

Revisión bibliográfica

Función plaquetaria en preeclampsia y su utilidad como marcador diagnóstico

Platelet Function in Preeclampsia and Its Usefulness as a Diagnostic Marker

Miguel Eduardo Saavedra Valencia^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5573-5168>

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia: miguel.saavedra@upb.edu.co

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es un trastorno que se presenta durante la gestación y afecta cerca del 10 % de todas las embarazadas en países en vía de desarrollo, siendo una de las patologías con mayor tasa de morbilidad y mortalidad materna y figura como una de las patologías más frecuentes en los servicios de urgencias obstétricas.

Objetivos: Recopilar evidencia científica que permita orientar el manejo de la preeclampsia y encontrar evidencias que caractericen el papel de las plaquetas y los marcadores genéticos dentro de esta patología.

Métodos: Se revisan 50 bibliografías actualizadas sobre el tema entre 2015-2019.

Análisis y síntesis de la información: Con la intención de lograr un diagnóstico certero de la enfermedad diversos estudios se han enfocado en algunas alteraciones sistémicas como la disminución del conteo de plaquetas, el aumento del volumen plaquetario medio y el ancho de distribución plaquetaria, valores que podrían usarse para predecir el desarrollo de la enfermedad. Otros estudios han orientado sus investigaciones en los genes y los mecanismos moleculares de esta, debido a que se han reportado más de 50 genes, cuyos polimorfismos podrían servir como biomarcadores.

Conclusiones: Un marcador ideal es aquel que pueda ser usado en condiciones de bajos recursos, que sea accesible para toda la población, que presente una alta precisión, y no esté limitado a asistencia técnica. En tal sentido los índices plaquetarios pueden ser un instrumento eficaz para establecer la gravedad de la enfermedad antes y durante su presentación.

Esta medición podría adoptarse clínica y realísticamente dentro de los centros de salud, y sería útil en países donde los centros de primer nivel no disponen de

dispositivos especializados para el diagnóstico de preeclampsia, lo que posibilitaría iniciar un tratamiento precoz, y disminuir las complicaciones de la enfermedad.

Palabras clave: preeclampsia; recuento de plaquetas; trombocitopenia; diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a disorder that occurs during pregnancy and affects about 10% of all pregnant women in developing countries, being one of the pathologies with the highest rate of maternal morbidity and mortality.

Objectives: To collect scientific evidence for guiding the management of preeclampsia and to find evidence that describes the role of platelets and genetic markers within this pathology.

Analysis and synthesis of the information: Fifty updated bibliographies on the subject published from 2015 to 2019 are reviewed, in order to search for evidence that describes the role of platelets and genetic markers within this pathology. Other studies have oriented their investigations towards genes and molecular mechanisms, since more than 50 related candidate genes have been reported, whose polymorphisms can serve as biomarkers.

Conclusions: It has been shown by different authors that platelet indices can be an effective instrument to establish the severity of the disease before and during its presentation. This measurement could be adopted in health centers, and it would be useful in developing countries, where first-level centers do not have specialized devices for the diagnosis of preeclampsia, which would make it possible to initiate early treatment, and reduce complications of the illness.

Keywords: preeclampsia; platelet count; thrombocytopenia; diagnosis.

Recibido: 22/09/2020

Aprobado: 04/11/2020

Introducción

La preeclampsia (EP) es una de varias complicaciones que se pueden presentar durante la gestación, afecta cerca del 10 % de todas las embarazadas en países en vía de desarrollo, está asociada a una mayor tasa de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal, y representa al menos 63 mil muertes maternas por año en todo el mundo y casi el 30 % de muertes en gestantes en alrededor de 29 países.^(1,2)

Adicionalmente en Latinoamérica y el Caribe los trastornos hipertensivos en el embarazo son responsables del 26 % de las muertes maternas, por lo que figura como una de las patologías más frecuentes en los servicios de urgencias obstétricas.^(3,4)

La preeclampsia no es una enfermedad netamente obstétrica, pues desencadena múltiples alteraciones a nivel sistémico, entre las cuales destacan: un aumento en el consumo de plaquetas y consecuentemente una disminución en su conteo, esto cobra importancia a la hora de definir la patología, pues su presentación clínica es muy variada. Así se evita que se haga el diagnóstico de manera anticipada, razón por la cual es necesario contar con una prueba asequible, que permita llegar a un diagnóstico temprano y evitar complicaciones.^(5,6)

En concordancia con lo anterior, esta investigación tiene como objetivo recopilar evidencia científica, que permita orientar el manejo de la preeclampsia y encontrar evidencias que caractericen el papel que juegan las plaquetas y los marcadores genéticos dentro de esta patología.

Métodos

Se revisan en distintas bases de datos 50 bibliografías actualizadas sobre el tema entre los años 2015-2019.

Análisis y síntesis de la información

Fisiopatología

La fisiopatología de la preeclampsia no está completamente clara, sin embargo, se sabe que es un trastorno de origen placentario que surge como consecuencia del estrés oxidativo que sufre el sincitiotrofoblasto, esto desencadena la liberación de compuestos como: citocinas pro inflamatorias, ácido desoxirribonucleico (ADN) fetal libre y agentes angiogénicos a la circulación materna, generando una respuesta inflamatoria sistémica y posteriormente un estado de vasoconstricción persistente por disfunción del endotelio vascular.^(1,7)

En el transcurso de la enfermedad se observa una división en dos etapas estrechamente relacionadas. Inicialmente en la primera mitad de la gestación se presenta la invasión anormal de las arterias espirales por el trofoblasto, que disminuyen la circulación placentaria y generan una hipoxia localizada;

posteriormente, cuando las exigencias nutricionales normales del feto empiezan a superar el flujo sanguíneo que la placenta es capaz de proporcionar, se liberan a través de la circulación materna factores responsables de la disfunción endotelial en la madre, acompañados de una predisposición materna a la inflamación, un índice de masa corporal (IMC) elevado y/o una presión arterial alta.^(1,7)

Los cambios macroscópicos de la placenta son el resultado específico de una mala perfusión, que genera zonas de infarto en el tejido veloso, y deja lagos placentarios con pérdida, deformación de las micro velosidades, depósitos de fibrina e inflamación.⁽¹⁾

Como consecuencia de la hipoperfusión y compromiso del endotelio, los cambios sistémicos afectan la mayoría de los órganos, incluido el sistema nervioso central, hígado, riñones, la cascada de coagulación y se acompaña, además, de síndromes metabólicos como resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento de los marcadores inflamatorios.⁽¹⁾ Dichas complicaciones, sin el tratamiento y el seguimiento adecuado pueden generar otras patologías del embarazo como convulsiones (eclampsia) y síndrome HELLP (del inglés *Hemolytic Anemia, Elevated Liver Enzyme, Low platelet count*).⁽⁸⁾

De acuerdo con lo anterior, como la preeclampsia es una enfermedad de origen placentario, el tratamiento establecido implica un examen maternofetal y la consideración del parto con el fin de disminuir la hipertensión severa y la morbilidad materna y perinatal. Sin embargo, es necesario considerar las semanas de gestación para recomendar un parto inmediato, pues se debe tener en cuenta que los niños nacidos de madres con preeclampsia pueden desarrollar enfermedad cardiovascular y tener valores de IMC mayores de lo normal, lo que se asocia a un mayor riesgo de padecer hipertensión y diabetes a lo largo de su vida.^(9,10,11)

Diagnóstico y biomarcadores para detectar

La preeclampsia se presenta en madres primerizas y se puede definir como hipertensión cuando aparecen valores de presión arterial sistólica mayor o igual de 140 mmHg y 90 mmHg de presión diastólica luego de las 20 semanas de gestación y que además coexista con una de las siguientes condiciones:^(9,12,13)

1. Proteinuria en orina de 24 horas mayor o igual a 300 mg, una proporción de creatinina en orina mayor o igual de 30 mg/mmoL o, ≥ 1 en la prueba con tira reactiva.^(8,14)

2. Daño orgánico como disfunción uteroplacentaria, afectación hepática, insuficiencia renal, trombocitopenia, edema pulmonar, complicaciones hematológicas o neurológicas.^(8,14)

Es importante mencionar que se puede presentar preeclampsia con ausencia de proteinuria, en estos casos es recomendable medir en repetidas ocasiones los niveles de proteínas en orina y realizar un monitoreo constante de la presión arterial de las embarazadas. Además, la presentación clínica puede variar en cada paciente y la enfermedad evolucionar de manera rápida con el paso de las semanas, incluso antes de lograr un diagnóstico.^(14,15)

Al saber que la preeclampsia se puede presentar sin proteinuria, en algunos estudios se discute si su uso diagnóstico es útil. En el año 2013 el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) descartó la proteinuria como criterio imprescindible para la preeclampsia, sin embargo, *Tanacan A* y otros,⁽⁴⁾ justifican que la proteinuria debe ser un criterio diagnóstico de la enfermedad, puesto que pacientes con niveles más elevados de proteínas en 24 horas fueron diagnosticadas en la primera semana de gestación y además, tenían mayor riesgo de presentar síntomas severos asociados a la enfermedad.

El diagnóstico de la preeclampsia es clínicamente complicado, no solo porque los métodos comunes como la medición de la presión arterial y la cuantificación de proteínas pueden mostrar resultados muy variables, sino que también, la ecografía y el ingreso materno son costosos.⁽¹⁶⁾

De ahí que diferentes pruebas para el diagnóstico de preeclampsia, como el *Doppler* uterino puedan servir como un instrumento útil al momento de evaluar el crecimiento del trofoblasto y la circulación uteroplacentaria. Su uso es recomendable como examen de seguimiento durante el segundo trimestre de la gestación, siempre y cuando aumenten y persistan las anomalías en las estructuras placentarias y uterinas.⁽¹¹⁾

Otros estudios sugieren que los marcadores angiogénicos están estrechamente relacionados con la disfunción placentaria, uno de ellos es el *Fms Related Receptor Tyrosine Kinase 1* (FLT1) que transcribe el receptor de tirosina-quinasa transmembranal que interviene en la angiogénesis a través de los factores de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) y de crecimiento placentario (PIGF). Por el contrario, una isoforma soluble alternativa al FLT1 (sFlt-1) se contrapone a la angiogénesis, al unirse al VEGFA y al PIGF.⁽¹⁷⁾

En el embarazo, el FLT1 se expresa en los trofoblastos fetales predominando en su isoforma sFlt-1. Se cree que una liberación excesiva interviene en la disfunción endotelial generalizada que presenta la madre, razón por la cual diversos estudios manifiestan que altas concentraciones de sFlt-1 y bajas de PlGF en la circulación materna son marcadores establecidos de preeclampsia. A razón de esto, *Adekanmi AJ* y otros, afirman que el sFlt-1 y el PlGF se encuentran relacionados con la disfunción placentaria y que una medición de sFlt-1/PlGF elevada confirma un diagnóstico de preeclampsia, con riesgos de efectos adversos durante el embarazo.^(15,17,18,19,20,21)

En concordancia con lo anterior *Duhig* y otros, afirman que el control del PlGF disminuye en gran parte el tiempo requerido por el personal de la salud para realizar el diagnóstico de preeclampsia, sin embargo, el PlGF no es componente diagnóstico pues no se encuentra dentro de los lineamientos de la Sociedad Internacional para el estudio de la hipertensión en el embarazo (ISSHP).^(16,22)

Aspectos moleculares y genética de la preeclampsia

Según investigaciones sobre la asociación de genes y genomas se han reportado más de 50 genes candidatos relacionados con la enfermedad.⁽²³⁾

Varios estudios han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido que pueden estar asociados al gen NOS3 ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica para la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), productora de óxido nítrico (ON).⁽²⁴⁾ Por otro lado se han identificado algunos polimorfismos como el T-786C y el G894AT (Glu298Asp) relacionados con una disminución de la actividad de la eNOS y de ARNm en la placenta, lo que conlleva a una depresión de la dilatación vascular del endotelio en el embarazo.⁽²⁴⁾

El polimorfismo NOS3T-786C disminuye la expresión de ARNm de eNOS en la placenta y trae como resultado una deficiencia enzimática con disminución de ON, que se puede relacionar con una regulación negativa de la eNOS por el endotelio, lo que deteriora la función endotelial y genera vasoconstricción e isquemia de los órganos, disminuyendo el oxígeno y los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo del feto.^(23,24)

Otro gen es el FOXP3, su función se relaciona con la activación de las células T reguladoras y controla la tolerancia materna durante el embarazo.⁽²⁵⁾ Los polimorfismos o la regulación a la baja del gen FOXP3, pueden alterar la respuesta inmune en la gestante, y predisponen a desarrollar.⁽²⁵⁾

Por otro lado, la disminución de la prostaglandina I₂ y el aumento del tromboxano A₂ contribuyen a la vasoconstricción placentaria.⁽²⁵⁾

Otros cambios asociados al sistema inmune se han encontrado en polimorfismos de la interleucina 22 (rs2227485 y rs2227485), asociados a una presentación temprana y tardía de EP.⁽²⁶⁾ También en mutaciones y desregulaciones en la vía de activación alterna del complemento (APC) que inactivan proteínas reguladoras y activa citoquinas pro inflamatorias, lo que permite la formación del complejo ataque de membrana que daña el endotelio.⁽²⁷⁾

En relación con el ciclo celular el gen P53 se encuentra disminuido y los niveles de ARNm no aumentaron en mujeres con EP, lo que sugiere que su función en el equilibrio de la muerte celular y crecimiento esta alterada y no se activa por daños del ADN o estados de hipoxia.⁽²⁸⁾

Se ha descrito la influencia de los ARN largos no codificantes (lncRNA) en el desarrollo de preclampsia, estos son una cadena con más de 200 nucleótidos, cuya transcripción no codifica proteínas y están involucrados en diversos procesos como la muerte celular programada, la migración, proliferación e invasión celular, la regulación del ciclo celular y la angiogénesis.^(29,30)

Diversas investigaciones han encontrado en placentas de mujeres con preclampsia alrededor de 28 000 lncRNA y se cree que están relacionados con la invasión al trofoblasto que favorece la patogénesis de la enfermedad.^(31,32)

El lncRNA PVT1 cumple un papel en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis de las líneas celulares del trofoblasto, un estudio demostró que se encuentra disminuido en placentas de pacientes con EP y diabetes mellitus gestacional. El silenciamiento del PVT1 estimula la apoptosis y suprime la invasión y migración de células.^(32,33)

Uno de los lncRNA más importantes es el H19, este gen se transcribe como molde de un gen expresado en la madre y se ubica en el cromosoma humano 11p15.5, se cree que el H19 es un modulador del crecimiento de la placenta y la diferenciación del músculo esquelético. Algunos estudios manifiestan que el H19 puede estar regulado negativamente, o al alza en pacientes con preclampsia, pero lo que se sabe es que una regulación positiva reduce la viabilidad celular trofoblástica, promueve la autofagia y activa las vías PI3K / AKT / mTOR que facilitan el desarrollo de los procesos de migración e invasión.^(32,34)

Con relación al sistema renal, se ha encontrado que polimorfismos en el gen de la enzima convertidora de angiotensina pueden aumentar los niveles de angiotensina II, hecho que se contrapone a los factores angiogénicos y aumenta la disfunción endotelial; otro lncRNA que puede contribuir a esto es el CCAT1 que aumenta y mantiene los altos niveles de presión arterial sistólica y diastólica y los altos niveles de proteínas en orina.⁽³⁴⁾

Otros lncRNA asociados a la EP y que intervienen en el funcionamiento del trofoblasto son el MIR146A, rs2910164, uc003fir, MEG3, uc.187 y HIF1A-AS2, estos últimos pueden estar relacionados con diabetes mellitus gestacional.^(31,35,36,37,38,39)

Correlación entre la preeclampsia y los índices plaquetarios

Con el fin de encontrar un marcador diagnóstico ideal, diversos estudios proponen la medición de los índices plaquetarios como un marcador pronóstico de preeclampsia con el fin de predecir y evitar las posibles complicaciones.⁽⁸⁾ Esta medición caracterizada por ser de fácil acceso permite evaluar la función de las plaquetas, mediante el recuento de plaquetas (PC), el volumen medio de plaquetas (MPV), la relación PC/MPV y el ancho de distribución plaquetaria (PDW).⁽⁶⁾

Diversos estudios han encontrado que la disminución del PC y el aumento de MPV y el PDW están presentes en pacientes con preeclampsia a diferencia de pacientes con un embarazo saludable, y su aparición puede predecir el desarrollo de dicha enfermedad.^(5,12,13,40,41,42,43)

La trombocitopenia se debe a la destrucción y reducción de la vida útil de las plaquetas por un aumento en su consumo periférico que es provocado por la invasión del trofoblasto a las arteriolas espirales. Esto conlleva a una activación y disfunción endotelial (inflamación sistémica) que aumenta la liberación de citoquinas y acelera la producción de megacariocitos por parte de médula ósea, y forma plaquetas más grandes y reactivas, lo que resulta en un aumento de MPV y el PDW, que es reflejo de la anisocitosis (diferencia de tamaño de las plaquetas).^(43,44,45,46)

La vida media de las plaquetas disminuye de 3 a 5 días, como resultado de la alteración en su estructura de membrana, lo que puede ser otra razón de la disminución del PC, sumado al daño del endotelio y a una mayor adherencia de las plaquetas, que aumenta su requerimiento periférico y su posterior destrucción.⁽⁴⁷⁾ Mayer-Pickel K y otros, afirman que el MPV fue mayor entre las semanas 12 - 14, y 24 - 36 del embarazo, y afirman que puede usarse como un predictor de

preeclampsia en el embarazo temprano.⁽⁵⁾ Lo que cobra importancia porque la preeclampsia de inicio temprano se asocia a riesgos, tanto para la madre como para el feto, mientras que la de inicio tardío solo se asocia a complicaciones maternas.⁽⁷⁾

Otros estudios afirman que el MPV aumento dos semanas antes de que se diera el incremento en la presión arterial ósea antes de la semana 20, esto quiere decir que la inflamación sistémica y la activación de las plaquetas comienza en el embarazo temprano, razón por la cual el MPV puede servir como un predictor adicional de EP, y unido a esto, las mujeres con un valor elevado de MPV durante el segundo trimestre tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia.^(41,44,48)

Se ha demostrado que el MPV elevado y el PDW se asocian a la gravedad de la enfermedad, siempre y cuando haya un recuento disminuido de plaquetas, dichas características se presentan en la mayoría de los casos porque a medida que se agrava la enfermedad el recuento de plaquetas disminuye.^(5,13,49)

El estudio de *Vilchez G* y otros clasifica al MPV como el marcador más significativo en comparación a otros marcadores de laboratorio, porque aumenta linealmente a medida que la enfermedad y el embarazo progresa, siendo bajo en la primera consulta y muy alto al momento del parto.⁽⁴⁰⁾ Sin embargo, el MPV no es discriminatorio para el diagnóstico, por lo que es necesario combinarlo con otros marcadores para realizar un esquema de predicción.⁽⁴⁴⁾

Algunas investigaciones han establecido valores de MPV con alta sensibilidad y especificidad para predecir la enfermedad, las cifras varían entre 8.5fL a 10.95fL, de la misma manera *Doğan K* y otros encontraron que el riesgo de desarrollar en pacientes con un $PC \leq 190 \times 10^9/L$ y un $MPV \geq 9$ fL fue dos veces mayor que en pacientes con recuentos normales, y un riesgo 2,4 veces mayor en pacientes con relación $PC/MPV \leq 19,9$ por lo que aunque no haya presencia de hipertensión o proteinuria, a los pacientes que presenten estos valores plaquetarios se les debe realizar un seguimiento cauteloso durante el embarazo.^(6,13,50)

En contraste con lo anterior, *Doğan K* y otros manifiestan que la medición del MPV no es una prueba confiable para predecir el diagnóstico de EP, porque los equipos y métodos utilizados para la realización del examen en cada laboratorio son diferentes, ejemplo de esto es la adición de EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético) a la muestra, que también eleva el MPV.⁽⁵⁰⁾ Este es uno de los grandes problemas en cuanto al diagnóstico del trastorno, pues la falta de consenso a nivel mundial dificulta la identificación de este.

Consideraciones finales

Un marcador ideal es aquel que pueda ser usado en condiciones de bajos recursos, que sea accesible para toda la población, tenga una alta precisión, y no esté limitado a asistencia técnica, por esta razón. Se ha demostrado que los índices plaquetarios pueden ser un instrumento eficaz para establecer la gravedad de la enfermedad antes y durante su presentación. Esta medición podría adoptarse clínica y realísticamente en los centros de salud, y sería útil en países en vías de desarrollo, donde los centros de primer nivel no cuentan con dispositivos especializados para el diagnóstico de la preeclampsia, lo que posibilitaría iniciar un tratamiento precoz, y disminuir las complicaciones de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2381>
2. Elgari MM, Khabour OF, Alhag SM. Correlations between changes in hematological indices of mothers with and umbilical cord blood of newborns. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(1):58-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1441861>
3. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e1-e25. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
4. Tanacan A, Fadiloglu E, Beksac MS. The importance of proteinuria in Pre-eclampsia and its predictive role in maternal and neonatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(2):111-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1590718>
5. Mayer-Pickel K, Stern C, Eberhard K, Lang U, Obermayer-Pietsch B, Cervar-Zivkovic M. Comparison of mean platelet volume (MPV) and sFlt-1/PlGF ratio as predictive markers for Pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;9:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1638356>
6. Örgül G, Aydın Haklı D, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksac MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset. *Turk J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;16(2):112-7. DOI: <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2019.93708>
7. Alcaine Villarroya MaJ, Barrenechea Iparraguirre E, Casals E, González Rodríguez C, Martín Navas I, Macher Manzano H, *et al*. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. *Rev Lab Clin*. 2019;12(3):e9-e24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.06.001>

8. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pre-eclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4246. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>
9. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E; PHOENIX Study Group. Planned early delivery or expectant management for late preterm Pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1181-90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31963-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31963-4)
10. Hoodbhoy Z, Hasan BS, Mohammed N, Chowdhury D. Impact of pre-eclampsia on the cardiovascular health of the offspring: a cohort study protocol. *BMJ Open.* 2018;8(9):e024331. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024331>
11. Okwudire EG, Atalabi OM, Ezenwugo UM. The use of uterine artery doppler indices for prediction of pre-eclampsia in Port-Harcourt, Nigeria. *Niger Postgrad Med J.* 2019;26(4):223-9. DOI: https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_54_19
12. Hassan HE, Azzam H, Othman M, Hassan M, Selim T. Soluble E-selectin, platelet count and mean platelet volume as biomarkers for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.04.008>
13. Reddy SG, Rajendra Prasad CSB. Significance of platelet indices as severity marker in nonthrombocytopenic Pre-eclampsia cases. *J Lab Physicians.* 2019;11(3):186-91. DOI: https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_161_18
14. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE. guidance. *BMJ.* 2019;366:l5119. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5119>
15. Adekanmi AJ, Roberts A, Akinmoladun JA, Adeyinka AO. Uterine and umbilical artery doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes. *Niger Postgrad Med J.* 2019;(2):106-12. DOI: https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_161_18
16. Duhig KE, Seed PT, Myers JE, Bahl R, Bambridge G, Barnfield S, *et al.* Placental growth factor testing for suspected pre-eclampsia: a cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2019; 126(11):1390-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15855>
17. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, *et al.* Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of Pre-eclampsia. *Nat Genet.* 2017;49(8):1255-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3895>
18. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, *et al.* Randomized Interventional Study on Prediction of Eclampsia in Women with

- Suspected Pre-eclampsia: INSPIRE. Hypertension. 2019;74(4):983-90. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739>
19. Bian X, Biswas A, Huang X, Lee KJ, Li TK, Masuyama H, *et al.* Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PLGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women with Suspected Pre-eclampsia. Hypertension. 2019;74(1):164-72. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760>
20. PLGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PLGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PLGF ratio, DELFIA Xpress PLGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PLGF plus Kryptor PE ratio). | Guidance | NICE. [Internet] [acceso 09/12/2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23/chapter/1-Recommendations>
21. Yu F, Bai Q, Zhang S, Jiang Y. Predictive value of soluble fms-like tyrosine kinase-1 against placental growth factor for Pre-eclampsia in a Chinese pregnant women population. J Clin Lab Anal. 2019;33(5):e22861. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22861>
22. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, *et al.* PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2019;393(10183):1807-18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33212-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33212-4)
23. Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalan M. Pre-eclampsia: A close look at renal dysfunction. Biomed Pharmacother. 2019;109:408-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.082>
24. Leonardo DP, Albuquerque DM, Lanaro C, Baptista LC, Cecatti JG, Surita FG, *et al.* Association of Nitric Oxide Synthase and Matrix Metalloprotease Single Nucleotide Polymorphisms with Pre-eclampsia and Its Complications. PLoS One. 2015;(8):e0136693. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136693>
25. Yu W, Gao W, Rong D, Wu Z, Khalil RA. Molecular determinants of microvascular dysfunction in hypertensive pregnancy and Pre-eclampsia. Microcirculation. 2018:e12508. DOI: <https://doi.org/10.1111/micc.12508>
26. Niu Z, Zhao X, Liu H, Quan J, Lin Y, Li J, *et al.* Impact of IL-22 and IL-22 receptor alpha 1 polymorphisms on Pre-eclampsia risk in Chinese Han women. J Cell Biochem. 2018;(6):4656-63. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.26640>
27. Vaught AJ, Braunstein EM, Jasem J, Yuan X, Makhlin I, Eloundou S, *et al.* Germline mutations in the alternative pathway of complement predispose to HELLP syndrome. JCI Insight. 2018;(6):pii: 99128. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99128>

28. Ahmed M, I Alqosaibi A, Mohamed MA, Soliman MG. Evaluation of Some Cytokines and Gene Expressions in Pre-eclampsia. *Pak J Biol Sci.* 2019;(3):148-53. DOI: <https://doi.org/10.3923/pjbs.2019.148.153>
29. Luo X, Li X. Long Non-Coding RNAs Serve as Diagnostic Biomarkers of Pre-eclampsia and Modulate Migration and Invasiveness of Trophoblast Cells. *Med Sci Monit.* 2018;24:84-91. DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.907808>
30. Elgari MM, Khabour OF, Alhag SM. Correlations between changes in hematological indices of mothers with Pre-eclampsia and umbilical cord blood of newborns. *ClinExp Hypertens.* 2019;41(1):58-61. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1441861>
31. Cheng D, Jiang S, Chen J, Li J, Ao L, Zhang Y. The Increased lncRNA MIR503HG in Pre-eclampsia Modulated Trophoblast Cell Proliferation, Invasion, and Migration via Regulating Matrix Metalloproteinases and NF- κ B Signaling. *Dis Markers.* 2019:4976845. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4976845>
32. Xu J, Xia Y, Zhang H, Guo H, Feng K, Zhang C. Overexpression of long non-coding RNA H19 promotes invasion and autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathways in trophoblast cells. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:691-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.134>
33. Xu Y, Lian Y, Zhang Y, Huang S, Zuo Q, Yang N, Chen Y, Wu D, Sun L. The long non-coding RNA PVT1 represses ANGPTL4 transcription through binding with EZH2 in trophoblast cell. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):1272-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13405>
34. Li JL, Li R, Gao Y, Guo WC, Shi PX, Li M. LncRNA CCAT1 promotes the progression of Pre-eclampsia by regulating CDK4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(5):1216-23. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14461
35. Abo-Elmatty DM, Mehanna ET. MIR146A rs2910164 (G/C) Polymorphism is Associated with Incidence of Pre-eclampsia in Gestational Diabetes Patients. *Biochem Genet.* 2019;57(2):222-33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10528-018-9886-1>
36. Pengjie Z, Xionghui C, Yueming Z, Ting X, Na L, Jianying T, *et al.* LncRNA uc003fir promotes CCL5 expression and negatively affects proliferation and migration of trophoblast cells in Pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:90-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.449>
37. Moradi MT, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A. New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of Pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(1):41-51. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1573252>
38. Harati-Sadegh M, Kohan L, Teimoori B, Salimi S. The long non-coding RNA H19 rs217727 polymorphism is associated with PE susceptibility. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5473-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.26708>

39. Timokhina EV, Strizhakov AN, Ignatko IV, Belousova VS, Ibragimova SM. Genetic Aspects of Pre-eclampsia: The Role of Polymorphisms in the Genes of the Renin-Angiotensin System. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(2):181-6. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0006297919020093>
40. Vilchez G, Lagos M, Kumar K, Argoti P. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Jun;43(6):982-90. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13312>
41. Kim MA, Han GH, Kwon JY, Kim YH. Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(1):e12973. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12973>
42. Thalor N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Ahuja R. A correlation between platelet indices and Pre-eclampsia. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(2):129-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.08.008>
43. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(1):16-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12701>
44. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for Pre-eclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(9):1412-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1410701>
45. Sitotaw C, Asrie F, Melku M. Evaluation of platelet and white cell parameters among pregnant women with pre-eclampsia in Gondar, Northwest Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:242-247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.006>
46. Sitotaw C, Varma R. Role of Platelet Distribution Width (PDW) and Plateletcrit in the Assessment of Nonthrombocytopenic Pre-eclampsia and Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(4):289-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1036-x>
47. Singh A, Varma R. Role of Platelet Distribution Width (PDW) and Plateletcrit in the Assessment of Nonthrombocytopenic Pre-eclampsia and Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(4):289-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13224-017-1036>
48. Tesfay F, Negash M, Alemu J, Yahya M, Teklu G, Yibrah M, *et al*. Role of platelet parameters in early detection and prediction of severity of Pre-eclampsia: A comparative cross-sectional study at Ayder comprehensive specialized and Mekelle general hospitals, Mekelle, Tigray, Ethiopia. *PLoS One*. 2019 21;14(11):e0225536. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225536>

49. Çintesun E, Incesu Çintesun FN, Ezveci H, Akyürek F, Çelik Ç. Systemic inflammatory response markers in Pre-eclampsia. J Lab Physicians. 2018;10(3):316-9. DOI: https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_144_17
50. Doğan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, İdil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Pre-eclampsia? Hypertens Pregnancy. 2015;34(4):434-42.

Conflicto de intereses

El autor no declara ningún conflicto de intereses en la elaboración de este artículo