulfato de magnesio es el fármaco de elección para la prevención de la eclampsia [13, 14] y la prevención de recurrencia de convulsiones eclámpicas, siendo más eficaz que la fenitoína [15].

El mecanismo de acción como anticonvulsivante en la preeclampsia / eclampsia no se entiende claramente. Algunas posibilidades incluyen la vasodilatación de la vasculatura cerebral, la inhibición de la agregación plaquetaria, la protección de las células endoteliales de los daños causados por los radicales libres, la prevención de la entrada de iones de calcio en las células isquémicas, disminuyendo la liberación de acetilcolina en las placas motoras dentro de la unión neuromuscular y como antagonista competitivo de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (que es pro-epiléptico) [16].

Una visión general de los ensayos aleatorizados y controlados de la terapia con sulfato de magnesio en comparación con placebo o con otros anticonvulsivos en la preeclampsia severa incluyeron cuatro estudios con un total de 6.343 pacientes [17]. La tasa de convulsiones fue significativamente menor con la terapia con sulfato de magnesio (0,6 % frente a 1,9 a 3,2% con placebo u otras terapias, RR 0.39, IC 95% 0.28 a 0.55).

Las principales organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) recomiendan la terapia con sulfato de magnesio para la prevención de la eclampsia en mujeres con preeclampsia, las recomendaciones no distingue entre las enfermedades graves y moderada.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda el uso de sulfato de magnesio en mujeres con preeclampsia grave y reconoce la falta de consenso en cuanto a si las mujeres con preeclampsia moderada requieren tratamiento para prevenir las convulsiones[3].

Es importante destacar que la terapia anticonvulsiva no impide la progresión de la enfermedad no relacionada con convulsiones. Aproximadamente el 10 al 15 por ciento de las mujeres en trabajo de parto con preeclampsia moderada desarrollan signos de preeclampsia severa sin importar si reciben o no tratamiento con magnesio [18, 19].

Aunque los regímenes de dosificación de sulfato de magnesio publicados varían ampliamente (dosis de carga de 4 a 6 g por vía intravenosa y la dosis de mantenimiento de 1 a 3 gramos por hora), el régimen más común, y el que usamos, es una dosis de carga de 5 - 6 g por vía intravenosa en 15 a 20 minutos seguido de 1 g por hora en infusión continua [3,17,18,19].

El sulfato de magnesio se excreta por vía renal, por esto la dosificación debe ser ajustada en mujeres con insuficiencia renal (definida como la creatinina sérica superior a 1,0 mg / dl). Estas mujeres deben recibir una dosis de carga estándar (ya que su volumen de distribución no se altera), pero una reducción de la dosis de mantenimiento o ninguna si la creatinina sérica es superior a 2,5 mg / dl y un control estricto de los niveles séricos de magnesio cada seis horas. El sulfato de magnesio está contraindicado en mujeres con miastenia gravis, ya que puede precipitar una crisis miasténica severa. El uso concomitante de sulfato de magnesio con antagonistas del calcio puede producir hipotensión.

Se deben vigilar signos de intoxicación, como la pérdida de los reflejos que es la primera manifestación de hipermagnesemia sintomática, una frecuencia respiratoria menor a 12 y una diuresis por debajo de 30 ml/hora también deben ser vigilados.

En las mujeres con preeclampsia severa o eclampsia, los medicamentos anticonvulsivos son generalmente seguidos por 24 a 48 horas después del parto.

La infusión rápida de sulfato de magnesio provoca sudoración, rubor, calor probablemente relacionados con la vasodilatación periférica y una disminución de la presión arterial. También se presentan náuseas, vómitos, dolor de cabeza, debilidad muscular, alteraciones visuales y palpitaciones.

La intoxicación por magnesio se relaciona con la concentración sérica: la pérdida de los reflejos tendinosos profundos se produce con una magnesemia de 9,6 a 12,0 mg / dl, la parálisis respiratoria con 12,0 a 18,0 mg / dl , y paro cardíaco con 24 a 30 mg / dl . El antídoto es el gluconato de calcio (1 g por vía intravenosa durante 5 a 10 minutos).

La terapia materna produce un ligero descenso en la frecuencia cardíaca fetal y disminuye la variabilidad en el NST, lo que no es clínicamente significativo [21].

La preeclampsia-eclampsia es una de las tres causas más comunes de mortalidad materna en Colombia (la sepsis y la hemorragia son los otros dos). El riesgo de recurrencia en embarazos posteriores depende de una serie de factores, la gravedad de la enfermedad y la edad gestacional al inicio son indicadores pronósticos particularmente importantes.

No hay criterios basados en la evidencia para el seguimiento postparto. Hacemos un seguimiento de los signos vitales cada dos horas mientras el paciente permanece con sulfato de magnesio y repetimos las pruebas de laboratorio hasta que dos series consecutivas de los datos son normales.

La hipertensión severa deben ser tratada, algunos se dan de alta con medicamentos antihipertensivos que se interrumpen cuando la presión arterial se normaliza, lo que puede tardar hasta 12 semanas posparto, cuando es poco probable que esté relacionada con la preeclampsia y pueda requerir tratamiento a largo plazo.

La vasoconstricción y la disfunción endotelial también suelen resolverse en unos pocos días, dando lugar a la movilización del líquido del tercer espacio y aumento de la diuresis[23].

El diagnóstico inicial de la preeclampsia puede ser después del parto [24], entre un 5 a 10%. Es importante excluir otros diagnósticos, especialmente cuando los síntomas sugieren la posibilidad de patología del sistema nervioso central. Aunque con menor frecuencia también se puede presentar la eclampsia posparto tardío (es decir, convulsiones eclámpicas después de 48 horas, pero menos de cuatro semanas después del parto). Por eso estas pacientes se deben vigilar en el posparto y dar información e instrucciones claras de signos de alarma para consulta temprana.

En conclusión, el manejo de las pacientes preeclámpicas requiere un adecuado enfoque integrado por distintos especialidades de acuerdo a las manifestaciones, severidad y complicaciones, pensando en el bienestar materno en primer plano y en las mejores posibilidades fetales.

Referencias Bibliográficas

1. The Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
2. Barron, WM, Heckerling, P, Hibbard, JU, Fisher, S. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:364.
3. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159.
4. Crane, J, Delaney, T. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:561; author reply 561.
5. von Dadelszen, P, Sawchuck, D, McMaster, R, et al. The active implementation of pregnancy hypertension guidelines in British Columbia. *Obstet Gynecol* 2010; 116:659.
6. Nicholson, JM, Kellar, LC, Kellar, GM. The impact of the interaction between increasing gestational age and obstetrical risk on birth outcomes: evidence of a varying optimal time of delivery. *J Perinatol* 2006; 26:392.
7. Sibai, BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
8. Turnbull, DA, Wilkinson, C, Gerard, K, et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet* 2004; 363:1104.
9. Goldenberg, RL, Cliver, SP, Bronstein, J, et al. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:131.
10. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grové, D. Urinary protein excretion and expectant management of early

onset, severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77:1.

11. Ganzevoort, W, Rep, A, Bonsel, GJ, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 2005; 112:1358.
12. Koopmans, CM, Bijlenga, D, Groen, H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:979.
13. Lucas, MJ, Leveno, KJ, Cunningham, FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333:201.
14. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345:1455.
15. Duley, L, Henderson-Smart, D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD000128.
16. Alexander, JM, McIntire, DD, Leveno, KJ, Cunningham, FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2006; 108:826.
17. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007; 114:289.
18. Duley, L, Matar, HE, Almerie, MQ, Hall, DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD007388.
19. Fontenot, MT, Lewis, DF, Frederick, JB, et al. A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: use of diuresis as a clinical parameter to

- determine the duration of postpartum therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1788.
20. Miles JF, Jr, Martin JN, Jr, Blake, PG, et al. Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. *Obstet Gynecol* 1990; 76:328.
 21. Hallak, M, Martinez-Poyer, J, Kruger, ML, et al. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1122.
 22. Schutte, JM, Steegers, EA, Schuitemaker, NW, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010; 117:399.
 23. Berks, D, Steegers, EA, Molas, M, Visser, W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1307.
 24. Yancey, LM, Withers, E, Bakes, K, Abbott, J. Postpartum preeclampsia: Emergency department presentation and management. *J Emerg Med* 2008.

