



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.762>

VARIACIÓN DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO Y EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE PLAQUETAS COMO MARCADOR CLÍNICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA

Variations in mean platelet volume and platelet distribution width as an early clinical marker for pre-eclampsia

Christian Cifuentes-De la Portilla, MSc¹; Mariana Andrea Chang-García, MD²

Recibido: septiembre 9/16 – Aceptado: mayo 25/17

RESUMEN

Objetivo: evaluar la variación del volumen plaquetario medio (VPM) y el ancho de distribución de plaquetas (ADP) como un marcador clínico relacionado con el desarrollo de la preeclampsia.

Materiales y métodos: estudio correlacional, ensamblado en una cohorte prospectiva en una población de mujeres con gestación de feto único de entre 14 y 40 años, sin antecedentes o presencia de patologías sistémicas vasculares, que asistieron al menos a dos controles prenatales en las semanas 13 y 33 de gestación, y que ingresaron posteriormente por complicaciones de fin de embarazo, o para atención de parto en un hospital de referencia ubicado en Guayaquil, Ecuador. Muestreo no probabilístico por conveniencia. Variables medidas: sociodemográficas, clínicas y valores de VPM y

ADP en unidades de femtolitros (fL). Se compara la variación del VPM y el ADP entre las semanas 13 y 33 en el grupo de gestantes con y sin preeclampsia por medio de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas, y se evalúa la exactitud de estas pruebas para el diagnóstico de preeclampsia.

Resultados: se evaluaron 84 gestantes. Se encontró una variación promedio de 0,9 fL (DE \pm 0,3) para el volumen plaquetario medio, y de 1,7 fL (DE \pm 0,28) del ancho de distribución de plaquetas en las pacientes que desarrollaron preeclampsia. Las mejores características diagnósticas se encontraron al tomar el valor mínimo de variación de la media de 0,6 fL y 1,4 fL para VPM y ADP respectivamente, con un área bajo la curva de 0,75, un *odds ratio* diagnóstico (ORD) de 12,4, una sensibilidad de 61 % y una especificidad de 88,7 % para el diagnóstico de preeclampsia.

Conclusiones: la evaluación de la variación de VPM y ADP entre el primer y tercer trimestre de gestación podría ser un método útil para el diagnóstico de la preeclampsia, independientemente del valor medido en cada etapa.

1 Ingeniero Electrónico, Universidad Nacional de Colombia; magíster en Ingeniería Biomédica, Universidad Nacional de Colombia; candidato a doctor en Ingeniería Biomédica, Universidad de Zaragoza. Docente, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador. cjcfuentesd@unal.edu.co

2 Médico, Hospital Enrique C. Sotomayor, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador.

Palabras clave: diagnóstico, preeclampsia, signos y síntomas, plaquetas.

ABSTRACT

Objective: To assess mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) variations as a clinical marker associated with the development of pre-eclampsia.

Materials and methods: Correlational study assembled in a prospective cohort of women with a singleton pregnancy, with age ranging between 14 and 40 years of age and no history or presence of systemic vascular disease, who attended at least two prenatal appointments at 13 and 33 weeks of gestation and were later admitted to hospital due to complications at the end of pregnancy, or for delivery in a reference hospital located in Guayaquil, Ecuador. Non-probabilistic convenience sampling was used. Variables measured: social, demographic, clinical, and MPV and PDW in femtolitres (fL). MPV and PDW variations were compared between week 13 and week 33 and between the groups of patients with and without pre-eclampsia using the Wilcoxon signed-ranked test for related samples; the accuracy of these tests for the diagnosis of pre-eclampsia was assessed.

Results: Overall, 84 pregnant women were assessed. A mean variation of 0.9 fL (SD \pm 0.3) was found for mean platelet volume and of 1.7 fL (SD \pm 0.28) for platelet distribution width in patients who developed pre-eclampsia. The best diagnostic features were found when using the minimum mean variation values of 0.6 fL and 1.4 fL for MPV and PDW, respectively, with an area under the curve of 0.75, a diagnostic odds ratio (DOR) of 12.4, and a sensitivity and specificity of 61% and 88.7%, respectively, for the diagnosis of pre-eclampsia.

Conclusions: Assessment of MPV and PDW variation between the first and the third trimester of gestation could be a useful method for diagnosing pre-eclampsia, regardless of the value measured in each stage.

Key words: Diagnosis, pre-eclampsia, signs and symptoms, platelets.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una complicación médica propia del embarazo, considerada como la tercera causa de muerte materna a nivel mundial (1). En Colombia ocupa el primer lugar, con un 18% de participación en la estadística general de mortalidad materna (2), y en Ecuador ocupa el cuarto lugar, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) (3). Las causas que desencadenan el desarrollo de preeclampsia no se han establecido; sin embargo, sí se conocen sus efectos. Originalmente fue definida como una elevación de la presión arterial sistólica \geq 140 mm/Hg o elevación de la presión arterial diastólica \geq 90 mm/Hg en dos ocasiones, con al menos 4 horas de separación, acompañada de proteinuria (presencia de proteína en la orina en cantidad superior a 150 mg en la orina de 24 h) (4-6), por lo que se la considera un trastorno multiorgánico. Adicionalmente, algunos autores han observado que la preeclampsia causa una función placentaria insuficiente, disfunción endotelial materna, hipoxia feto-placentaria, aumento de las resistencias vasculares periféricas, entre otros (6, 7). Estas alteraciones causadas por la enfermedad generan habitualmente un aumento en el consumo de plaquetas y activación de las mismas, así como formación de microtrombos y coagulación intravascular diseminada (8-11). Por tanto, la respuesta de la médula ósea al tratar de compensar el consumo, es crear más plaquetas, de manera apresurada y de mayor tamaño (4).

Una manera de cuantificar este efecto es mediante la medición del volumen plaquetario medio (VPM), el cual aumenta a medida que se incrementa el tamaño plaquetario, y ancho de distribución de plaquetas (ADP), el cual indica la heterogeneidad entre los tamaños de las células (10, 11).

Se han realizado varios estudios orientados a la identificación de marcadores tempranos de pree-

clamsia, estos son: *bioquímicos*, marcadores de crecimiento placentario como la kinasa de tirosina símil conocida como sFtl-1, y proteínas como la proteína placentaria 13, entre otras (12); *inmunohistoquímicos*, como la expresión de la p21 en el citotrofoblasto (13, 14); y *ecográficos*, como el aumento de la resistencia de la arteria uterina (15). Sin embargo, a pesar de los buenos resultados, muchas de las técnicas reportadas son de alto costo económico y de poco uso cotidiano en consultas prenatales en la región (ecografía y exámenes bioquímicos), con una diferencia considerable entre estos y un examen hematológico común. Este hecho reduce la posibilidad de detección de la enfermedad, sobre todo en la población económicamente vulnerable que asiste a hospitales con recursos limitados (2).

Algunos autores han propuesto el uso de marcadores sanguíneos para identificar la presencia de preeclampsia, basados en el incremento en el consumo y activación plaquetaria generada por la enfermedad (11-18). No obstante, estos estudios reportan valores únicos para cada marcador, y son pruebas que tienen limitada especificidad para el diagnóstico de la enfermedad, dado que existen casos de pacientes con valores anómalos que no desarrollan la patología (10). De acuerdo con las características fisiopatológicas de la enfermedad sobre la activación plaquetaria las plaquetas, antes descritas, la valoración del comportamiento del VPM y el ADP durante la gestación podría utilizarse como un marcador clínico temprano de la preeclampsia (10, 11). Por tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la variación del VPM y el ADP como un marcador clínico relacionado con el desarrollo de la preeclampsia entre el primer y tercer trimestre de embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio correlacional, ensamblado en una cohorte prospectiva de pacientes entre 14 y 40 años, con gestación de feto único, que asistieron a mínimo 2 controles por consulta externa en las semanas 13 y 33 de gestación, e ingresaron al hospital por

complicaciones de fin de embarazo (oligohidramnios, parto prematuro, preeclampsia), o en trabajo de parto en fase latente y que aceptaron participar en el estudio, previa firma del consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con historial de padecimiento de enfermedades sistémicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades renales crónicas, enfermedades convulsivas o antecedentes de epilepsia, así como pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico, síndrome antifosfolipídico, abortos recurrentes, síndrome de HELLP (Hemolytic anemia, Elevated Liver enzyme y Low Platelet count), preeclampsia en embarazos previos o retraso en el crecimiento uterino, debido a que cada una de ellas está asociada con un mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia, como lo sugieren algunos estudios, o por compromiso plaquetario serio (11, 19-22). El estudio fue llevado a cabo entre diciembre de 2015 y junio de 2016 en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador. El hospital es privado, pero ofrece servicios a toda la población en general, pues hace parte de la Junta de Beneficencia de la ciudad y es, además, un centro de referencia. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Procedimiento. En el primer registro realizado (semana 13), cada una de las pacientes participantes llenó una encuesta mediante la cual se recolectó la información sociodemográfica básica para identificar posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad, y el examen clínico inicial, así como las pruebas de laboratorio de sangre y orina. La encuesta fue aplicada por estudiantes del internado de medicina de la Universidad de Espíritu Santo, bajo la supervisión de sus docentes, y su contenido fue validado por médicos especialistas en ginecología y obstetricia del hospital. Adicionalmente, se tomaron datos como el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial, registrados posterior a la consulta ginecológica en el sistema de registro de datos Medical Integrated System (MIS) de IBM®, usado en el hospital, así como los resultados del hemograma

del cual se extrajeron los valores iniciales de VPM y ADP. Posteriormente, en la consulta realizada alrededor de la semana 33 de embarazo, se registraron nuevamente estas variables.

Se midieron las siguientes variables: edad de la paciente (años), IMC al inicio de embarazo, kilogramos ganados durante el embarazo, gestaciones previas, edad de la menarquia (años), edad de inicio de vida sexual (en años), valor del VPM y del ADP en la semana 13 y 33, y variación en la medición del VPM y el ADP. El diagnóstico positivo de preeclampsia se dio a pacientes que presentaban un aumento de la presión arterial sistólica ≥ 140 mm/Hg o aumento de la presión diastólica ≥ 90 mm/Hg, más proteinuria ≥ 300 mg en 24 horas o alguna alteración orgánica. El diagnóstico de oligoamnios se hizo por detección de poco líquido amniótico.

Análisis estadístico. Se utilizó el paquete estadístico SPSS de IBM ®. Con el fin de comparar las características basales del grupo de mujeres con y sin preeclampsia se realizó la evaluación de la distribución normal de las variables continuas por medio de la prueba de Shapiro-Wilk, que mostró distribución no normal, por lo que se realizó un análisis no paramétrico mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Esta prueba también se aplicó para comparar el registro de los valores de VPM y ADP. Se consideró un nivel de significancia del 0,05. Luego, para evaluar la variación del VPM y ADP como diagnóstico de preeclampsia, se realizó un análisis de los datos mediante la prueba *t* para muestras relacionadas, tomando para ello los valores medidos en las semanas 13 y 33, tanto de las pacientes que desarrollaron preeclampsia (PE), como de aquellas que no la desarrollaron (no PE). Se construyeron las tablas de contingencia para los casos positivos y negativos de preeclampsia de acuerdo con los criterios de variación del VPM y ADP identificados, considerando como puntos de corte el valor medio de la variación y el valor inferior de una desviación de cada parámetro. En ambos puntos de corte se calculó la especificidad

y sensibilidad de cada prueba, el *odds ratio* diagnóstico (ORD), la razón de probabilidades positiva (RP+), la razón de probabilidades negativa (RP-) y el área bajo la curva (ROC, de Receiver Operating Characteristic).

RESULTADOS

Se incluyeron 84 pacientes de un total de 200 que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados. De las 84 pacientes incluidas, 31 (37%) fueron diagnosticadas con preeclampsia, según los criterios previamente definidos. Es importante aclarar que ninguna de ellas presentó signos y síntomas tradicionales de la enfermedad cuando fueron valoradas en las semanas 13 y 33 de gestación. En cuanto a las características basales no se encontraron diferencias entre el grupo de mujeres con y sin preeclampsia (tabla 1).

Los valores basales de VPM y ADP a la semana 13 fueron significativamente diferentes para el ADP, no para el VPM, entre el grupo de mujeres con PE y sin PE. Los valores de ADP y VPM fueron estadísticamente diferentes en las mujeres con PE y sin PE a la semana 33. Además, se identificó una variación del VPM de $0,9$ ($DE \pm 0,3$) fL en las gestantes diagnosticadas con PE, en comparación con la variación para esta prueba de $0,2$ ($DE \pm 0,3$) fL en las gestantes sin PE. En cuanto al ADP, se observó que las pacientes con PE presentaron una variación de $1,7$ ($DE \pm 0,28$) fL; el grupo de gestantes sin PE presentó una variación de $0,9$ ($DE \pm 0,25$) fL (tabla 2).

Posteriormente, se evaluó la relación entre el desarrollo o no de preeclampsia, en los dos puntos de corte media y valor inferior de menos una desviación estándar. Las mejores características operativas se encontraron en el valor de variación de $0,6$ para VPM y $1,4$ para ADP evaluados de manera conjunta con un área bajo la curva de $0,75$, aunque la mejor sensibilidad la tuvo el VPM (67%) y la mejor especificidad (94%) la variación del VPM de $0,9$ y del ADP de $1,7$ (tabla 3).

Tabla 1.
Características sociodemográficas basales de las pacientes en quienes se evaluó la exactitud de la variación del VPM y ADP en Guayaquil, Ecuador

Características	Pacientes con preeclampsia n = 31	Pacientes sin preeclampsia n = 53	valor p
Edad*	17 (14-35)	19 (14-35)	0,203‡
IMC† inicio de embarazo	23 (16-38)	26 (19-38)	0,052‡
Kilogramos ganados durante el embarazo*	12 (3-20)	14 (5-23)	0,645‡
Gestaciones previas*	0 (0-3)	0 (0-3)	0,398‡
Menarquia (años)*	12 (10-14)	12 (9-14)	0,829‡
Edad de inicio de vida sexual (en años)*	15 (12-20)	16 (13-22)	0,076‡

Fuente: datos del estudio.

* Mediana (rango).

† IMC: índice de masa corporal.

‡ Prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Tabla 2.
Comparación del valor VPM y ADP en mujeres con preeclampsia y sin preeclampsia en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador

Semana de gestación	Prueba	Estado	Media (\pm DE)*	Prueba t para muestras relacionadas (valor p)
Semana 13	VPM† (fL)	No Preeclamsia	10,3 \pm 0,8	0,735
		Preeclamsia	10,6 \pm 0,6	
	ADP‡ (fL)	No Preeclamsia	12,3 \pm 0,8	0,005
		Preeclamsia	13 \pm 0,5	
Semana 33	VPM (fL)	No Preeclamsia	10,5 \pm 1	0,007
		Preeclamsia	11,5 \pm 0,9	
	ADP (fL)	No Preeclamsia	13,2 \pm 0,7	0,000
		Preeclamsia	14,7 \pm 0,9	

Fuente: datos del estudio.

* DE: desviación estándar.

† VPM: volumen plaquetario medio.

‡ ADP: ancho de distribución de plaquetas.

Tabla 3.
Resultados de la evaluación de la exactitud de la variación del VPM y ADP para el diagnóstico de preeclampsia en mujeres gestantes atendidas en el Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, Ecuador

Prueba	Cumple condición	PE*	No PE	Sensibilidad	Especificidad	RP+ [†]	RP- [‡]	ORD [§]	Área bajo la curva (ROC)
Variación de VPM [¶] $\geq 0,6$	SÍ	21	10	0,677	0,811	3,59	0,398	9,03	0,735
	NO	10	43						
Variación de ADP** $\geq 1,4$	SÍ	20	11	0,645	0,792	3,109	0,448	6,942	0,709
	NO	11	42						
Variación de ADP ($\geq 1,4$) y VPM ($\geq 0,6$)	SÍ	19	6	0,613	0,887	5,414	0,437	12,403	0,75
	NO	12	47						
Variación de VPM $\geq 0,9$	SÍ	15	10	0,488	0,811	2,56	0,63	4,03	0,648
	NO	16	43						
Variación de ADP $\geq 1,7$	SÍ	15	6	0,484	0,887	4,27	0,58	7,34	0,685
	NO	16	47						
Variación de ADP ($\geq 1,7$) y VPM ($\geq 0,9$)	SÍ	13	3	0,419	0,943	7,4	0,615	12,03	0,681
	NO	18	50						

Fuente: datos del estudio.

* PE: preeclampsia.

† RP+: razón de probabilidades positiva.

‡ RP-: razón de probabilidades negativa.

§ ORD: *odds ratio* diagnóstico.

|| ROC: Receiver Operating Characteristic.

¶ VPM: volumen plaquetario medio.

** ADP: ancho de distribución de plaquetas.

DISCUSIÓN

Este estudio encontró una incidencia de preeclampsia del 37 %, dato que es consistente con los elevados índices de preeclampsia registrados en Ecuador (14). Además, mostró una variación de 0,9 (DE \pm 0,3) fL, del VPM, y 1,7 (DE \pm 0,28) fL del ADP en las mujeres con preeclampsia entre los periodos de gestación evaluados. Por otra parte, la variación percibida del VPM durante el periodo de gestación, por encima de 0,6 fL y

de 1,4 fL para el ADP, muestran un OR de 12,4, acompañada de una especificidad del 88,7%. Es importante resaltar que las mediciones de ADP y VPM se mantuvieron siempre dentro de los valores normales reportados en la literatura, es decir, entre 5,0 y 15,0 fL para el VPM, y entre 11 y 17 fL para el ADP. Por tanto, las mediciones de estos parámetros de forma aislada no pueden considerarse como indicadores de la patología, como lo sugieren algunos autores (19).

Los resultados de este estudio, que evalúa dos factores tradicionalmente obtenidos en un hemograma (VPM y ADP), muestran que la evaluación de la variación de los mismos durante la gestación podría ser un método de diagnóstico temprano de preeclampsia. Estos factores han sido valorados y relacionados con el desarrollo de preeclampsia por algunos autores, aunque su capacidad diagnóstica estaba relacionada con la detección de valores anormales del VPM o ADP, usando para ello mediciones aisladas durante el periodo de gestación (10-22). Sin embargo, como se mencionó, los valores tanto del ADP como del VPM pueden permanecer dentro de rangos normales y aun así desarrollar la enfermedad. Incluso, a pesar de observar diferencias significativas en las mediciones realizadas en las semanas 13 y 33 para el ADP, se encontró que los valores registrados para el VPM en la semana 13 no son significativos, con un $p = 0,05$ (tabla 2). Por tanto, la valoración aislada de estas variables podría tener limitaciones como marcador del desarrollo de la patología, como lo sugieren algunos estudios previos (10, 11).

Estos resultados sugieren que esta característica de la dinámica plaquetaria puede ser considerada como un marcador complementario y alternativo para el diagnóstico de la preeclampsia. Las fortalezas del estudio están dadas por la independencia del resultado de las pruebas en la evaluación del patrón de oro del diagnóstico de la condición. Las limitaciones de este estudio están dadas por una incidencia muy alta de preeclampsia que podría deberse a un sesgo de selección presente a partir del tipo muestreo utilizado y de la población estudiada como control de las pacientes con preeclampsia, que mezcló pacientes sanas con gestantes con otras complicaciones, y de un posible sesgo de confusión por variables no controladas. Por tanto, habrá que confirmar estos hallazgos con estudios en poblaciones con una prevalencia menor, y con pacientes sanas como controles, y con una muestra mucho más grande, que permita confirmar los resultados encontrados. Adicionalmente, es necesario valorar este criterio alrededor

de la semana 20 de gestación, con el fin de evaluar la capacidad predictiva de la prueba.

La evaluación de la variación del VPM y ADP realizada en este estudio a pacientes asintomáticas en la semana 33 surge como una alternativa en la búsqueda permanente de métodos diagnósticos de bajo costo de esta enfermedad, recientemente declarada como un problema de salud pública en el Ecuador, debido al poco control prenatal que realizan las pacientes de escasos recursos.

CONCLUSIONES

Este estudio mostró que la variación del ADP y el VPM por encima de 1,4 fL y 0,6 fL, respectivamente, puede considerarse un indicador diagnóstico del desarrollo de preeclampsia. Es necesario evaluar esta variación alrededor de la semana 20 de embarazo, con el fin de valorar la capacidad predictiva de la prueba.

REFERENCIAS

1. OMS. Mortalidad Materna. Nota Descriptiva 348. Organización Mundial de la Salud, Salud Materna, Centro de Prensa; 2015.
2. Murgueitio JA, Herrera-Escobar JP. Mortalidad materna evitable: meta del milenio como propósito nacional. *Monitor Estratégico*. 2014;4-9.
3. INEC. Los índices de mortalidad materna. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, Salud Materna; 2015.
4. Cunningham F, Levend K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics*. 23rd ed. McGraw-Hill Professional; 2010.
5. ACOG. Hypertension in Pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy; 2014.
6. Universidad Autónoma de Madrid. Estructuras extra-embrionarias y placenta. Madrid: Desarrollo Materno-Fetal; 2014.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in Pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. Guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.

8. Vijaya C, Lekha MB, Archana S, Geethamani V. Evaluation of platelet counts and platelet indices and their significant role in pre-eclampsia and eclampsia. *JEMDS*. 2014;3:3216-9. <https://doi.org/10.14260/jemds/2014/2269>.
9. Crespo MEH. Aumento del volumen medio plaquetario como marcador para preeclampsia en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas; 2013.
10. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:477-80. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S120944>.
11. Abass AE, Abdalla R, Omer I, Ahmed S, Khalid A, Elzein H. Evaluation of platelets count and indices in pre-eclampsia compared to normal pregnancies. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2016;1:5-8. <https://doi.org/10.9790/0853-150750508>.
12. Noroña Calvachi CD. Preeclampsia: la era de los marcadores bioquímicos. *Rev Cient Cienc Méd*. 2014;17:32-8.
13. Oviedo Ramírez M. Caracterización histológica y expresión inmunohistoquímica de los marcadores p53 y p21 en el trofoblasto placentario en preeclampsia. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, España; 2016.
14. Navarro Echeverría L. Cribado precoz bioquímico y ecográfico de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología; 2010.
15. Peñaloza-Valenzuela J, Molina-Maldonado J, Garcia-Flores A, Torrico-Aponte W, Ardaya Guzmán P. Ecografía Doppler como factor de predicción de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal (RCIU). *Rev méd*. 2014;19:17-23.
16. Ezzat W, Hasseeb M, Gehad M, Mohamed M. Evaluation of platelet indices and their significance in preeclampsia. *Nature and Science*. 2014;12:147-53.
17. Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:1840-5. <https://doi.org/10.1111/jog.12433>.
18. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:107-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.036>.
19. Gutiérrez Aguirre CH, Alatorre Ricardo J, Cantú Rodríguez O, Gómez Almaguer D. Síndrome de Hellp, diagnóstico y tratamiento. *Rev Hematolog Mex*. 2012;13:195-200.
20. Dadhich S, Agrawal S, Soni M, Choudhary R, Jain R, Sharma S, et al. Predictive value of platelet indices in development of preeclampsia. *J SAFOG*. 2012;4:17-21. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1164>.
21. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, et al. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens pregnancy*. 2016;35:295-305. <https://doi.org/10.3109/10641955.2016.1141214>.
22. Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki F, Carvalho MD, Dusse LM. Preeclampsia: Are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology*. 2013;18:360-4. <https://doi.org/10.1179/1607845413Y.0000000098>.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.