



Artículo de Investigación

Volumen plaquetario medio en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia

Eduardo Reyna-Villasmil MD^a
Jorly Mejia-Montilla MD^b
Duly Torres-Cepeda MD^c
Nadia Reyna-Villasmil MD^d
Martha Rondón-Tapia MD^e

^aDoctor en Ciencias Médicas. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

^{b,c,d}Doctora en Ciencias Médicas, Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

^eHospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: establecer la utilidad de los valores del volumen plaquetario medio en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. **Materiales y métodos:** investigación prospectiva en 504 pacientes nulíparas con embarazos simples entre 17 y 20 semanas que acudieron a la consulta prenatal. Se evaluaron las características generales, valores del volumen plaquetario medio y eficacia pronóstica. **Resultados:** los casos fueron 41 embarazadas que desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas consideradas controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = ns$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de $35,0 \pm 3,2$ semanas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores del volumen plaquetario medio entre el grupo A ($10,15 \pm 0,57$ fL) y el B ($9,65 \pm 0,61$ fL; $p < 0,0001$). Un valor de corte de 9,50 fL presentó una cifra por debajo de la curva de 0,714 y tiene sensibilidad de 85,4%, especificidad del 40,6%, valor predictivo positivo del 11,3% y valor predictivo negativo del 96,5%. **Conclusión:** los valores del volumen plaquetario medio en el segundo trimestre no son útiles en la predicción del desarrollo de preeclampsia.

Palabras clave: volumen plaquetario medio; preeclampsia, predicción.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: octubre 9 de 2017

Fecha aceptado: noviembre 30 de 2017

Autor para correspondencia.

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil
sippenbauch@gmail.com

DOI

<https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v27.n1.2018.125>

ABSTRACT

Objective: To establish usefulness of mean platelet volume values in second trimester of pregnancy as predictor of development of preeclampsia. **Materials and methods:** A prospective research was done in 504 nuliparous pregnant women between 17 and 20 weeks who assisted to Antenatal Consult. General characteristics, mean platelet volume values and prognosis efficacy were evaluated. **Results:** Cases were 41 pregnant women who develop preeclampsia (Group A) and 463 pregnant women that were considered as controls (Group B). There were not found significant differences in maternal age, gestational age and systolic and diastolic blood pressure at the moment of ultrasound evaluation ($p = ns$). Gestational age at the moment of diagnosis of preeclampsia in group A was 35.0 ± 3.2 weeks. There was found significant differences in mean platelet volume values between patients in group A (10.15 ± 0.57 fL) and patients in group B (9.65 ± 0.61 fL; $p < 0.0001$). A cut-off value of 9.50 fL had a value under the curve of 0.714, sensitivity of 85.4%, specificity of 40.6%, positive predictive value of 11.3% and negative predictive value of 96.5%. **Conclusion:** Mean platelet volume values in second trimester are not useful to predict the development of preeclampsia.

Key words: Mean platelet volume; Preeclampsia; Prediction.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo y multisistémico del cual aún se desconoce su etiología. Diferentes investigaciones han sugerido varios factores incluyendo activación de células inflamatorias y respuesta inmunológica, en la que participan neutrófilos, linfocitos y plaquetas. Todos liberan citoquinas inflamatorias que en algunas ocasiones son estimulados por autoanticuerpos.¹ Varios estudios han analizado la posible relación entre la preeclampsia y las alteraciones en la perfusión placentaria, resistencia vascular y disfunción endotelial.² Dado que uno de los eventos que se observa en la preeclampsia es la trombocitopenia, el papel que desempeñan las plaquetas en la fisiopatología del síndrome puede ser crucial para la comprensión de los daños y la posible predicción para el desarrollo del cuadro clínico.³

Una de las pruebas de laboratorio realizadas en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo es el recuento sanguíneo. Su uso permite la evaluación de diferentes variables hematológicas de una manera sencilla y económica. Además, el análisis completo del recuento sanguíneo proporciona información sobre un repertorio de parámetros hematológicos, de los cuales sólo un pequeño grupo son utilizados en la práctica clínica cotidiana. Varios de estos índices incluyendo el volumen plaquetario medio, que es una medida del tamaño promedio de plaquetas en sangre, a menudo se ignoran debido a la falta de conocimiento de su significado, por ser considerados de menor importancia y/o por su falta de utilidad para la atención clínica de las embarazadas. En las dos últimas décadas se ha utilizado como predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con patologías cardíacas, enfermedad cerebrovascular y en la población general.⁴

El número de plaquetas por lo general disminuye en los embarazos complicados con trastornos hipertensivos.⁵ Sin embargo, existen resultados contradictorios en informes previos con relación al volumen plaquetario medio. Algunos estudios demostraron que el valor es mayor en las preeclámpticas^{6,7}, mientras que otros han informado la presencia de valores menores significativos en esos casos.⁸ Además, algunos otros han descrito que el valor del volumen plaquetario medio no se modifica en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia.⁹

La utilidad del volumen plaquetario medio como predictor de preeclampsia ya ha sido estudiada, sin embargo los resultados sobre su capacidad pronóstica a este respecto son contradictorios.¹⁰⁻¹³ El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad del volumen plaquetario medio en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo prospectivo, explicativo, en nulíparas con embarazos simples que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria entre enero 2012 y julio 2016. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo el consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyeron las embarazadas con diagnóstico de polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud

del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación postnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedades cardíacas, hematológicas, hepáticas, renales o sistémicas crónicas, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre o que hubieran utilizado medicamentos que alteran los valores de volumen plaquetario medio. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se estableció como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmadas con 6 horas o más de diferencia. La proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y ginecoobstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y valores del volumen plaquetario medio. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto y se catalogaron de acuerdo con el desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles, grupo B).

Las muestras de sangre de la vena antecubital se recolectaron en el momento de la realización de la evaluación ecográfica de rutina en todas las embarazadas seleccionadas durante el segundo trimestre del embarazo (17-20 semanas). Estas muestras se colocaron en un tubo de vidrio seco, estéril y almacenado a temperatura ambiente y protegidos de la luz ultravioleta. Después fueron centrifugados a 1600 rpm por 10 minutos y separados en alícuotas y se almacenaron a -70°C hasta el momento del análisis. La determinación del volumen plaquetario medio se realizó al colocar las muestras de sangre en tubos con citrato sódico (1,4 V/V) y se procesaron antes de las dos horas de su extracción con un contador sanguíneo automatizado Cell-Dyn 4000 (Abbott Diagnostics, EE.UU) después de su calibración. Los resultados de cada paciente solo se conocieron por los investigadores luego del parto de cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ($p > 0,05$). La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de los valores del volumen plaquetario medio para la predicción del desarrollo de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Quinientas cuatro embarazadas primigestas fueron seleccionadas para la investigación, de las cuales 41 (8,1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 (91,9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = \text{ns}$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de $35,0 \pm 3,2$ semanas. Se observaron diferencias estadísticas significativas en la edad gestacional al momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del parto, proteinuria en 24 horas y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ($p < 0,0001$).

En la figura 1 se muestran los valores del volumen plaquetario medio. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio entre las pacientes del grupo A ($10,15 \pm 0,57$ fL) y las del grupo B ($9,65 \pm 0,61$ fL; $p < 0,0001$). En la figura 2 se muestra la curva operador-receptor para la precisión de los valores del volumen plaquetario medio en la predicción de la preeclampsia. Un valor de corte de 9,50 fL presentó un valor bajo la curva de 0,714 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%], 0,637 - 0,791) y con una sensibilidad de 85,4% (IC 95%; 71,6 - 93,1), especificidad de 40,6% (IC 95%; 36,2 - 45,1), valor predictivo positivo de 11,3% (IC 95%; 8,2 - 15,3) y valor predictivo negativo de 96,9% (IC 95%; 93,4 - 98,6). La razón de probabilidad positiva fue de 1,44 (IC 95%; 1,24 - 1,67) y la de probabilidad negativa de 0,36 (IC 95%; 0,17 - 0,76). La exactitud pronostica fue de 44,2%.

Tabla 1. Características generales

| | GRUPO A Casos (n=41) | GRUPO B Casos (n=41) | P |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|
| Edad materna, años | 22,9 +/- 2,5 | 22,6 +/- 2,2 | ns |
| Índice de masa corporal, Kg/m ² | 28,6 +/- 4,5 | 27,2 +/- 4,4 | ns |
| Edad gestacional al momento del examen, semanas | 18,3 +/- 0,9 | 18,5 +/- 0,8 | ns |
| Presión arterial sistólica al momento del examen, mm de Hg | 110,5 +/- 5,3 | 111,7 +/- 5,1 | ns |
| Presión arterial diastólica al momento del examen, mm de Hg | 77,5 +/- 4,2 | 77,2 +/- 3,8 | ns |
| Edad gestacional al momento del parto, semanas | 35,0 +/- 3,2 | 38,4 +/- 1,4 | < 0,001 |
| Presión arterial sistólica al momento del parto, mm de Hg | 139,9 +/- 14,4 | 115,8 +/- 7,1 | < 0,001 |
| Presión arterial diastólica al momento del parto, mm de Hg | 98,6 +/- 5,7 | 74,1 +/- 7,8 | < 0,001 |
| Proteinuria, g/24 horas | 4,30 +/- 1,60 | 0,24 +/- 0,03 | < 0,001 |
| Presión arterial diastólica al momento del parto, mm de Hg | 2757 +/- 900 | 3595 +/- 350 | < 0,001 |

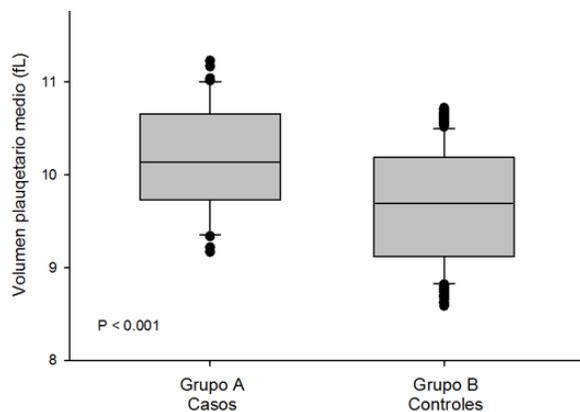


Figura 1. Valores del volumen plaquetario medio en el segundo trimestre en cada uno de los grupos.

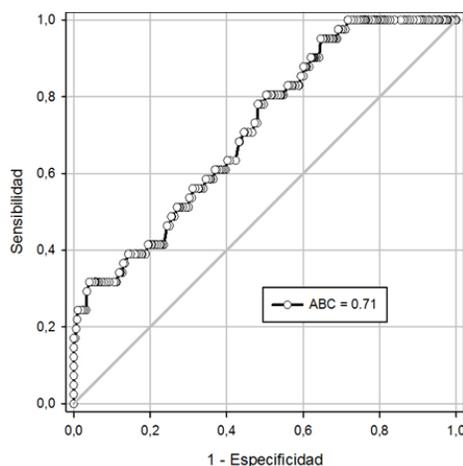


Figura 2. Curva operador-receptor de los valores del volumen plaquetario medio en la predicción de preeclampsia.

DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación demuestran que los valores de volumen plaquetario medio en el segundo trimestre son significativamente más elevados en las embarazadas que después desarrollan preeclampsia comparado con las normotensas sanas. No obstante estos valores no son útiles para la predicción de la aparición y desarrollo de esta complicación del embarazo.

El tamaño de las plaquetas es un importante determinante de la reactividad de estos componentes sanguíneos en varias condiciones médicas. En la actualidad se reconoce que el tamaño de las plaquetas es un indicador sensible de su reactividad.¹⁴ En los modelos experimentales y también en el ser humano se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan más rápido con adenosin difosfato y colágeno, contienen más gránulos densos y producen mayor cantidad de factores protrombóticos como tromboxano A₂, serotonina y trombomodulina, en comparación con las plaquetas de tamaño normal o reducido.¹⁵ Se ha sugerido que el tamaño plaquetario es genéticamente determinado en su célula madre: el megacariocito de la médula ósea. Por consiguiente, el aumento del volumen plaquetario resulta antes de que se produzca la lesión isquémica placentaria y, en consecuencia, este hecho condicionaría un ambiente pro-trombótico que desempeñaría un papel significativo en la patogenia de la condición a predecir.

Durante el embarazo el aumento de la agregación plaquetaria es compensado por el incremento de la síntesis de estas y, por lo tanto, del volumen plaquetario medio.¹⁶ En la preeclampsia la lesión endotelial característica del síndrome puede producir activación plaquetaria intravascular no controlada, depósitos de fibrina y consumo de plaquetas por un mecanismo inflamatorio. Esto lleva a un aumento de la trombopoyesis con generación de plaquetas nuevas, metabólicamente y enzimáticamente más activas y que tienen un mayor tamaño, aumentando el valor del volumen promedio plaquetario.^{17,18} Se ha demostrado que las plaquetas de los pacientes hipertensos se encuentran en un estado de hiperagregabilidad, hecho que podría tener una influencia en la progresión de la aterosclerosis y en las complicaciones vasculares relacionadas con la hipertensión.¹⁹

El tamaño de las plaquetas aumenta tanto en preeclámpticas como en normotensas sanas durante el embarazo, pero es más marcado en las primeras.^{6,11} Se ha demostrado que la elevación de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias conduce a la producción de plaquetas que se agregan más rápido tienen mayores niveles de tromboxano A₂ y expresan más receptores de glucoproteína IIb/IIIa.²⁰ Estos hallazgos se refuerzan por la evidencia de correlación entre hipertensión y cambios en la agregación plaquetaria.^{17,18,21}

La capacidad predictiva del volumen plaquetario medio para la predicción de desórdenes hipertensivos ha demostrado resultados contradictorios^{10,12,13}, debido a diferencias en el tamaño

de la muestra, los criterios de elegibilidad y las metodologías de estudio. Los resultados de esta investigación son similares a los reportados previamente en el segundo y tercer trimestre del embarazo que demuestran como el volumen plaquetario medio es más elevado en aquellas pacientes que desarrollan preeclampsia comparado con las embarazadas normotensas. De igual forma, encontraron un bajo valor predictivo y no es un predictor útil para el desarrollo de preeclampsia^{9,10}, a pesar de que se ha informado una relación significativa con la aparición de la preeclampsia.^{6,18} También se ha demostrado que podría servir como marcador de seguimiento, pronóstico y severidad de la preeclampsia.¹¹

Myatt y col²² encontraron que los valores de volumen plaquetario medio fueron significativamente mayores en el primer trimestre de embarazo entre las que posteriormente desarrollaron preeclampsia, no obstante el valor del área bajo la curva operador-receptor para la predicción fue de solo 0,54 (IC 95%; 0,49 - 0,58). Además, estos valores no se asociaron en forma significativa con el desarrollo de preeclampsia severa. De igual forma, Calvert y col⁵ informaron que los cambios semanales del volumen plaquetario medio no podría utilizarse en la predicción para el desarrollo de preeclampsia en embarazadas. Walker y col²³ también evaluaron los valores a las 28-30 semanas de embarazo y no encontraron diferencias significativas entre las embarazadas sanas y aquellos casos con hipertensión leve, moderada y severa, concluyendo que los volúmenes plaquetarios no son útiles para la predicción de estas condiciones.

La principal limitación de nuestro estudio fue que se realizó una única institución y el grupo de embarazadas que desarrollo preeclampsia fue relativamente pequeño. Así, los valores del volumen plaquetario medio pueden estar afectados por diferentes factores clínicos.

Un aspecto que debe tenerse en cuenta es que el volumen plaquetario medio se mide por analizadores de hematología clínica utilizando citrato de sodio como anticoagulante. No se recomienda el uso de EDTA para procesar las muestras para su posterior determinación, ya que se ha demostrado que produce un aumento de volumen de las plaquetas dependiendo del tiempo cuando se determina por impedancia, haciéndolo poco confiable.²⁴ Este aspecto puede constituir un problema metodológico que debe considerarse y que puede influir en las diferencias de los resultados finales de otros estudios.

CONCLUSIONES

Aunque los valores promedios del volumen plaquetario medio en el segundo trimestre están aumentados en forma significativa en las embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia comparados con las embarazadas normotensas sanas, no son útiles en la predicción de la aparición del síndrome.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Cheng SB, Sharma S. Preeclampsia and health risks later in life: an immunological link. *Semin Immunopathol.* 2016;38(6):699-708.
2. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(1022):999-1011. doi: 10.1016/S00-6736(15)00070-7.
3. Patil R, Ghosh K, Shetty S. Could procoagulant cell-derived microparticles have a more crucial role in pregnancy complications rather than exosomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):765-6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.014.
4. Yüksel Kalkan G, Gür M, Baykan AO, Uçar H, Elbasan Z, Sahin DY, Koç M, Börekçi A, Çaylı M. Mean platelet volume is associated with aortic intima-media thickness in patients without clinical manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(9):753-8. doi: 10.5152/akd.2014.5576.
5. Calvert SM, Tuffnell DJ, Haley J. Poor predictive value of platelet count, mean platelet volume and serum urate in hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;64(2):179-84.
6. Dunder O, Yoruk P, Tutuncu L, Eriki AA, Muhcu M, Ergur AR, Atay V, Mungen E. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1052-6. doi: 10.1002/pd.2126.
7. Dogan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, Idil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy.* 2015;34(4):434-442.
8. Yavuzcan A, Caglar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, Ozbilgeç S, Kumru S. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014;85(3):197-203.
9. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017;7:29-32. doi: 10.1016/j.preghy.2016.12.002.
10. Kashanian M, Hajjaran M, Khatami E, Sheikhsari N. Evaluation of the value of the first and third trimester maternal mean platelet volume (MPV) for prediction of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013;3(4):222-6. doi: 10.1016/j.preghy.2013.06.001.
11. AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:477-480.
12. 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(7):1840-5. doi: 10.1111/jog.12433.

13. Vilchez G, Londra L, Hoyos LR, Sokol R, Bahado-Singh R. Intrapartum mean platelet volume is not a useful predictor of new-onset delayed postpartum pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):59-62. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.037.
14. Fuentes F, Palomo I, Fuentes E. Platelet oxidative stress as a novel target of cardiovascular risk in frail older people. *Vascul Pharmacol.* 2017;93-95:14-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.07.003.
15. Schmoeller D, Picarelli MM, Paz Munhoz T, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:146. doi: 10.3389/fmed.2017.00146.
16. Everett TR, Garner SF, Lees CC, Goodall AH. Immature platelet fraction analysis demonstrates a difference in thrombopoiesis between normotensive and preeclamptic pregnancies. *Thromb Haemost.* 2014;111(6):1177-9. doi: 10.1160/TH13-09-0746.
17. Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015;69:1215-21.
18. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(12):1113-8.
19. Tynngård N, Wallstedt M, Södergren AL, Faxälv L, Ramström S. Platelet adhesion changes during storage studied with a novel method using flow cytometry and protein-coated beads. *Platelets.* 2015;26(2):177-85. doi: 10.3109/09537104.2014.891728.
20. Li A, Chen J, Liang ZH, Cai J, Cai HH, Chen M. Comparison of ultrastructural and nanomechanical signature of platelets from acute myocardial infarction and platelet activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;486(2):245-251. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.03.009.
21. Piazzè J, Gioia S, Maranghi L, Anceschi M. Mean platelet and red blood cell volume measurements to estimate the severity of hypertension in pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34(3):246-7.
22. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Iams JD, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1234-42. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182571669.
23. Walker JJ, Cameron AD, Bjornsson S, Singer CR, Fraser C. Can platelet volume predict progressive hypertensive disease in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):676-9.
24. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(6):561-8. doi: 10.1177/1076029612458147

