



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR

DR CESAR ELI CRUZ RUIZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS

DR JUAN CARLOS DE LA CERDA ANGELES

CIUDAD DE MEXICO

CIUDAD DE MÉXICO - FEBRERO 2021 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO

DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR

DR CESAR ELI CRUZ RUIZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS

DR JUAN CARLOS DE LA CERDA ANGELES

CIUDAD DE MEXICO

- FEBRERO 2021 -

"VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA
ATENDIDAS EN EL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE CABRERA DURANTE EL
AÑO 2019"

Autor: Dr. César Elí Cruz Ruiz.

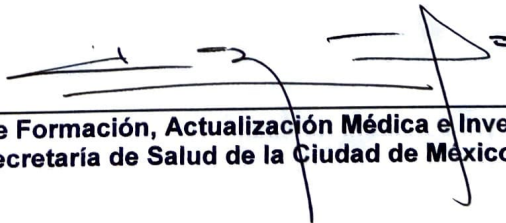
Vo. Bo.



Dr. Jesús Raymundo González Delmotte
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y
Obstetricia.

Vo. Bo.

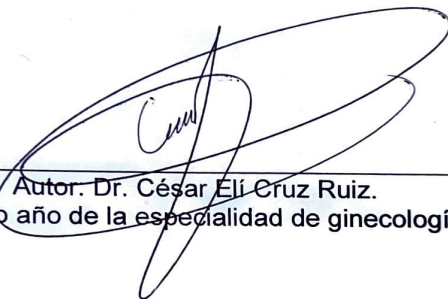
Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano



Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México



**“ VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN PACIENTES CON
PREECLAMPSIA”**



Autor: Dr. César Elí Cruz Ruiz.
Residente de cuarto año de la especialidad de ginecología y osbtetricia.



Dr Juan Carlos De La Cerda Angeles.
Director de tesis.
Director del Hospital General “Dr Enrique Cabrera”, Secretaría de Salud de la
Ciudad De México.

Agradecimientos

A mis padres, Pastor y Elia, por su apoyo incondicional y sin medida a lo largo de mi formación académica, por su amor, comprensión y consejo, por los valores inculcados en mi, por ser mi mayor ejemplo de perseverancia, trabajo, honestidad y espiritualidad.

A mis hermanos Pavel y Cinthya, por su amor y aliento a mis proyectos, por la compañía y la inspiración que representan en mi vida.

A mis tíos y abuelos por las palabras de aliento y cariño.

A mis maestros por la enseñanza y la paciencia.

A mi amigo Antonio Ruiz, por su amistad, tiempo y apoyo.

Al Dr Juan Carlos De La Cerda por la atención, tiempo y supervisión de este trabajo.

RESUMEN

Preeclampsia es el desorden del embarazo, asociado a la aparición por primera vez de hipertensión, la cual comúnmente ocurre después de las 20 semanas de gestación y frecuentemente cerca al término de la gestación. Frecuentemente acompañada de proteinuria, sin embargo, la hipertensión y otros signos o síntomas de preeclampsia pueden presentarse en ausencia de proteinuria .

Preeclampsia con criterios de severidad, se define como la presencia de preeclampsia con una o más condiciones adversas o complicaciones graves, mismas que hacen diagnóstico de preeclampsia aún en ausencia de proteinuria.

Los trastornos hipertensivos del embarazo, representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente el 15% de los embarazos y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año. En México, de las 812 muertes maternas registradas en el año 2016, las enfermedades hipertensivas del embarazo, ocuparon el primer lugar como causa de muerte obstétrica alcanzado el 24.4% de la mortalidad total de ese año.

Aunque la causa de la preeclampsia permanece desconocida, las hipótesis dominantes se basan en la disfunción placentaria en etapas tempranas del embarazo.

Derivado de la fisiopatología podemos encontrar algunas alteraciones hematológicas tales como, trombocitopenia (resultado de activación, agregación y consumo plaquetarios), hemoconcentración y hemólisis. Se considera que la trombocitopenia que frecuentemente se observa en embarazos complicados con hipertensión, es

ocasionada por el consumo de plaquetas a nivel microvascular. El volumen plaquetario medio es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia. Además este indicador del tamaño plaquetario, es un marcador fácilmente detectable, medido rutinariamente al realizar estudios de biometría hemática. Indirectamente refleja la reactividad y activación plaquetaria, dado que plaquetas más grandes presentan de forma aumentada agregación, expresión de tromboxano y síntesis de moléculas de adhesión. Niveles mayores de VPM han sido demostrados en mujeres con diabetes gestacional en comparación con embarazadas sanas. Además, un incremento en el volumen plaquetario medio confiere mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia.

El presente es un estudio observacional, comparativo, transversal, retrospectivo, donde se revisó a la población de pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital General “Dr Enrique Cabrera”, en el área de unidad tocoquirúrgica, para atención obstétrica y resolución del embarazo, durante el periodo enero-diciembre 2019. Se seleccionaron un total de 94 pacientes para integrar dos grupos (casos y controles). Para el análisis descriptivo de las variables categóricas por medio de frecuencias y porcentajes y en el caso de variables cuantitativas por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, media, mediana, moda, desviación estandar y varianza.

Para el analisis bivariado, se compararon los datos por medio de prueba de T de student para muestras independientes. En el caso de las comparaciones de variables cualitativas se compararon por medio de prueba de chi cuadrada.

Se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa. Resultados: No se encontró diferencia significativa entre los grupos en términos de la edad ($P=1.0$), en la vía de resolución del embarazo ($P=3.53$), gestaciones ni de antecedente de aborto ($P=0.052$); En cuanto al volumen plaquetario medio la media de este variable fue mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia (9.78 ± 1.57 vs 9.16 ± 0.039 $p=0.039$), con diferencia estadísticamente significativa.

INDICE

Introducción	11
Material y métodos	26
Resultados	33
Discusión	36
Conclusión... ..	39
Recomendaciones.....	41
Bibliografía	42

INTRODUCCIÓN

Definición de Preeclampsia:

Preeclampsia es el desorden del embarazo, asociado a la aparición por primera vez de hipertensión, la cual comúnmente ocurre después de las 20 semanas de gestación y frecuentemente cerca al término de la gestación. Frecuentemente acompañada de proteinuria, sin embargo, la hipertensión y otros signos o síntomas de preeclampsia pueden presentarse en ausencia de proteinuria (1).

Preeclampsia con criterios de severidad, se define como la presencia de preeclampsia con una o más condiciones adversas o complicaciones graves, mismas que hacen diagnóstico de preeclampsia aún en ausencia de proteinuria. (2).

Epidemiología.

Los trastornos hipertensivos del embarazo, representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente el 15% de los embarazos y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año. (3)

En Latinoamérica y el caribe, los desordenes hipertensivos del embarazo son responsables de al menos 26% de las muertes maternas, mientras en África y Asia contribuyen al 9% de las muertes. Los países de mayor ingreso registran tasas de mortalidad maternas mucho menores en comparación a países en vías de desarrollo,

sin embargo hasta el 16% de las muertes maternas se asocian a desordenes hipertensivos. (4).

De acuerdo a datos del observatorio de muerte materna en México, de las 812 muertes maternas registradas en el año 2016, las enfermedades hipertensivas del embarazo, ocuparon el primer lugar como causa de muerte obstétrica alcanzado el 24.4% de la mortalidad total de ese año. (5)

La preeclampsia afecta alrededor del 5 al 7% de las pacientes primigrávidas, y muestra recurrencia del 13 al 18% en el embarazo subsecuente. La preeclampsia con criterios de severidad que se presenta lejana al término del embarazo (menos de la semana 34 de gestación), representa alrededor del 25% de todos los casos de preeclampsia y se asocia con una relativa mayor tasa de mortalidad perinatal, en este grupo de pacientes también, es más probable la recurrencia en el siguiente embarazo y se asocia a una mayor tasa de morbilidad materna en comparación con la preeclampsia que se desarrolla cercana a término de la gestación. En general se estima que, por cada mujer que muere, otras 20 pacientes pueden sufrir morbilidad severa o discapacidad, relacionada con el aumento en el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. (6)

Factores de riesgo.

De acuerdo a nuevos modelos para la predicción de preeclampsia basados en las características maternas e historial obstétrico se ha encontrado que el aumento en el riesgo de padecer preeclampsia esta dado por la presencia de los siguientes factores:

- Edad materna avanzada.
- Sobrepeso/obesidad.
- Origen étnico afrocaribeño y surasiático.
- Hipertensión crónica.
- Diabetes mellitus.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Historia familiar o personal de preeclampsia.
- Concepción asistida por fertilización in vitro.

De estos, el factor con el mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia es el antecedente de hipertensión crónica. Aunque algunos de los factores de riesgo tales como, edad, origen étnico afrocaribeño o surasiático, y antecedente de lupus eritematoso sistémico o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, tienen efecto similar en aquellas mujeres con y sin antecedente de hipertensión crónica, existen otros factores de riesgo como peso materno, historia familiar de preeclampsia, diabetes mellitus y fertilización in vitro que tienen un efecto significativo en aquellas pacientes sin antecedente de hipertensión crónica, pero no así en las que sí la padecen. (7)

Sin embargo es importante señalar, que la mayoría de casos de preeclampsia, ocurren en pacientes nulíparas, sanas y sin factores de riesgo evidentes para el desarrollo de esta patología. (1)

Estudios epidemiológicos confirman la existencia del componente genético en el desarrollo de preeclampsia, sin embargo se espera que no se trate de afección a un gen único sino a un desorden genético complejo. (8)

Fisiopatología.

Aunque la causa de la preeclampsia permanece desconocida, las hipótesis dominantes se basan en la disfunción placentaria en etapas tempranas del embarazo. La insuficiente remodelación de las arterias espirales se puede considerar como una alteración temprana, sin embargo no es necesariamente el desencadenante primario de la enfermedad. (3)

La base placentaria de las pacientes con preeclampsia se caracteriza por un decremento en el número de arterias espirales con transformación en el segmento miometrial; este segmento mantiene una estructura muscular hipertrófica aunque se encuentre presente en el un excesivo número de trofoblastos intersticiales.

Se piensa que la interacción de los HLA-C, HLA-E y HLA-G trofoblásticos con las células “natural killer” o dendríticas uterinas, es importante en la regulación de la invasión de las células del trofoblasto y que algunas combinaciones del HLA-C y algunas isoformas

del receptor similar a inmunoglobulina de las células “natural killer” predisponen al desarrollo de preeclampsia. (13)

El fallo en la remodelación, conduce a flujo sanguíneo uteroplacentario reducido y a episodios de perfusión placentaria irregular, que producen hipoxia y episodios de reoxigenación, generan especies reactivas de oxígeno, lo que ocasiona estrés oxidativo y disfunción placentaria además de estrés del retículo endoplásmico y síntesis de proteínas alterada.

Una segunda etapa de enfermedad sistémica materna se asocia con exagerada activación endotelial y un estado hiperinflamatorio generalizado comparado con un embarazo normoevolutivo.

La apoptosis y necrosis de la arquitectura sincicial ocasionada por episodios de hipoxia/reperfusión placentaria y estrés oxidativo, y la liberación de algunos componentes provenientes del espacio intervelloso a la circulación materna estimulan la producción de citocinas inflamatorias. (9)

Entre los factores bioactivos trofoblásticos presentes en la circulación materna se incluyen micropartículas de membrana de células sinciciotrofoblásticas y exceso de factores antiangiogénicos derivados del mismo, tales como endoglina y la forma soluble del receptor del factor de crecimiento endotelial. (10).

La excesiva respuesta inflamatoria sistémica a la preeclampsia, resulta en daño y disfunción endotelial y se asocia con reactividad vascular incrementada, que precede el inicio del cuadro clínico de la enfermedad. La pérdida de integridad endotelial

contribuye al daño de las homeostasis sodio-volumen y a revierte algunos cambios fisiológicos del embarazo normal (aumento del gasto cardiaco y del volumen intravascular). (11)

Las alteraciones en la placentación, no deben ser considerada como la única etiología de la preeclampsia, sino como un fuerte factor predisponente.

En presencia de una placenta con adecuado tamaño para la edad gestacional, la presencia de síndrome metabólico y factores cardiovasculares predisponentes, pueden desencadenar la cascada placentaria y sistémica de inflamación y estrés oxidativo, resultando en preeclampsia de presentación tardía (> 34 semanas de gestación). (12).

- Cambios vasculares: hipertensión, ausencia de hipervolemia fisiológica, hemoconcentración, vasoespasmo intenso producto de la interacción de agentes vasoactivos (prostaciclina, tromboxano A₂, óxido nítrico, endotelinas), función ventricular hiperdinámica, presión de cuña capilar pulmonar incrementada. (13)
- Cambios hematológicos: trombocitopenia (resultado de activación, agregación y consumo plaquetarios), hemoconcentración, hemólisis. (14)
- Cambios hepáticos: En pacientes con preeclampsia con criterios de severidad, la aspartato amino transferasa (AST) y alanino amino transferasa (ALT) pueden encontrarse elevadas, con predominancia de elevación de AST sobre ALT al menos al inicio de la enfermedad; elevación de los niveles de deshidrogenasa

láctica (DHL) por isquemia o necrosis hepática y hemólisis; hiperbilirrubinemia secundaria a hemólisis; alteraciones del tiempo de protrombina, del tiempo parcial de tromboplastina y fibrinógeno. (1).

- Cambios renales: endoteliosis glomerular (células endoteliales vacuolizadas y grandes, células mensajales aumentadas de tamaño, depósitos subendoteliales de proteínas y cilindros epiteliales), permeabilidad tubular aumentada a proteínas de alto peso molecular (albúmina, globulina, transferrina y hemoglobina), reabsorción tubular aumentada de calcio, fallo en el manejo renal del sodio y retención hídrica, aumento del ácido úrico sérico, en preeclampsia con criterios de severidad puede aparecer oliguria y lesión renal aguda como parte del espectro clínico. (15)
- Cambios fetales: Restricción del crecimiento intrauterino, oligohidramnios, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, estado fetal no tranquilizante en la vigilancia anteparto, elevando así el riesgo de nacimiento pretérmino. (16).

Criterios diagnósticos:

Presión arterial:

- Presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o presión diastólica igual o mayor de 90 mmHg en dos ocasiones con al menos 4 horas de separación

después de las 20 semanas de gestación en una mujer con antecedente de presión arterial sistémica normal.

- Presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mmHg o presión arterial diastólica igual o mayor a 110 mmHg.

Proteinuria.

- Igual o más de 300 mg en una recolección de orina de 24 hrs.
- Radio proteína/creatinina igual o mayor de 0.3 mg/dL o
- 2+ o más en lectura de tira reactiva.

En ausencia de proteinuria se puede realizar diagnóstico de preeclampsia a partir de inicio de hipertensión más la aparición de uno o más de las siguientes alteraciones:

- Trombocitopenia: conteo plaquetario menor de $100,000 \times 10^9/L$.
- Lesión renal: concentración de creatinina sérica mayor de 1.1 mg/dL o aumento al doble de la concentración de creatinina sérica, en ausencia de enfermedad renal previa.
- Función hepática alterada: concentración sérica elevada de transaminasas hepáticas al doble de la concentración normal.
- Edema pulmonar.
- Cefalea que no responde a farmacoterapia (paracetamol)
- Alteraciones visuales.

Plaquetas, embarazo y preeclampsia.

Las plaquetas son células multifuncionales que juegan un papel clave en la hemostasia y la inflamación y son las principales implicadas en alteraciones como la trombosis, trastornos hemorrágicos y en eventos trombóticos hereditarios o adquiridos. (17)

Normalmente presentes en circulación en su forma inactiva, son células anucleadas con forma discoide de aproximadamente 0.5x3.0 micrometros, tienen su origen en los megacariocitos a través de un proceso endomitótico. Producida en músculo liso, médula ósea, riñón e hígado la trombopoyetina es la hormona que favorece el desarrollo adecuado de las plaquetas. (18)

Se activan instantáneamente cuando entran en contacto con el subendotelio (expuesto en el endotelio vascular dañado) o con factores de la coagulación (principalmente trombina), activación que ocasiona agregación plaquetaria y la consecuente formación del trombo. La activación se consigue a través de receptores de membranas, entre los cuales podemos encontrar, receptores de ADP, de epinefrina, de serotonina, de tromboxano A₂, de vasopresina, de factor activador de plaquetas, de trombina, de colágena y receptores para la adhesión plaquetaria (glucoproteínas I a X).

El embarazo se acompaña de alteraciones significativas en los mecanismos y parámetros hemodinámicos. Estudios indican el incremento en el embarazo de factores procoagulantes plasmáticos, supresión de la fibrinólisis, aumento de la fibrina

soluble y en el incremento en la degradación de los productos de la fibrina; además del decremento en el conteo plaquetario. (19)

Se entiende al embarazo como un estado protrombótico e incluso de coagulación intravascular crónica y a la preeclampsia como un estado exagerado de este fenómeno. (20).

Se considera que la trombocitopenia que frecuentemente se observa en embarazos complicados con hipertensión, es ocasionada por el consumo de plaquetas a nivel microvascular. (19). Se ha demostrado por medio de flujocitometria que en mujeres preeclámpicas durante el tercer trimestre las plaquetas, circulan en un estado altamente elevado de activación indicado por el incremento en la expresión de moléculas de adhesión en su superficie (CD62P, CD63, molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria tipo 1).

Volumen plaquetario medio.

El volumen plaquetario medio es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia (21). Además este indicador del tamaño plaquetario, es un marcador fácilmente detectable, medido rutinariamente al realizar estudios de biometría hemática. Indirectamente refleja la reactividad y activación plaquetaria, dado que plaquetas más grandes presentan de forma aumentada agregación, expresión de tromboxano y síntesis de moléculas de adhesión (22).

El volumen plaquetario medio ha tomado importancia como marcador relativamente confiable de la trombopoiesis y la función plaquetaria y se ha hecho evidente que refleja tanto la condición proinflamatoria como la protrombótica, donde la trombopoietina y numerosas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL6 y TNF-alfa) regulan la trombopoiesis.

Las plaquetas circulantes varían tanto en tamaño como en actividad funcional. Plaquetas más grandes son probablemente más jóvenes con mayor reactividad y que producen más factores trombogénicos (23). Consistente con esta observación, se ha reportado aumento del volumen plaquetario medio en pacientes antes o después de un infarto agudo al miocardio y en aquellos con diabetes mellitus, aterosclerosis e hipertensión (24). Se sugiere que el valor incrementado de VPM es secundario al consumo de plaquetas pequeñas durante el infarto (25). Se ha demostrado que un VPM elevado a los 6 meses del infarto de miocardio se relaciona con un incremento significativo del riesgo de episodios isquémicos (fatales y no fatales) y de muerte en los dos años subsiguientes (26).

El volumen plaquetario medio es rutinariamente medido y calculado a partir de la cuenta plaquetaria a través de analizadores automatizados usando tanto impedancia así como fluorescencia. Su unidad de medida es el femtolitro (fL) y puede ser calculado con la siguiente fórmula: $VPM (fL) = [(plquetocrito (\%)/cuenta plaquetaria (10^9/L)] \times 10^5$. (27)

Volumen plaquetario medio y embarazo.

El rol del volumen plaquetario medio en el embarazo ha sido evaluado en numerosos estudios. Niveles mayores de VPM han sido demostrados en mujeres con diabetes gestacional en comparación con embarazadas sanas (28). Además, un incremento en el volumen plaquetario medio confiere mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia (29).

Un estudio de cohorte, que incluyó 1338 embarazadas, dentro de las cuales se hizo diagnóstico de preeclampsia en 107 (8%), encontró que los parámetros medidos en la biometría hemática fueron similares entre ambos grupos excepto los valores del volumen plaquetario medio, los cuales fueron significativamente mayores en mujeres preeclámpicas en comparación con embarazadas sanas. En el grupo de mujeres con preeclampsia la media de la edad gestacional al diagnóstico fue de 33.8 semanas y el aumento significativo del VPM fue detectado aproximadamente 4.6 semanas antes del diagnóstico (rango 2.8-5.9 semanas). (29)

Un metaanálisis del 2018 basado en los resultados de 50 estudios publicados, que incluyeron 14,614 mujeres, encontró que el volumen plaquetario medio fue significativamente mayor en mujeres preeclámpicas en comparación con embarazadas sanas (7905 mujeres, DM 1.04fL, 95% IC [0.76, 1.32]), siendo la diferencia de la media menos evidente en el grupo de mujeres con preeclampsia leve (6604 mujeres, DM: 0.65 fL, 95% IC [0.19, 1.11]), comparado con el grupo con preeclampsia severa (6119 mujeres, DM: 1.28 fL, 95% IC [0.75, 1.80]); concluyendo que los hallazgos

de este metanálisis sugieren que el volumen plaquetario medio representa un biomarcador prometedor para la detección y el seguimiento de las pacientes que desarrollan preeclampsia (30).

Un estudio mexicano del 2017 encontró resultados similares a los estudios ya mencionados, así mismo se identificó en análisis de la curva ROC, un valor de volumen plaquetario medio de 11.45 fL como el punto de corte más efectivo para definir la severidad en pacientes con preeclampsia (área bajo la curva = 0.76; IC 95%: 0.59-0.94).

Planteamiento del problema

La preeclampsia ocupa los primeros lugares como causa de morbimortalidad materna en México, incluso es causa de secuelas y complicaciones cardiovasculares y metabólicas a largo plazo en pacientes que la padecen y hasta el momento no se cuenta con tratamiento curativo, más allá de la resolución oportuna del embarazo. Existen ya estudios, guías y protocolos de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad que coinciden en los criterios diagnósticos y pautas de tratamiento así como en los criterios de severidad para el diagnóstico de enfermedad grave, sin embargo la mayoría de estos criterios de severidad aparecen en cuadros donde el estado clínico salud de la paciente se encuentra gravemente deteriorado. Por lo tanto resulta de interés el estudio de parámetros bioquímicos o clínicos que contribuyan al

diagnóstico precoz o a la predicción de pacientes que evolucionaran a cuadros severos y así mejorar la toma de decisiones terapéuticas.

El volumen plaquetario medio, cuyo valor es rutinariamente cuantificado en el estudio de biometría hemática por medio de instrumentos automatizados, y su relación con patología cardiovascular, ha sido objeto de estudio reciente, el cual se ha diversificado y ha alcanzado el campo de la obstetricia, resultando prometedor para la predicción, diagnóstico y seguimiento de pacientes con preeclampsia.

Teniendo en cuenta los datos anteriormente descritos surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe relación entre los valores del volumen plaquetario medio con la aparición de preeclampsia, en pacientes embarazadas atendidas en el hospital general “Dr. Enrique Cabrera” durante el año 2019”?

Justificación

Los trastornos hipertensivos del embarazo y en especial la preeclampsia, conforma una de las principales causas de morbilidad materna en México. A pesar del conocimiento amplio que se tiene sobre la fisiopatología y el abordaje diagnóstico terapéutico sobre esta enfermedad, existen aún áreas de oportunidad en cuanto a la identificación de marcadores que permitan la predicción y diagnóstico oportuno de

esta patología y la identificación de pacientes que pueden evolucionar hacia cuadros severos de la enfermedad, mejorando así las estrategias de tamizaje, diagnóstico y la toma de decisiones clínica en el contexto terapéutico.

En los últimos años, se ha estudiado la probable utilidad del volumen plaquetario medio como marcador bioquímico en casos de preeclampsia. Marcador que por sí solo o combinado con otros marcadores, podría tener uso útil tanto en la predicción como el diagnóstico de la enfermedad. De medición rutinaria en el estudio de citometría hemática, el volumen plaquetario medio, además resulta de bajo costo y de acceso generalizado en nuestro medio en comparación con algunos otros marcadores de predicción de preeclampsia.

Con solo una revisión sistemática realizada a nivel mundial y un estudio mexicano publicado, resulta importante en nuestro medio el estudio de este marcador, para determinar si es útil la integración del mismo a nuestros protocolos de atención.

Hipótesis

Hipótesis de afirmativa.

- Existen alteraciones del volumen plaquetario medio relacionadas con la aparición de preeclampsia en mujeres embarazadas con preeclampsia.

Hipótesis nula.

- No existen alteraciones del volumen plaquetario medio relacionadas con la aparición de preeclampsia en mujeres embarazadas con preeclampsia.

Objetivos

Principal

- Determinar si existen alteraciones del volumen plaquetario medio relacionadas a la aparición de preeclampsia en mujeres embarazadas que se atendieron en el Hospital General “Dr Enrique Cabrera” en el año 2019.

Específicos

- Comparar valores del volumen plaquetario medio entre pacientes gestantes con y sin preeclampsia.
- Valorar el nivel del volumen plaquetario medio de acuerdo a la cuenta plaquetaria que se obtenga en las pacientes.

Material y métodos:

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal, retrospectivo.

Universo

Definición del universo:

Pacientes embarazadas que cumplan con los criterios de diagnóstico de preeclampsia, sin antecedente de padecer alguna otra enfermedad crónica, atendidas en el Hospital general “Dr Enrique Cabrera durante el año 2019, en el área de urgencias, tococirugía y hospitalización y pacientes embarazadas sin antecedente de padecer alguna otra enfermedad crónica atendidas en el mismo periodo y lugar que se seleccionaran para el grupo control.

Criterios de inclusión, exclusión y suspensión de los participantes.

Criterios de inclusión.

Para el grupo de estudio.

-Paciente embarazada con diagnóstico de Preeclampsia (Tensión arterial igual o mayor de 140/90 mmHG asociada a proteinuria significativa, o sin proteinuria pero asociadas a la presencia de uno o más criterios de severidad).

- Embarazo único.

- Atención obstétrica en el Hospital General “Dr Enrique Cabrera”.

-Contar con estudio de biometría hemática a su ingreso y sin haber iniciado tratamiento, donde se encuentre incluida la medición del conteo plaquetario y del volumen plaquetario medio.

Para el grupo control.

- Paciente embarazada.

- Sin diagnóstico de preeclampsia.
- Sin diagnóstico de otras enfermedades crónicas.
- Cursando embarazo normoevolutivo.
- Embarazo con feto único.
- Atención obstétrica en el Hospital General “Dr Enrique Cabrera”.
- Contar con estudio de biometría hemática a su ingreso, donde se encuentre incluida la medición del conteo plaquetario y del volumen plaquetario medio.

Criterios de exclusión

Para el grupo de estudio

- Paciente que no cuente con diagnóstico clínico, laboratorial o gabinete de embarazo.
- Paciente que no cuente con diagnóstico de preeclampsia o preeclampsia con criterios de severidad.
- Paciente con enfermedad trofoblástica gestacional.
- Embarazo gemelar.
- Paciente embarazada con diagnóstico de enfermedades crónicas diagnosticadas antes o durante el embarazo. (hipertensión, diabetes mellitus, hepatopatía, enfermedad renal crónica)

Para el grupo control

- Paciente que no cuente con diagnóstico clínico, laboratorial o gabinete de embarazo.

- Paciente que cuente con diagnóstico de preeclampsia o preeclampsia con criterios de severidad.
- Paciente con enfermedad trofoblástica gestacional.
- Embarazo gemelar.
- Paciente embarazada con diagnóstico de enfermedades crónicas diagnosticadas antes o durante el embarazo. (hipertensión, diabetes mellitus, hepatopatía, enfermedad renal crónica)

Criterios de interrupción

Para ambos grupos

- Referencia a otra unidad hospitalaria antes de la resolución del embarazo.

Criterios de eliminación:

Para ambos grupos

- Pacientes que no cuenten con estudio de biometría hemática.
- Expediente clínico incompleto y que no cuente con resultado de biometría hemática.

Diseño de la muestra

Pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia con y sin criterios de severidad, atendidas en el Hospital General “Dr Enrique Cabrera en el año 2019 y el

mismo número de pacientes sanas que fungiran como controles atendidas en el mismo periodo de tiempo en el citado hospital.

Tamaño de la muestra

Se utiliza fórmula de cálculo de la muestra para estudios de contraste de hipótesis (comparación de dos medias).

$$N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_b)^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

N = muestra.

Z_{α} = Nivel de confianza. (para 95% = 1.96).

Z_b = Potencia estadística. (para 80% = 0.8).

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa en el grupo control. (1.96²).

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea encontrar (0.8)

Sustituyendo:

$$N = \frac{2(1.96 + 0.80)^2 * (1.96)^2}{(0.8)^2} = 46.65$$

Por lo tanto:

N = 47 individuos para cada grupo.

Por lo tanto el tamaño de la muestra será de 47 pacientes por grupo.

Tipo de muestreo: Aleatorio simple.

Determinación de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Tiempo transcurrido de vida	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Ocupación	Ocupación que realiza la paciente al momento de realizar la investigación.	Cualitativa nominal	1.- desempleada 3.- empleada 4.- ama de casa 5.- otros
Gestas	Número de embarazos que ha tenido la paciente incluyendo el actual determinado, por abortos y productos logrados.	Cuantitativa discreta	1.- 1 2.- 2 3.- Igual o mayor de 3
Edad Gestacional	Determinación de la edad gestacional en semanas a partir de la fecha de última regla o ultrasonido.	Cuantitativa continua	Semanas de gestación (SDG)
Vía de resolución del embarazo.	Vía de nacimiento, (parto, cesarea)	Cualitativa nominal	1. Parto. 2. Cesarea.
Clasificación de preeclampsia	Preeclampsia (hipertensión + proteinuria), preeclampsia con criterios de severidad (hipertensión con o sin proteinuria + 1 o más criterios de severidad).	Cualitativa nominal	1. Preeclampsia. 2. Preeclampsia con criterios de severidad.
Complicaciones obstetricas.	Complicaciones del embarazo, parto o puerperio durante el proceso de atención.	Cualitativa nominal.	1. Hemorragia obstétrica. 2. Despredimiento prematuro de placenta.

			3. Obito. 4. Síndrome de HELLP.
Volumen plaquetario medio	Volumen plaquetario medio en femtolitros, medición rutinaria durante el estudio de biometría hemática.	Cuantitativa continua.	Valor emitido por el laboratorio.
Conteo plaquetario total	Número total de plaquetas por mm ³ , en medición rutinaria durante el estudio de biometría hemática.	Cuantitativa discreta.	Valor emitido por el laboratorio.

Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados a partir de la revisión de expedientes clínicos y se vaciaron los datos obtenidos a hojas del cálculo en tablas de vaciamiento de datos.

Se realizó el análisis estadístico con el software de estadística Excel versión 16.37 de la paquetería Microsoft Office 2020.

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas por medio de frecuencias y porcentajes y en el caso de variables cuantitativas por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, media, mediana, moda, desviación estandar y varianza.

Para el análisis bivariado, se compararon los datos por medio de prueba de T de student para muestras independientes. En el caso de las comparaciones de variables cualitativas se compararon por medio de prueba de chi cuadrada.

Se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Aspectos éticos

Clasificación de la investigación

Sin riesgo.

La presente investigación cumple con los requisitos mencionadas en la declaración de Helsinki, adoptada por la asamblea general de Seúl, Corea, que determina la norma a seguir para el desempeño ético de la investigación médica. El estudio es observacional, en ningún momento del mismo se registró una intervención experimental.

Resultados

Se revisó a la población de pacientes embarazadas, atendidas en el Hospital General “Dr Enrique Cabrera”, en el área de unidad tocoquirúrgica, para atención obstétrica y resolución del embarazo, durante el periodo enero-diciembre 2019. Se seleccionaron un total de 94 pacientes para integrar dos grupos (casos y controles). 47 pacientes con embarazo único que cumplieron con la definición operacional de preeclampsia con y sin criterios de severidad fueron incluidas en el grupo afectado; y 47 pacientes fungieron como controles sanos.

El rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de 18 a 43 años siendo la media de edad 26 años. En cuanto a antecedentes obstétricos la mayor proporción de pacientes correspondió a primigestas con el 43.6%. El intervalo de la edad gestacional

al momento de la resolución del embarazo de las pacientes incluidas en el estudio fue de 25 1/7 a 41 5/7 semanas de gestación. Sobre la vía de resolución del embarazo 58(61.7%) pacientes fueron abordadas por cesárea y 47(48.3%) por vía vaginal.

<i>Gestas</i>	<i>Global</i>	<i>Preeclampsia</i>	<i>Control</i>
<i>1</i>	41(43.6%)	21(44.7%)	20(42.5%)
<i>2</i>	24(25.5%)	13(27.7%)	11(23.4%)
<i>3</i>	12(12.7%)	6(12.7%)	6(12.8%)
<i>>3</i>	17(18.2%)	7(14.9%)	10(21.3%)
<i>Partos</i>			
<i>0</i>	63(67.0%)	33(70.2%)	30(63.8%)
<i>1</i>	13(13.8%)	6(12.7%)	7(14.9%)
<i>2</i>	8(8.6%)	4(8.5%)	4(8.5%)
<i>>2</i>	10(10.6%)	4(8.5%)	6(12.8%)
<i>Cesáreas</i>			
<i>0</i>	70(74.5%)	33(70.2%)	37(78.7%)
<i>1</i>	22(23.4%)	14(29.8%)	8(17.0%)
<i>2 o más</i>	2(2.1%)	0	2(4.3%)
<i>Abortos</i>			
<i>0</i>	77(81.9%)	39(82.9%)	38(80.9%)

<i>1 o más</i>	17(18.1%)	8(17.1%)	9(19.1%)
----------------	-----------	----------	----------

Tabla 1: Antecedentes obstétricos de las pacientes incluidas en el estudio.

Se realizaron comparaciones entre las principales variables de las pacientes con preeclampsia y del grupo control. No se encontró diferencia significativa entre los grupos en términos de la edad (P=1.0), en la vía de resolución del embarazo (P=3.53), gestaciones ni de antecedente de aborto (P=0.052); En contraste encontramos diferencia estadísticamente en lo que se refiere a edad gestacional a la resolución del embarazo, siendo mayor el porcentaje de embarazos resueltos antes de término en el grupo de pacientes con preeclampsia en comparación con el grupo control (38.29% vs 12.76%, P=0.004).

Variable	Preeclampsia	Control	<i>p</i>
<i>Edad</i>	26.(5.9)	26.17(6.0)	1.0
<i>Primigestas</i>	21(44.6)	20(42.5)	0.83
<i>Antecedente de aborto</i>	8(17.02)	9(19.14)	0.052
<i>Edad gestacional</i>			
<37 semanas	18(38.29)	6(12.76)	
>37 semanas	29(61.70)	41(87.23)	0.004

<i>Vía resolución</i>			
<i>Parto</i>	6(12.76)	30(63.82)	
<i>Cesárea</i>	41(87.23)	17(36.17)	3.53

Tabla 2: variables maternas entre pacientes con y sin preeclampsia.

Se encontró que la media del recuento plaquetario fue mayor en el grupo de las pacientes sanas (180.12 ± 60.8 vs 222.085 ± 62.8 $p=0.001$). En cuanto al volumen plaquetario medio la media de este variable fue mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia (9.78 ± 1.57 vs 9.16 ± 0.039 $p=0.039$). Con diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos en los rubros de conteo plaquetario y volumen plaquetario medio.

	Preeclampsia	Control	<i>p</i>
<i>Conteo plaquetario</i>	180.12(60.8)	222.08(62.8)	0.001
<i>Volumen Plaquetario Medio</i>	9.78(1.57)	9.16(1.31)	0.0039

Tabla 3: Comparación de los parámetros plaquetarios entre las pacientes con y sin preeclampsia.

Discusión:

El volumen plaquetario medio es comúnmente usado durante el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de trombocitopenia. También se ha relacionado con

la presencia y severidad de la hipertensión. El Volumen plaquetario medio es un marcador de la actividad plaquetaria y está asociado a mortalidad cardiovascular.

En estudios realizados, donde ha sido evaluado el volumen plaquetario medio en pacientes embarazadas se han encontrado niveles mayores de volumen plaquetario medio en pacientes que cursa embarazo complicado con diabetes gestacional. En un estudio de revisión sistemática se encontró que el volumen plaquetario medio fue significativamente mayor en pacientes con diagnóstico de preeclampsia en comparación con embarazadas sanas.

Nuestro estudio tuvo como objetivo principal la comparación de parámetros plaquetarios (cuenta de plaquetas y volumen plaquetario medio) en dos grupos de pacientes; pacientes sanas y pacientes con embarazo complicado con preeclampsia; además de comparar algunas otras variables en relación con antecedentes obstétricos y características del embarazo actual.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con estudios previos realizados, donde no se reportan diferencias estadísticamente significativas al comparar variables relacionadas a la edad de la paciente, el número de gestas, antecedente de aborto y la vía de resolución del embarazo. También se coincide con la evidencia que se encuentra en la literatura sobre la preeclampsia como uno de los principales contribuyentes al nacimiento pretérmino, al encontrar un mayor porcentaje de nacimientos antes de las 37 semanas de gestación en el grupo de pacientes con preeclampsia y encontramos

diferencia estadísticamente significativa al comparar el porcentaje de este grupo con el del grupo control.

De las pacientes atendidas en el grupo control ninguna presentó complicaciones médicas u obstétricas durante la atención documentada en los expedientes clínicos consultados; en contraste con el grupo de pacientes en las que en el 19% de los casos presentaron complicaciones obstétricas siendo las más frecuentes la hemorragia obstétrica y el desarrollo de síndrome de HELLP.

En cuanto a los parámetros plaquetarios se encontró diferencia estadísticamente significativa tanto en la comparación del recuento plaquetario como en la del nivel de volumen plaquetario medio entre ambos grupos, datos de que coinciden con los resultados de estudios previos publicados en los que se documenta tal como en nuestro estudio valores mayores del volumen plaquetario medio en las pacientes embarazadas con preeclampsia, lo que nos traduce el daño endotelial y el incremento de la activación plaquetaria y consumo de plaquetas en pacientes preeclámpicas.

Algunas de las limitaciones del presente estudio son un pequeño número de pacientes incluidas en cada grupo, la característica retrospectiva del estudio por lo cual no se tuvieron situaciones controladas al momento de la toma, transporte y procesamiento de la muestra, además al ser un estudio de tipo longitudinal se realizó la extracción de datos del expediente clínico de las pacientes de los valores del volumen plaquetario medio al momento de la atención obstétrica para resolución del embarazo, por lo que únicamente se pueden evaluar alteraciones del momento en el que fue tomada la

muestra y no reflejan el estado clínico de las pacientes durante el transcurso de la gestación ni se pueden comparar con valores previos de una misma paciente.

Conclusión.

La preeclampsia es un desorden multisistémico del embarazo, que en nuestro país ocupa el primer lugar como causa de morbilidad y mortalidad materna. De origen etiológico aún en estudio, sin embargo se reconoce al daño endotelial como uno de los principales contribuyentes al desarrollo de la enfermedad, el cual ocasiona aumento en la activación, agregación y consumo plaquetarios, dichas alteraciones pueden ser valorables a través de la medición de parámetro plaquetarios tales como el conteo total de plaquetas y el volumen plaquetario medio, mediciones que se obtienen de forma automatizada y rutinaria al realizar una biometría hemática.

Nuestro estudio tuvo como objetivo principal la evaluación del volumen plaquetario medio en pacientes con preeclampsia y su comparación con el obtenido de pacientes embarazadas sanas.

Se encontró significancia estadística al comparar las variables de edad gestacional al momento de la resolución del embarazo, concluyendo que en nuestra población las pacientes embarazadas con preeclampsia se encuentran en mayor riesgo de nacimientos pretérmino; de igual forma se encontró significancia estadística al

comparar el nivel de volumen plaquetario medio entre las pacientes sanas y las preeclámpicas en las cuales se observaron mayores niveles de VPM.

De igual forma encontramos que en las pacientes con preeclampsia, la vía de resolución del embarazo fue la vía abdominal, en contraste con las pacientes sanas cuya vía de resolución predominante fue la vía vaginal.

No encontramos pacientes con complicaciones obstétricas durante la atención registrada en el grupo de sanas, por el contrario del grupo de casos donde si se observaron complicaciones siendo la hemorragia obstétrica y el síndrome de HELLP las más frecuentes.

Los hallazgos en este estudio, permiten concluir que los parámetros plaquetarios en especial el volumen plaquetario medio presenta alteraciones significativas en pacientes con embarazos complicados con preeclampsia, por lo que puede ser utilizado como herramienta para el diagnóstico y pronóstico en estos casos, aprovechando que se trata de mediciones de fácil acceso en nuestro medio.

Se requiere de realizar un mayor número de estudios, que incluyan mayor número de pacientes y que sean de tipo longitudinal y prospectivo, para determinar el momento óptimo en el embarazo para la determinación del volumen plaquetario medio, así como el valor de corte del VPM que se asocie a la aparición de preeclampsia y a mayor severidad, lo cual se puede utilizar como herramienta para la estratificación de riesgo de pacientes con preeclampsia y su adición a pruebas ultrasonográficas y bioquímicas ya existentes que permiten la predicción de preeclampsia en población de riesgo.

Recomendaciones

- Al confirmar el embarazo, identificar los factores de riesgo de las pacientes para el desarrollo de preeclampsia, estratificar a las pacientes acorde a sus factores predisponentes e iniciar vigilancia más estricta.
- Fomentar y mejorar la accesibilidad al uso de estudios de tamizaje para estratificación de riesgo de desarrollo de preeclampsia, tales como IP de arterias uterinas y marcadores bioquímicos en el primer y segundo trimestre.
- Uso de profilaxis con ácido acetilsalicílico en pacientes con mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia entre las semanas 12 a 16 de gestación.
- Vigilancia estrecha de los signos vitales en especial de la tensión arterial en pacientes admitidas para atención obstétrica en nuestro hospital y así realizar diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los casos de preeclampsia.
- Toma de biometría hemática a todas las pacientes a su ingreso al hospital, así como asegurar el correcto transporte y tiempo de procesamiento para no alterar la medición de los parámetros plaquetarios.
- Valorar además del conteo plaquetario, el nivel de volumen plaquetario medio.
- Desarrollo de nuevos estudios de tipo longitudinal y prospectivo para extender los conocimientos, establecer valores de referencia para pacientes embarazadas y valorar utilidad en predicción de preeclampsia por si solo o en conjunto con otros marcadores.

Bibliografía.

1. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019;133:e1–25.
2. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(5):416–438
3. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121 Suppl :14–24.
4. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.
5. Numeralia, Mortalidad materna en México 2016, Observatorio de mortalidad materna en México, 1ra edición, México 2018, p 9.
6. Abdel-Hady ES, Fawzy M, El-Negeri M, Nezar M, Ragab A, Helal AS. Is expectant management of early-onset severe preeclampsia worthwhile in low-resource settings? *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(1):23–7.

7. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 62.e1-10
8. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre- eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:405–17
9. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51: 970–75.
10. Karumanchi SA, Stillman IE, Lindheimer MD. Angiogenesis and preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. Amsterdam: Academic Press, Elsevier, 2009: 87–103
11. Myers J, Mires G, Macleod M, Baker P. In preeclampsia, the circulating factors capable of altering in vitro endothelial function precede clinical disease. *Hypertension* 2005; 45: 258–63.
12. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30 (suppl A): 32–37.
13. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta* 2007; 28 (suppl A): 51–56.
14. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:506–12.

15. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:134–43
16. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med* 2011;39: 641–52.
17. Valera, M.-C., Parant, O., Vayssiere, C., Arnal, J.-F., & Payrastre, B. (2010). Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets*, 21(8), 587–595.
18. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Int Méx.* 2018 mar;34(2):244-263.
19. O'Brien, W. F., Saba, H. I., Knuppel, R. A., Scerbo, J. C., & Cohen, G. R. (1986). Alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(3), 486–490.
20. McKay DG. Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Contrib Nephrol* 1981; 25:108.
21. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobo Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex* 2013;29: 307-310.

22. Bellos, I., Fitrou, G., Pergialiotis, V., Papantoniou, N., & Daskalakis, G. (2018). Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertension*, 13, 174–180.
23. Demirin, H., Ozhan, H., Ucgun, T., Celer, A., Bulur, S., Cil, H., ... Yildirim, H. A. (2011). Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis Research*, 128(4), 358–360.
24. Yuri Gasparyan, A., Ayvazyan, L., P. Mikhailidis, D., & D. Kitis, G. (2011). Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, 17(1), 47–58.
25. Park, Y., Schoene, N., & Harris, W. (2002). Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 13(5-6), 301–306.
26. Leader, A., Pereg, D., & Lishner, M. (2012). Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Annals of Medicine*, 44(8), 805–816.
27. Erikci AA, Muhcu M, Dundar O, Ozturk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology*. 2008;13:46–8.
28. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2008

29. Bellos, I., Fitrou, G., Pergialiotis, V., Papantoniou, N., & Daskalakis, G.
(2018). Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertension*, 13, 174–180.
30. Viana-Rojas JA, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, et al. Severidad de la preeclampsia y su relacion con volumen plaquetario y ancho de distribucion eritrocitaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(2):176-181.

