

Preeclampsia y Eclampsia

una causa de Síndrome de Hiperperfusión Encefálica

Dr. Jorge Tapia, Dra. Victoria Mery

Departamento de Neurología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Definiciones

La Preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico del embarazo y puerperio, que complica aproximadamente al 6 a 8% de todos los embarazos en países desarrollados (1-3). No existe una prueba específica para su diagnóstico, y este se basa en la diada clínica de:

- a) hipertensión arterial (HTA) (≥ 140 mmHg de sistólica o ≥ 90 mmHg de diastólica, tomada en posición sentada)
- b) proteinuria (≥ 0.3 gr. en 24 horas) (1-3).

La PE se clasifica en moderada o grave, en base a la severidad de la HTA y proteinuria, y la presencia de síntomas y signos que manifiesten compromiso de otros órganos (1, 2). En la PE moderada, la presión arterial no sobrepasa los 160/110 mmHg, la proteinuria es menor a 5 gr en 24 horas, la diuresis mayor a 500 cc en 24 horas, y puede asociarse a edema generalizado moderado, pero sin compromiso de la coagulación, hepático ni neurológico. Como contrapartida, en la PE severa, los valores de presión arterial y proteinuria son superiores, la diuresis en 24 horas menor a 500 cc, hay edema generalizado, que puede llegar a anasarca y edema pulmonar, y puede asociarse a trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas o manifestaciones de compromiso del sistema nervioso central. Estas últimas corresponden al cuadro clínico

del síndrome de hiperperfusión encefálica, y son principalmente: cefalea, alteraciones visuales (fosfenos, disminución de agudeza visual, etc.) y alteración de conciencia (2, 4, 5). Cuando están presentes se habla de signos premonitorios o de eclampsia inminente.

La eclampsia se define como la ocurrencia de crisis convulsivas durante el embarazo o puerperio, para la cual no se encuentra otra causa sino el síndrome de hiperperfusión encefálica (2, 6). Si bien la eclampsia se puede considerar, de acuerdo a la nomenclatura empleada, como el estadio final de la PE, algunos autores refieren que hasta un 20% de las pacientes pueden no presentar el cuadro clínico neurológico premonitorio antes de la crisis convulsiva (1). Es así como se ha cuestionado que la eclampsia sea una etapa terminal de la PE, sino más bien una manifestación más de esta última (1). Un 5 a 20% de las PE hace una eclampsia, complicando a menos del 0,3% de los embarazos, pero pudiendo llegar hasta un 15% en países subdesarrollados (1, 2).

Siendo la PE un trastorno multisistémico, las complicaciones maternas son diversas. Las principales son: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, daño hepatocelular, coagulación intravascular diseminada, síndrome de hiperperfusión encefálica y muerte (2). Se estima que la eclampsia es la causa del 10% de las muertes maternas en países desarrollados. La eclampsia tratada tiene una mortalidad de menos del 2% (2, 4), y sin tratamiento de un 7 a 30% (7-9). Más aún, en Latinoamérica, el síndrome hipertensivo del embarazo (PE y eclampsia) es la principal causa de mortalidad materna como se puede observar en la tabla 1 (9).

Como es de suponer, la PE y eclampsia también se relacionan con complicaciones fetales, siendo las más frecuentes: prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino, asfixia perinatal y mortalidad perinatal (2).

La PE y eclampsia son condiciones exclusivas del embarazo y puerperio. Característicamente se presentan pasadas las 20 semanas de embarazo, en el parto y puerperio precoz (dentro de las primeras 48 horas del parto). Clásicamente, el 50% de las eclampsia se presenta durante el embarazo, un 25% en el parto y un 25% en el puerperio precoz (1, 2, 8). Ocasionalmente puede ocurrir antes de las 20 semanas, y en esta circunstancia debe sospecharse un embarazo molar o una degeneración hidrópica placentaria (1). Igualmente, puede presentarse pasadas las 48 horas del puerperio, especialmente en algunas etnias africanas, en las cuales hasta un 60% de la eclampsia ocurre en este periodo (1).

Uno de los criterios diagnósticos de la PE es la HTA. La HTA es la complicación médica más frecuente del embarazo. Se acostumbra a clasificarla como:

- HTA preexistente, habitualmente presente ya antes de las 20 semanas de embarazo. Afecta al 3 a 5% de las embarazadas, y un 25% desarrolla PE.
- HTA asociada al embarazo, que se presenta en el 12% de las embarazadas, un 6 a 7% corresponde a HTA gestacional, sin mayor repercusión, y un 5 a 6% a PE (2, 8).

En esta revisión se analizará solamente el compromiso encefálico en relación a la PE y eclampsia.

El encéfalo es el órgano que más se daña con la HTA. Existen diferentes formas de relación entre la HTA y encéfalo, como se puede ver en la tabla 2 (10).

La PE y eclampsia corresponden a lo que se ha llamado clásicamente encefalopatía hipertensiva (EHT). Este fue un término acuñado en 1928 por Oppenheimer y Fishberg, para referirse a episodios de alteración neurológica, relacionados a alzas de la presión arterial, que revertían al bajarla (11). A comienzos del

siglo pasado, Pal, en su tratado sobre crisis vasculares, refería que en el curso de una glomerulonefritis aguda y otras nefritis, podían presentarse episodios de disfunción neurológica, asociados a un alza transitoria de la presión arterial (12). Posteriormente, Volhard emplea el término de pseudouremia o falsa uremia, para referirse a estos casos, en que el compromiso neurológico no se relacionaba a un aumento de la uremia (13).

La EHT es una emergencia hipertensiva, lo que significa que el aumento súbito de la presión arterial produce daño de órganos, por lo tanto, requiere hospitalización para un tratamiento agresivo de la HTA (14). No existe una cifra de presión arterial para diagnosticarla, sino lo importante es la velocidad y magnitud del alza de la presión arterial en el caso individual. Es así como niños y adultos jóvenes, normotensos, pueden desarrollar una EHT con presiones arteriales de 140/90 mmHg (4, 15-17).

Patogenia

Inicialmente se planteó una sobrerregulación de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo encefálico. Así, sobrepasado el límite máximo de presión arterial que permite mantener la autorregulación, se produciría una vasoconstricción excesiva, con hipoperfusión del tejido encefálico (11, 18, 19). Posteriormente, trabajos de investigadores daneses realizados en animales y humanos, y más recientemente, estudios de perfusión encefálica, establecieron que la EHT se debe a una falla o quiebre de la autorregulación (4, 5, 16, 20, 21). Frente a un alza súbita de la presión arterial, la contracción arterial es incapaz de mantenerse, y se dilatan las arterias, con aumento del flujo sanguíneo encefálico. (4, 5, 16). De los mecanismos que controlan el estado de vasodilatación-vasoconstricción de los vasos encefálicos: metabólico, neurogénico y miogénico, este último es el más importante en la mantención de la curva de

autorregulación del flujo sanguíneo encefálico (4, 16, 22). El fenómeno de vasodilatación que ocurre en la EHT, no es un fenómeno mecánico pasivo, sino un fenómeno activo secundario a la vasoconstricción extrema de las arteriolas encefálicas, que determinan un ingreso excesivo de calcio a la fibra muscular, lo que a su vez gatilla la activación de canales de potasio, calcio dependiente, produciendo relajación muscular (22). Este aumento de la presión arterial y vasodilatación, determina un aumento de la presión hidrostática capilar, favoreciendo la salida de líquido al intersticio. Por otra parte, el aumento de la presión arterial va a determinar un aumento de la permeabilidad vascular, principalmente por pinocitosis, sin alteración estructural de la pared, lo que es importante para entender la rápida y total reversibilidad que tiene este cuadro clínico, al bajar la presión arterial (22, 23). Lo anterior se traduce en edema cerebral vasogénico, que compromete de preferencia la sustancia blanca.

En los pocos casos con estudio de autopsia, se ha encontrado edema y necrosis fibrinoide de la pared arterial. Estos son los casos más graves, en que el daño llega a su expresión máxima en la pared vascular, como es la necrosis fibrinoide. Ésta a su vez produce trombosis, con microinfartos y microhemorragias, que pueden llegar a evolucionar a hemorragias extensas (3, 24).

Neuroimágenes

La tomografía computarizada de encéfalo (TC), muestra hipodensidad de la sustancia blanca, principalmente en el territorio posterior de los hemisferios cerebrales. La resonancia magnética (RM) muestra, en las secuencias Flair y T2, hiperintensidad en éstas zonas, siendo la difusión normal o mostrar hipointensidad, el mapa ADC muestra una hiperintensidad, lo que es consistente con edema vasogénico, y no isquemia

encefálica, que sólo se ve en una minoría de los pacientes (5, 14-16, 20). En algunos casos se puede advertir, con el uso de medio de contraste, un aumento de la permeabilidad en las zonas alteradas (5, 20). Los estudios de perfusión encefálica, detectan aumento de la perfusión en estas áreas. Los cambios en las neuroimágenes revierten rápidamente, en días o semanas, con el adecuado tratamiento de los pacientes (4, 5, 20).

No existe una contraindicación absoluta para realizar una TC durante el embarazo. La TC produce una radiación inferior a 5 Rads, cifra sobre la cual pueden existir riesgos para el feto. El uso de medio de contraste yodado está contraindicado luego de las 14 semanas de gestación, por poder dañar el tiroides del feto (25). En cuanto a la RM, se permite en el 2° y 3° trimestre, y no es recomendable en el primero, por posible riesgo de desprendimiento placentario. No hay contraindicación para el uso de gadolinio durante el embarazo (25).

Como se ha señalado, las lesiones predominan en las zonas posteriores de los hemisferios cerebrales. En una de las series más numerosas, el compromiso se distribuyó en: occipital 94%, parietal 55%, frontal 28%, temporal 12%, cerebelo 11%, tálamo 5% y troncoencéfalo 4% (12). Esta distribución se atribuye a la menor densidad de la innervación simpática de los vasos del territorio vertebrobasilar (13), por lo que frente a un alza súbita de la presión arterial, esta zona queda más desprovista de una vasoconstricción neurogénica que la proteja (21).

Cuadro clínico

Se caracteriza por una alza súbita de la presión arterial, acompañada de cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones visuales, compromiso de conciencia, convulsiones,

alteraciones al fondo de ojo e hiperreflexia. Lo que pone el sello a este cuadro, es su reversibilidad al bajar la presión arterial en pocas horas a días. Si no revierte, o el paciente se agrava al disminuir la presión arterial, se debe dudar del diagnóstico de EHT, o, siendo este el cuadro, pensar que se pudo haber producido isquemia o infartos encefálicos por un tratamiento hipotensor muy agresivo (4, 16, 24). A diferencia del inicio súbito del accidente cerebrovascular, el cuadro clínico de la EHT es de comienzo gradual en horas a días, si bien en ocasiones una crisis convulsiva puede ser su primera manifestación. Adicionalmente, las alteraciones focales no son tan preponderantes y de aparición más tardía que en el accidente cerebrovascular. Las alteraciones focales son principalmente visuales, dado la localización de las lesiones encefálicas, aunque también pueden ser secundarias al compromiso retiniano con edema, exudados, hemorragias, e incluso desprendimiento de retina. Sin embargo, para el diagnóstico de EHT, no es requisito la presencia de alteraciones importantes del fondo de ojo, ya que en ocasiones sólo se observa una vasoconstricción (4).

La mayoría de las EHT se presentan en pacientes normotensos. Se estima que menos del 1% de los hipertensos crónicos desarrolla una EHT. Esto se ha atribuido a una proliferación de la capa muscular de las arterias encefálicas secundaria a la HTA, con desviación de la curva de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral a la derecha. Esto determina que sólo con presiones arteriales muy altas, superiores a 220/110 mmHg, habitualmente sobre 250/150 mmHg, se produzca un quiebre de la autorregulación del flujo sanguíneo encefálico (15, 16).

Son numerosas las causas que se han descrito de EHT, todas ellas asociadas a HTA (Tabla 3).

Cabe destacar, que el uso de corticoides puede producir este cuadro por aumento de la presión arterial y la disfunción endotelial que pueden provocar. Por este motivo, no se recomienda su uso en este cuadro, aun cuando el edema sea vasogénico.

En 1996, Hinchey et al, describen una serie de 15 pacientes, con un cuadro clínico y de neuroimágenes consistente con EHT, pero sólo 12 de ellos asociados a HTA aguda. Ellos acuñan el término de “leucoencefalopatía posterior reversible”. Este término incluye causas no asociadas a HTA o a HTA leve, como los cuadros relacionados al uso de inmunosupresores, transfusión sanguínea, etc. Plantean por lo tanto que la leucoencefalopatía posterior reversible, que incluye a la EHT, tendría un mecanismo multifactorial: HTA aguda y disfunción endotelial (26). Ya vimos el mecanismo a través del cual la HTA puede producir este cuadro clínico. En cuanto a la disfunción endotelial, ésta, por un lado aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y por otra, limita la vasoconstricción, por lo que con niveles menores de presión arterial, se puede producir un quiebre de la autorregulación del flujo sanguíneo encefálico (4, 5, 20, 26). Este término ha sido criticado dado que, especialmente con la secuencia Flair de la RM, se pueden ver alteraciones corticales, por lo que se ha propuesto denominarlo encefalopatía posterior reversible. Así mismo, otros han criticado el término de posterior, dado que puede haber compromiso de los territorios anteriores de los hemisferios cerebrales (13, 16, 27). Finalmente, otros critican el término de reversible, dado que el 8% de los pacientes quedan con secuelas o fallecen (5, 12, 16).

Lo sustancial, tanto en el cuadro clásico de EHT, como el más recientemente descrito de encefalopatía posterior reversible, es el quiebre de la autorregulación del flujo sanguíneo encefálico, con un aumento de la perfusión encefálica. Es por esto que

en los últimos años se acuñó el término de síndrome de hiperperusión encefálica, que engloba a los cuadros de EHT, leucoencefalopatía posterior reversible, encefalopatía posterior reversible y edema cerebral posterior. Su cuadro clínico está caracterizado en la tabla 4 (16, 26).

No se sabe cual es la causa de la PE. Se postula que hay una placentación defectuosa. Esta consiste en que las arterias espirales uterinas, arterias de resistencia, con una importante capa muscular, no son invadidas por el trofoblasto, que las transforman en vasos de baja resistencia. Esto generaría isquemia placentaria, que a su vez determinaría la producción de citotoxinas (28-30). Recordemos que el nombre alternativo de la PE, es toxemia del embarazo. Hay una activa investigación para establecer cuáles son estas toxinas. Se han descrito numerosos factores como posibles candidatos, el más reciente es la endoglina, un factor antiangiogénico que estaría presente meses antes de desarrollarse la PE, por lo que daría tiempo para tomar medidas preventivas (31). Estas toxinas producirían una disfunción endotelial sistémica, que llevaría a HTA, edema y proteinuria (Figura 1).

Por lo tanto, la patogenia de PE es multifactorial, destacando la HTA y la disfunción endotelial. Es así como para su desarrollo no se requieren niveles altos de presión arterial. En un estudio retrospectivo realizado en países en desarrollo, hasta un 38% de las eclampsia ocurre en pacientes con presiones de 140/90 mmHg o menos (1). En una serie retrospectiva, utilizando niveles de lactato deshidrogenasa como marcador de daño endotelial, las embarazadas que desarrollaron PE, tenían un valor significativamente superior de esta enzima en las semanas previa a la PE, respecto a aquellas que no desarrollaron esta complicación (12).

Tratamiento

La terapia de la paciente con PE que desarrolla un síndrome de hiperperfusión encefálica (o EHT en la terminología más antigua) consiste en: reducir la presión arterial, usar sulfato de magnesio e interrumpir el embarazo.

Respecto del tratamiento de la HTA, se recomienda disminuir 20 a 25% la presión arterial media, o la presión arterial diastólica a 100 a 110 mmHg, en 1 a 2 horas (4, 5, 14). Se debe evitar bajarla más rápidamente o a niveles inferiores, pues existe riesgo de producir infartos por hipoperfusión. Se estima que una disminución mayor del 40% de la presión arterial media produce hipoperfusión encefálica. Luego de logrado estos niveles, se recomienda mantener la presión arterial media entre 105 a 125 mmHg, y la presión arterial diastólica entre 90 y 105 mmHg (2, 28). Cuando la presión arterial es mayor a 170/110 mmHg, o la presión arterial media \geq a 130 mmHg, se recomienda el uso de hipotensores intravenosos. Los más recomendados son:

- a.- Labetalol: utilizado en bolos de 5 a 10 mg por vía intravenosa. Se puede repetir cada 20 minutos.
- b.- Nifedipino: 10 mg. sublingual.
- c.- Nitroprusiato de sodio: requiere un manejo en una unidad de cuidado intensivo, e inducción del parto precozmente por fetotoxicidad.

En Chile no se dispone de hidralazina para uso intravenoso.

Respecto al sulfato de magnesio, ya en 1906 se publican los primeros reportes de uso intratecal de este fármaco, en casos de PE y eclampsia.

Existen numerosos mecanismos de acción descritos, entre los que destacan: Bloqueo de receptores NMDA (lo que explicaría su efecto anticonvulsivante) inhibición de la agregación plaquetaria, disminuir la entrada de calcio a la célula, protector

endotelial de radicales libres, disminución de la presión de perfusión cerebral, disminución de la presión capilar (32, 33). El empleo de sulfato de magnesio en la prevención de la eclampsia fue evaluado en un estudio que se realizó en 33 países, e incluyó 10.141 embarazadas o púerperas de menos de 24 horas, y que tenían una presión arterial \geq a 140/90 mmHg, y una proteinuria \geq a 30 mg/dl. Se utilizó sulfato de magnesio intravenoso 4 gr. en bolo, y luego 1 gr. o intramuscular, 5 gr. y luego 5 gr. cada 4 horas. Un 0.8% de las que recibieron sulfato de magnesio, y un 1.9% de las que las recibieron placebo, presentaron eclampsia ($p < 0.0001$). No hubo diferencia en la mortalidad materna ni en la mortalidad o cuidados especiales del recién nacido. El número necesario para tratar (NNT) para la prevención de la eclampsia fue 91, 163 en los casos de PE grave y 103 en la PE moderada (34). Basado en el resultado de este estudio, en muchos servicios de obstetricia se indica sulfato de magnesio a todos los casos de PE, mientras que en otros, dado el NNT, sólo a las PE graves.

En algunos países, como en Inglaterra, ha habido una cierta resistencia para utilizar sulfato de magnesio. Es así como una publicación inglesa de 1996, refería que solo un 2% de los obstetras utilizaba este fármaco (35). En 1995 se publicó un trabajo randomizado, en el cual a embarazadas que ingresaban por parto, y que tenían una presión arterial \geq a 140/90 mmHg, se les indicaba sulfato de magnesio o fenitoína. De las 1.049 pacientes que recibieron sulfato de magnesio, ninguna presentó eclampsia, mientras que de las 1.089 que recibieron fenitoína, 10 desarrollaron eclampsia. No hubo diferencia en la mortalidad perinatal entre ambos grupos (36).

Las crisis de eclampsia, recurren en un 5 a 20% de los casos. Se investigó la eficacia del sulfato de magnesio en comparación con la fenitoína en la prevención de la recurrencia. Para ello se realizó un estudio randomizado, controlado, en ocho países en

desarrollo (4 sudamericanos) (37). Se incluyeron 1.687 mujeres con eclampsia, en las que se comparó el uso de sulfato de magnesio versus diazepam, y en otro grupo sulfato de magnesio (n=388) versus fenitoína (n=387). Se encontró que el sulfato de magnesio disminuyó en un 67% el riesgo de crisis en relación a la fenitoína (38). Más aún, se encontró una tendencia a una menor morbimortalidad materna y del recién nacido, en el grupo que recibió sulfato de magnesio.

Por todo lo anterior, es que hoy en día el sulfato de magnesio es considerado, en el caso específico de el síndrome de hiperperfusión encefálico causado por PE o eclampsia, como el tratamiento de elección. Se recomienda utilizarlo de acuerdo a la tabla 5 (34, 36, 37). A las 48 horas del puerperio, si no hay eclampsia o recurrencia de la eclampsia, se recomienda suspenderlo, ya que como se señaló anteriormente, es infrecuente la eclampsia pasado este período. Se desconoce el riesgo de desarrollar una epilepsia luego de una eclampsia. Los expertos consideran que la eclampsia es más bien una crisis reactiva que, por lo tanto, no tiene riesgo de generar epilepsia, ni requiere tratamiento a largo plazo.

La interrupción del embarazo sin duda es el tratamiento de la PE y eclampsia. El manejo de esta recomendación, así como sus indicaciones, exceden los propósitos de esta revisión, por lo que no serán tratados.

TABLA 1**Mortalidad Marterna**

Causas Muerte	Países Desarrollados	África	América Latina
Hemorragia	13.4%	33.9%	20.8%
Hipertensión arterial	16.1%	9.1%	25.7%
Infecciones	2.1%	9.7%	7.7%
Aborto	8.2%	3.9%	12.0%
Embarazo ectópico	4.9%	0.5%	0.5%
Embolia	14.9%	2.0%	0.6%

TABLA 2**Relación entre Hipertensión Arterial y Encéfalo**

- HTA crónica
 - Enfermedad cerebrovascular (50%)
 - Deterioro cognitivo vascular
- HTA aguda o subaguda:
 - Encefalopatía hipertensiva
- HTA reactiva:
 - Enfermedad cerebrovascular, tumores, trauma encefálico
- HTA asociada:
 - Encefalopatía urémica

TABLA 3
Encefalopatía Hipertensiva

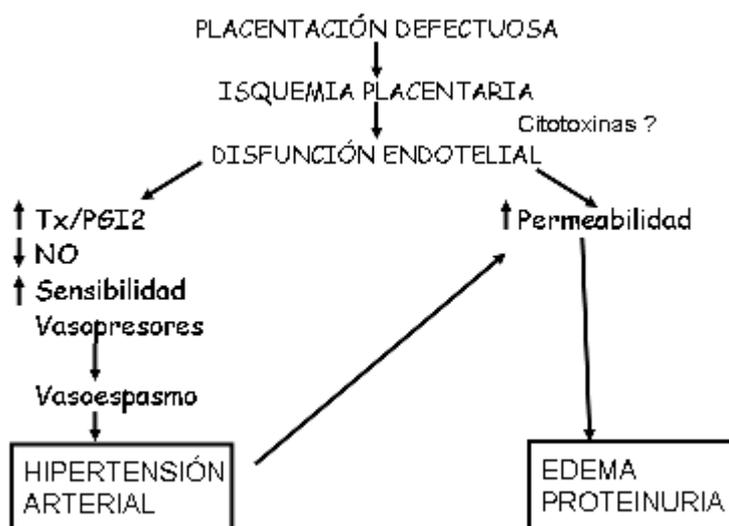
- Hipertensión maligna
- Glomérulo nefritis aguda
- Preeclampsia y Eclampsia
- Drogas: Cocaína, fenilpropanolamina
- Feocromocitoma
- Suspensión de hipotensores
- Inhibidores de la MAO, tiramina
- Hipertensión arterial renovascular
- Corticoides
- Eritropoyetina
- Rechazo renal
- Lesión medular aguda
- Síndrome de Guillain Barré
- Púrpura trombótico trombocitopénico

TABLA 4**Síndrome de Hiperperfusión Encefálica**

- Aumento de flujo sanguíneo encefálico
- Edema encefálico vasogénico
- Predominio en territorio posterior
- Cuadro clínico: cefalea, alteraciones visuales y de conciencia, convulsiones.
- Neuroimágenes: edema de predominio en la sustancia blanca posterior
- Reversible en la mayoría de los casos

FIGURA 1

Encefalopatía Hipertensiva



Tx: Tromboxano

PGI2: Prostaciclina

No: Óxidonitríco

TABLA 5**Protocolo de Empleo de Sulfato de Magnesio**

- 4 a 6 gr IV lento (4 min)
- 20 gr en 500 cc SG 5%, infusión 2gr/hora
- Si hay convulsiones, 2 gr IV en 3 a 5 min.
- Suspender si hay:
 - pérdida reflejos rotulianos
 - depresión respiratoria
 - diuresis < 100 cc en 4 horas
- Si se presenta toxicidad importante:
gluconato de calcio 1 gr IV lento

Referencias:

1. Aagard K, Belfort M. Eclampsia: Morbidity, mortality, and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2005; 48: 12-23.
2. Oyarzún E. Síndrome hipertensivo del embarazo en Oyarzún E. Ed. Embarazo de alto riesgo. Ediciones Universidad Católica de Chile. Santiago. 1997: 157-175.
3. Roberts J, Redman C. Pre-eclampsia: More than pregnancy induced hypertension. *Lancet*. 1993; 341: 1447-1450.
4. Becker K. Hypertensive encephalopathy, eclampsia, and reversible posterior leucoencephalopathy. *Critical Care Neurology. Continuum*. 2006: 30-45.
5. Schwartz RB, Feske SK, Pollak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*. 2000; 217: 371-376.
6. Digre K, Varner M, Osborn A, Crawford S. Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol*. 1993; 52: 398-406.
7. Onuh SO, Aisien AO. Maternal and fetal outcome in eclamptic patients in Benin City, Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2004; 24: 765-768.
8. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 402-410.
9. Khan K, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367: 1066-1074.
10. Tapia J. Encefalopatía hipertensiva. *Cuad Neurol*. 1985; 13: 7-14.
11. Oppenheimer BS, Fishberg AM. Hypertensive encephalopathy. *Arch Intern Med*. 1928; 41: 264-278.
12. Jellinek E, Painter M, et al. Hypertensive encephalopathy with cortical disorders of vision. *QJ Med*. 1964; 33: 239-256.
13. Chester E, Agamolis D. Hypertensive encephalopathy: A clinicopathologic study of 20 Cases. *Neurology*. 1978; 28: 928-939.
14. Lamy C, Ma J. Hypertensive encephalopathy. En: Mohr S, Weir B, Choi D, Wolff P, Grotta J. Eds. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. Churchill Livingstone. Philadelphia. 2004; 28: 641-647.
15. Vaughan C, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000; 356: 411-417.

16. Feske S. Hyperperfusion syndromes. *Internal Medicine. Continuum.* 2005. 91-103.
17. Finnerty F. Hypertensive Encephalopathy. *J Med.* 1972; 52: 672-678.
18. Byron FB. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension: experimental evidence from de hypertensive rat. *Lancet.* 1954; 2: 201-211.
19. Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke.* 1988; 19: 326-329.
20. Schwartz R, Mulkern R, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weight MR imaging in hypertensive encephalopathy: Clues to pathogenesis. *AJNR.* 1998; 19: 859-862.
21. Skinhoj E, Strandgaard S. Pathogenesis of hypertensive ecephalopathy. *Lancet.* 1973; 1: 461-462.
22. Heistad D. What`s new in the cerebral microcirculation. *Microcirculation.* 2001; 8: 365-375.
23. Nag S, Robertson D, Dinsdale H. Cerebral cortical changes in acute experimental hypertension. *Lab Invest.* 1977; 36: 150-161.
24. Richards A, Graham D, Bullock R. Clinicopathological study of neurological complications due to hypertensive disorders of pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51: 416-421.
25. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1234-1240.
26. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 334: 494-500.
27. Schwartz R. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome *N Engl J Med.* 1996; 334: 1743.
28. Walter J. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2000; 356: 1260-1265.
29. Roberts J, Cooper D. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001; 357: 53-56.
30. Readman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005; 308: 1592-1594.

31. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 992-1005.
32. Goldmann R, Finkbeiner S. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischemia and seizures. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1224-1225.
33. Scott JR. Preventing eclampsia: magnesium sulfate regimens revisited. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 824-825.
34. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 359: 1877-1890.
35. Hutton J, James D, Stirrat G, et al. Management of severe preeclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 554-556.
36. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995; 345: 1455-1463.
37. Lucas M, Leveno K, Cunningham G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 1995; 333: 201-205.