



Revista Peruana de Ginecología y
Obstetricia

ISSN: 2304-5124

spog@terra.com.pe

Sociedad Peruana de Obstetricia y
Ginecología
Perú

Lacunza Paredes, Rommel Omar; Santis Moya, Fernanda
Sulfato de magnesio y el cerebro en la preeclampsia
Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, vol. 63, núm. 2, 2017, pp. 235-240
Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología
San Isidro, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323451873012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

SIMPOSIO

PREECLAMPSIA: ACTUALIZACIÓN

1. Médico Gineco-Obstetra, Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú
2. Médico residente de la especialidad de Gineco-Obstetricia, Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: ninguno

Recibido: 30 marzo 2017

Aceptado: 18 abril 2017

Correspondencia:

📍 Av. Guardia Chalaca 2176, Bellavista, Callao

☎ 985436784

✉ drllacunza@hotmail.com

Citar como: Lacunza Paredes RO, Santis Moya F. Sulfato de magnesio y el cerebro en la preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(2):235-240.

Sulfato de magnesio y el cerebro en la preeclampsia

Magnesium sulfate and brain in preeclampsia

Rommel Omar Lacunza Paredes¹, Fernanda Santis Moya²

RESUMEN

El sulfato de magnesio ha sido el medicamento de elección en la profilaxis y tratamiento de la eclampsia. Sin embargo, la comprensión de las manifestaciones neurológicas producidas por la preeclampsia englobadas dentro de la leucoencefalopatía posterior reversible ha puesto en evidencia que los mecanismos propuestos basados en estudios en animales son ciertos, revalorando más a este antiguo fármaco. Desde el estudio MAGPIE hasta nuestros días son muchas las interrogantes aun no resueltas con respecto al sulfato de magnesio en la preeclampsia, pero es indudable su valor como tratamiento de primera línea para las manifestaciones cerebrales en dicha complicación.

Palabras clave: Eclampsia; Preeclampsia; Cerebro; Sulfato de Magnesio.

ABSTRACT

Magnesium sulfate is the drug of choice in the prophylaxis and treatment of eclampsia. The recent understanding of the neurological manifestations within the reversible posterior leukoencephalopathy produced by preeclampsia has confirmed mechanisms that had been previously based on animal studies, thus adding value to this old drug. From the MAGPIE study to this day, many questions regarding the use of magnesium sulfate in preeclampsia remain unsolved, but its value as a first-line treatment for brain manifestations in preeclampsia is undoubtedly high.

Keywords: Eclampsia; Preeclampsia; Brain; Magnesium Sulfate.



INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de preeclampsia es inevitable percibir en la denominación de la enfermedad la intención de describir el proceso que antecede a la eclampsia, entendida esta como el episodio convulsivo que experimenta una gestante; hoy conocemos que la eclampsia es un síntoma tardío y severo dentro de una compleja enfermedad con afectación multisistémica. El advenimiento de la medición de la presión arterial trajo consigo la asociación de hipertensión como evento anterior a la convulsión en las gestantes, naciendo así el término preeclampsia que reemplazaría a 'toxemia gravídica'. Esta pequeña remembranza nos permite entender lo dinámico y complejo que ha constituido a lo largo de la historia la comprensión de la preeclampsia como enfermedad.

Recientemente ACOG¹ nos presentó nuevos criterios diagnósticos que ponen en evidencia la necesidad de evolución de nuestras definiciones a la luz de los descubrimientos de la última década. Sin embargo, es inevitable pensar que estos nuevos criterios tendrán que cambiar prontamente en relación a la velocidad de los avances y los aspectos de la enfermedad que aun no han sido valorados. El mayor aporte de los nuevos criterios de ACOG es la intensión de dar a la enfermedad un enfoque multisistémico, dejándonos cada vez más claro que la preeclampsia es más que únicamente hipertensión. De esta misma forma debemos entender que la afectación neurológica en la preeclampsia no puede ser únicamente definida por el episodio convulsivo (eclampsia).

SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA Y EL ROL DEL SULFATO DE MAGNESIO EN LA PREECLAMPSIA

Recientemente, la descripción del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES *posterior reversible encephalopathy syndrome*, por sus siglas en inglés)² ha logrado finalmente englobar la sintomatología neurológica de las pacientes con preeclampsia en un único síndrome, brindando una explicación fisiopatológica coherente y que concatena los antes denominados síntomas de 'irritación cortical' (cefalea, tinnitus, escotomas y visión de luces) con la eclampsia (convulsión)

La PRES se caracteriza por cefalea, convulsiones, deterioro del estado de conciencia, alteraciones visuales, déficit neurológico focal, coma y lesiones neurológicas evidenciables en tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) a nivel de la sustancia blanca, sugestivas de edema, a predominio de los lóbulos occipitales y parietales. Ellas revierten luego de eliminarse el agente agresor^{3,4}. Partiendo de los estudios de Wagner⁵ (7 casos) y Brewer⁶ (46 de 47 casos), que nos demuestran que los casos que cursaron con eclampsia (episodio convulsivo) cumplen con los criterios de PRES, encontramos también aquellos en que sin llegar a convulsionar cumplen criterios de PRES, lo cual amplía la afectación neurológica en la preeclampsia, elevando signos y síntomas antes llamados 'irritación cortical' a verdaderas manifestaciones de alteración cerebral.

La cascada de deterioro multisistémico en la preeclampsia no es bien conocida, y el cerebro no es la excepción; lo que sí es claro es lo inevitable de la progresión de la sintomatología. Esto explica por qué el deterioro neurológico una vez iniciado determina la necesidad de la culminación de la gestación para evitar mayores complicaciones. Históricamente se buscó inicialmente un medicamento que pudiera detener e impedir la convulsión en las pacientes con 'toxemia gravídica', para darnos tiempo y seguridad en el tratamiento. Es importante entender que es la afectación neurológica en su conjunto lo que buscamos tratar con el sulfato de magnesio y no simplemente dar un anticonvulsivo.

En este contexto, el sulfato de magnesio surge como un agente terapéutico clásico. Es Lazard, en 1925⁷ y 1933⁸, quien publica los primeros casos tratados por vía endovenosa con notable éxito para la época, reduciendo la mortalidad significativamente al administrarlo tanto para la prevención como el tratamiento de la convulsión.

Diversos estudios han valorado anticonvulsivos de diversa índole contra el sulfato de magnesio, y los resultados siempre han sido favorables al sulfato de magnesio⁹⁻¹³. Sin embargo, sus mecanismos y efectos en el cerebro de la gestante con preeclampsia son poco entendidos. Observamos cómo en los últimos años los efectos de sulfato de magnesio han sido



parcialmente dilucidados mostrándonos cómo logra controlar la cascada de eventos fisiopatológicos neurológicos en diversos blancos terapéuticos¹⁴⁻¹⁶. Podemos resumir los efectos del sulfato de magnesio mencionando (figura 1):

- Efecto antihipertensivo: su acción calcio antagonista produce un efecto vasodilatador débil; sin embargo, está demostrado que la presencia de hipertensión severa no siempre ocurre cuando ya existen manifestaciones neurológicas, tal y como reporta Berhan¹⁷ en su metaanálisis, donde hasta 45% de los casos de eclampsia no tenían hipertensión severa al momento del episodio convulsivo. Además, la pérdida de autorregulación vascular cerebral se explica mejor por la alteración de la barrera hematoencefálica que únicamente por la acción hidrostática de la hipertensión arterial severa aislada^{14,18-22}.
- Efecto antineuroinflamatorio: al disminuir la activación de la microglia protege a los pies astrocitarios de la cascada inflamatoria. El astrocito constituye parte fundamental de la barrera hematoencefálica; al afectarse en la preeclampsia, se genera edema cerebral vasogénico a nivel de los capilares, fenómeno que se ve exacerbado por las fuerzas hidrostáticas (hipertensión arterial severa) en el contexto de la pérdida de autorregulación vascular cerebral^{14,16,18,22,23}.
- Disminuye la expresión de la aquaporina-AQ4 en los astrocitos, lo que protege al cerebro del edema vasogénico en condiciones de neuroinflamación²⁴⁻²⁸.

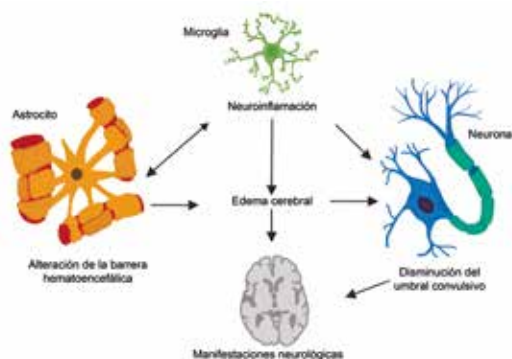
- Disminuye los efectos neuroexcitadores del glutamato al reducir el acoplamiento a su receptor N-metil D-aspartato (NMDA). Al disminuir la neuroinflamación, también se mantienen los receptores inhibitorios neuronales en niveles normales; todo esto en conjunto eleva el umbral convulsivo de la gestante^{14,22}.

PASADO Y PRESENTE DEL SULFATO DE MAGNESIO EN LA PREECLAMPSIA

Ya muchos años han pasado desde la publicación del ensayo MAGPIE²⁹, el estudio aleatorizado más extenso que se ha realizado para evaluar el uso de sulfato de magnesio en mujeres con preeclampsia. Mucho se ha escrito en contra y a favor, pero no podemos negar que la implementación de sus resultados a nivel mundial ha salvado muchas vidas.

El ensayo MAGPIE fue un estudio aleatorio multicéntrico realizado entre 1998 y 2001 que buscó determinar si la terapia con sulfato de magnesio era beneficiosa en las mujeres con preeclampsia. Incluyó 10 141 mujeres con preeclampsia (PA $\geq 140/90$ mmHg más proteinuria) pertenecientes a 175 centros de 33 países, antes del parto o en el posparto inmediato (≤ 24 horas), y en quienes existía incertidumbre si utilizar o no sulfato de magnesio. Se incluyó a mujeres independientemente si habían recibido anticonvulsivantes, o si el embarazo era único o múltiple. Se aleatorizó en dos grupos: sulfato de magnesio y placebo. Al grupo de sulfato de magnesio se administró una dosis de ataque de 4 g EV en 10 a 15 minutos, seguida de la dosis de mantenimiento EV (1 g/hora por 24 horas) o IM (5 g en cada nalga seguida de 5 g cada 4 horas por 24 horas). Los resultados primarios fueron la ocurrencia de eclampsia y muerte del bebé antes del alta (inclusive óbito fetal). Y los resultados secundarios incluyeron morbilidad materna grave, toxicidad, efectos adversos del sulfato de magnesio, complicaciones del trabajo de parto y morbilidad neonatal. Más de la mitad era primípara, 4% tenía embarazo múltiple, 26% sufría de preeclampsia severa y 16% de eclampsia inminente. Se encontró menos casos de eclampsia en las pacientes tratadas con sulfato de magnesio, 40 versus 96 (0,8% versus 1,9%), es decir, 11 casos menos de eclampsia por cada 1 000 mujeres. Esto representó un riesgo relativo menor en 58%, con un número necesario a tratar (NNT)

FIGURA 1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN LA PREECLAMPSIA.





de 63 para mujeres con preeclampsia severa y 109 para preeclampsia sin criterios de severidad. No hubo diferencias significativas en la morbilidad materna grave, toxicidad, complicaciones del trabajo de parto o morbilidad neonatal. Sin embargo, los efectos adversos fueron menores en las pacientes que recibieron dosis de mantenimiento endovenoso. Se concluyó que el sulfato de magnesio reducía el riesgo de eclampsia, y probablemente también reducía el riesgo de muerte materna.

Gracias a este estudio, fue claro que el sulfato de magnesio es primordial en la prevención y control de la sintomatología neurológica (incluyendo la eclampsia). Es un fármaco seguro (administrado en condiciones controladas) y con efectos adversos tolerables que no afectan de forma importante a la madre ni al feto.

Recientemente se ha cuestionado el tiempo de administración del sulfato de magnesio, buscando un mejor ajuste de dosis para traer mayor beneficio a la madre y al recién nacido. Los últimos estudios (tabla 1) muestran una clara tendencia al beneficio con el uso de sulfato por solo 12 horas. Únicamente se presentó un caso de convulsión en los grupos con sulfato de magnesio por 12 horas, y fue con administración intramuscular. Otro punto importante a considerar en el análisis de estos resultados es que todos los estudios fueron realizados en pacientes consideradas 'estables'; las pacientes incluidas como preeclampsia severa (Kashanian³⁰, El-Khayat³¹, Maia³²) o eclampsia (Anjum³³) no tenían alteración laboratorial significativa, e incluso en dos estudios^{31,32} no presentaban sintomatología neurológica. Los cuatro estudios coinci-

TABLA 1. ESTUDIOS CON DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 12 HORAS DE SULFATO DE MAGNESIO.

	Kashanian 2015 ³⁰	El-Khayat 2014 ³¹	Maia 2014 ³²	Anjum 2015 ³³
Estudio	ECA	ECA doble ciego	ECA	ECA no ciego
Grupos	2 grupos: 12 h vs 24 h	Tres grupos: dosis de ataque única, 12 h y 24 h	12 h vs 24 h	12 h vs 24 h
Muestra	170 mujeres con PES	240 mujeres con PES	120 mujeres con PES estable (sin alteración SNC, dolor epigástrico o HELLP)	208 mujeres con eclampsia
Resultados a determinar	Convulsiones, necesidad de antihipertensivos, efectos adversos	Convulsiones	Duración de terapia anticonvulsivante posparto, satisfacción de la paciente, PA, duración para volver a ambular, duración de sonda Foley, duración para contacto con RN, eclampsia, oliguria, HPP	Convulsiones recurrentes
Dosis	4 g EV en infusión más 10 g IM. Luego 10 g IM cada 4 horas	6 G de ataque, luego 1 g por hora	6g de ataque luego 1 g por hora	4 g de ataque y 1 g por hora
Resultados	1 mujer en el grupo de 12 h presentó convulsión y se continuó por 24 h. NNT: 78. Menor dolor en zona de inyección en 12 h	Diferencia en efectos adversos. No diferencia en tasa de convulsiones	Menor uso de sonda Foley, ambulación más rápida, contacto más rápido con RN. No hubo casos de eclampsia.	No hubo recurrencia en convulsiones. Menor duración de monitoreo, mejor contacto madre y RN, menor riesgo de efecto tóxico, menor uso de sonda Foley, menor estancia hospitalaria
Limitaciones		Poca potencia estadística por tasa de eclampsia (1%). Se necesitan 18 000 pacientes	Poca potencia para evaluar frecuencia de eclampsia	

ECA = estudio clínico aleatorizado; PES = preeclampsia con signos de severidad; SNC = sistema nervioso central; PA = presión arterial; RN = recién nacido; HPP = hemorragia posparto; NNT = número necesario a tratar



den en la reducción de los efectos adversos del sulfato de magnesio con la terapia de 12 horas. Además se logra disminuir la estancia hospitalaria, uso de sonda Foley, acelera el contacto con el recién nacido y acorta el tiempo a la deambulaci3n. Estos resultados a3n nos dejan la interrogante de cu3les pacientes se podr3an beneficiar con un esquema de 12 horas. Por ello son necesarios m3s estudios, con una mayor poblaci3n, para encontrar conclusiones definitivas y criterios que difrencien a estas pacientes.

EL OTRO CAMINO: LABETALOL

Existe tambi3n la propuesta que el fen3meno primigenio en eclampsia sea el barotrauma, producido por la p3rdida de la autorregulaci3n vascular cerebral secundaria a la hipertensi3n severa. Esto finalmente producir3a alteraci3n de la barrera hematoencef3lica, ocasionando edema vasog3nico³⁴. Adem3s, la existencia de vasoconstricci3n en los vasos cerebrales en algunos casos de pacientes con eclampsia explica las lesiones cerebrales isqu3micas y hemorr3gicas encontradas en las necropsias. Lo que es dif3cil dilucidar es si esta vasoconstricci3n es la causante o un reflejo posterior al evento hipertensivo. Basado en lo anterior se ha propuesto el uso de vasodilatadores como profilaxis anticonvulsiva en la preeclampsia severa. Se propone entonces que, si reducimos la hipertensi3n sin afectar la presi3n de perfusi3n cerebral podemos evitar estos fen3menos que desencadenar3an la eclampsia. El labetalol surge como un agente ideal por tener una acci3n vasodilatadora sist3mica con poco efecto en los vasos cerebrales; de esta forma evitar3a el barotrauma que ocasiona la p3rdida de la autorregulaci3n vascular cerebral, sin afectar la perfusi3n cerebral.

Sin embargo, la evidencia es escasa y basada en datos retrospectivos que reportan el escaso uso de sulfato de magnesio en centros con baja incidencia de eclampsia, al utilizar de forma habitual labetalol para control de la hipertensi3n severa^{35,36}. El estudio LAMPET (*Labetalol versus Magnesium Sulfate for the Prevention of Eclampsia Trial*) planeado para comparar labetalol versus sulfato de magnesio y comprobar esta hip3tesis, fue suspendido recientemente por falta de reclutamiento, dejando aun esta interrogante sin respuesta.

CONCLUSI3N

El valor del sulfato de magnesio en la preeclampsia va m3s all3 de ser un simple anti-convulsivo. Sus m3ltiples efectos en el cerebro reivindicar a este viejo f3rmaco como el tratamiento ideal (hasta el momento) para el compromiso neurol3gico en la preeclampsia. No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de labetalol en reemplazo del sulfato de magnesio. Queda a3n mucho camino en el entendimiento de la famosa enfermedad de las teor3as y las respuestas que encontremos nos llevar3 inevitablemente a cuestionar lo hecho hasta la actualidad.

REFERENCIAS BIBLIOGR3FICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task force on Hypertension in pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
2. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500. doi: 10.1056/nejm199606273342613.
3. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1036-1042 doi: 10.3174/ajnr.A0928
4. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1043-49. doi: 10.3174/ajnr.A0929.
5. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: pressing the case for more aggressive blood pressure control. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(9):851-6. doi: 10.4065/mcp.2011.0090.
6. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, LaMarca B, Martin JN Jr. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Jun;208:468.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.015.
7. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1925;9(2):178-88. doi: 10.1016/S0002-9378(25)90068-3.
8. Lazard EM. An analysis of 575 cases of eclamptic and pre-eclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate. *Am J Obstet Gynecol.* 1933;26(5):647-56. doi: 10.1016/S0002-9378(33)90285-9.
9. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8(12):CD000127. doi: 10.1002/14651858. CD000127.pub2.



10. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6(10):CD000128. doi: 10.1002/14651858. CD000128.pub2.
11. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 10;(11):CD000025. doi: 10.1002/14651858. CD000025.pub2
12. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8(9):CD002960. doi: 10.1002/14651858. CD002960.pub2.
13. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 2003;348(4):304-11. Doi: 10.1056/nejmoa021180
14. Lacunza RO, Pacheco-Romero J. Implicancias neurológicas de la preeclampsia, más que solo eclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2015;61(4):407-16.
15. Cipolla MJ. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 ;33(4):465-78. doi: 10.1038/jcbfm.2012.210.
16. Johnson AC, Cipolla MJ. The cerebral circulation during pregnancy: adapting to preserve normalcy. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(2):139-47. doi: 10.1152/physiol.00048.2014.
17. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(6):831-42. doi: 10.1111/jog.12697.
18. Palei A, Spradley F, Warrington J, George E, Granger J. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol* 2013;208(3):224-33. DOI: 10.1111/apha.12106.
19. Amburgey OA, Chapman AC, May V, Bernstein IM, Cipolla MJ. Plasma from preeclamptic women increases blood-brain barrier permeability: role of vascular endothelial growth factor signaling. *Hypertension*. 2010;56(5):1003-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158931.
20. Warrington JP, Fan F, Murphy SR, Roman RJ, Drummond HA, Granger JP, Ryan MJ. Placental ischemia in pregnant rats impairs cerebral blood flow autoregulation and increases blood-brain barrier permeability. *Physiol Rep*. 2014;28(8). DOI: 10.14814/phy2.12134.
21. Euser AG, Bullinger L, Cipolla MJ. Magnesium sulphate treatment decreases blood-brain barrier permeability during acute hypertension in pregnant rats. *Exp Physiol*. 2008 ;93(2):254-61. Epub 2007 Oct 12
22. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke*. 2009;40(4):1169-75. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527788.
23. Johnson AC, Tremble SM, Chan SL, Moseley J, La Marca B, Nagle KJ, Cipolla MJ. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. *PLoS One*. 2014;19(11):e113670. DOI: 10.1371/journal.pone.0113670.
24. Quick AM, Cipolla MJ. Pregnancy-induced up-regulation of aquaporin-4 protein in brain and its role in eclampsia. *FASEB J*. 2005;19(2):170-5. doi: 10.1096/fj.04-1901hyp.
25. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1543-62. DOI: 10.1152/physrev.00011.2013.
26. Ghabriel MN, Thomas A, Vink R. Magnesium restores altered aquaporin-4 immunoreactivity following traumatic brain injury to a pre-injury state. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:402-6.
27. Huang Q, Liu H, Bao J, Zhang G, Hu B, Brennecke SP. Increased expression of aquaporin 4 and 9 in eclampsia like rat model. *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(1):65. doi: 10.1016/j.preghy.2014.10.128.
28. Fukuda AM, Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012(27);9:279. DOI: 10.1186/1742-2094-9-279.
29. The Magpie Trial Collaboration Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1877-90. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)08778-0.
30. Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Sheikhsari N, Bararpour F, Sahraian G, Asadolla S. A comparison between the two methods of magnesium sulfate administration for duration of 12 versus 24 h after delivery in patients with severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonat Med*. 2016;29(14):2282-7. doi: 10.3109/14767058.2015.1083547.
31. El-Khayat W, Atef A, Abdelatty S, El-Semary A. A novel protocol for postpartum magnesium sulphate in severe pre-eclampsia: a randomized controlled pilot trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(1):154-8. doi: 10.3109/14767058.2014.991915.
32. Maia SB, Katz L, Neto CN, Caiado BV, Azevedo AP, Amorim MM. Abbreviated (12-hour) versus traditional (24-hour) postpartum magnesium sulfate therapy in severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;126(3):260-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.03.024.
33. Anjum S, Goel N, Sharma R, Mohsin Z, Garg N. Maternal outcomes after 12 hours and 24 hours of magnesium sulfate therapy for eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;132(1):68-71. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.056.
34. Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(10):655-65. DOI: 10.1097/01.ogx.0000238670.29492.84
35. Walker JJ. Hypertensive drugs in pregnancy. Antihypertension therapy in pregnancy, preeclampsia, and eclampsia. *Clin Perinatol*. 1991;18:845-73.
36. Warren J, Lacoursiere Y, Varner M, et al. Interim report on the LABetalol versus Magnesium sulfate for the Prevention of Eclampsia Trial (LAMPET). *Hypertens Pregnancy*. 2004;3;Suppl 1. doi: 10.1081/PRG-200036858.