

Exploración de las asociaciones entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y citometría hemática en mujeres con preeclampsia

María José Rueda Medécigo,¹ Rosselin Gabriela Ceballos Juárez,² Elias Yojairi Pichardo Carmona,² José Javier Reyes Lagos^{2,*}

Resumen

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (vfc) es una herramienta que ha permitido evaluar la actividad autonómica en el embarazo, específicamente la preeclampsia podría involucrar posibles desajustes autonómicos en la mujer embarazada. A la fecha, no hay estudios en donde se hayan explorado las asociaciones entre parámetros de la vfc con medidas de citometría hemática en dicha patología. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue explorar las correlaciones entre la vfc y valores de citometría hemática en grupos de mujeres con preeclampsia con diferentes criterios de severidad y normotensas. Se realizó un estudio comparativo, de corte transversal y correlacional en el que se estudiaron tres grupos de participantes: gestantes normotensas o Control (n=11), preeclampsia sin criterios de severidad (pSCS, n=11) y preeclampsia con criterios de severidad (pCCS, n=11). Nuestros resultados mostraron que el grupo de pSCS exhibió una correlación positiva moderada ($r=0.52$, $p<0.05$) entre el volumen plaquetario medio (vpm) con la actividad parasimpática cardíaca. De igual manera, el grupo Control mostró una correlación positiva fuerte ($r=0.82$, $p<0.01$) entre el vpm y la variabilidad cardíaca total. La presencia o ausencia de asociaciones entre la vfc y valores de citometría hemática podrían estar vinculados con cambios cardiovasculares durante la preeclampsia.

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia; actividad autonómica cardíaca; hematología; volumen plaquetario medio, embarazo.

Exploring the associations between heart rate variability and blood cytometry in women with preeclampsia

Recibido: 1 de abril de 2022

Aceptado: 7 de abril de 2022

Abstract

Heart rate variability (HRV) is a tool that has made it possible to evaluate autonomic activity in pregnancy; specifically, preeclampsia could involve possible autonomic imbalances in pregnant women. No studies have explored the associations between HRV parameters and blood cytometry measurements in this pathology. Therefore, this study explores the correlations between HRV and blood cytometry values in women with severe and mild features of preeclampsia and control. A comparative, cross-sectional, and correlational study was carried out in which three groups of participants were studied: normotensive pregnant women or Control (n=11), preeclampsia without severe features (pSCS, n=11), and preeclampsia with severe features (pCCS, n=11). Our results showed that the pSCS group exhibited a moderate positive correlation ($r=0.52$, $p<0.05$) between Mean Platelet Volume (MPV) and cardiac parasympathetic activity. Similarly, the Control group showed a strong positive correlation ($r=0.82$, $p<0.01$) between MPV and total heart rate variability. The presence or absence of associations between HRV and blood cytometry values could be linked to cardiovascular changes during preeclampsia.

KEY WORDS

Preeclampsia; cardiac autonomic activity; hematology; mpv; pregnancy.

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. ² Universidad Autónoma del Estado de México, México.

*Autor para correspondencia: jjreyesl@uaemex.mx

Introducción

Actualmente de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia es la primera causa de muerte materna, fetal y perinatal en México.¹ Es considerada un síndrome complejo y multifactorial caracterizado por desregulación placentaria de oxígeno, invasión trofoblástica anormal, sobreexpresión de factores anti-angiogénicos y disfunción en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA).²

A pesar de que la fisiopatología de la preeclampsia permanece en estudio, se sabe que progresa en 2 etapas.³ La primera llamada “placentación pobre” se caracteriza por invasión trofoblástica anormal, causada por citocinas, que ocasiona una remodelación incompleta de las arterias espirales, promoviendo un estado de hipoperfusión uteroplacentaria.⁴ Dicha hipoperfusión, estimula la producción y circulación de factores bioactivos, que causan un desbalance con los factores proangiogénicos de crecimiento endotelial vascular.⁵ La segunda etapa se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica.⁴ Algunos estudios clínicos han demostrado que la preeclampsia es un desorden multisistémico basado en una cascada de eventos inmunopatológicos originados en la placenta.^{4,6,7} Éste desbalance inmune inducido por la preeclampsia promueve un estado proinflamatorio crónico durante el embarazo.⁸

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) describe las variaciones entre los latidos consecutivos del corazón.⁹ Sus mecanismos regulatorios se originan en el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y en el Sistema Nervioso Parasimpático (SNP), los cuales pueden ser utilizados como una medida cuantitativa del SNA.¹⁰ Algunos parámetros de la VFC como la desviación estándar de los intervalos R-R (SD), el porcentaje de intervalos RR sucesivos normales > 50 ms (pNN50) y la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias sucesivas de los intervalos RR (RMSSD) están asociados como indicadores de la mortalidad cardíaca en patologías cardiovasculares caracterizadas por un desbalance del RNA.⁹ Además, varios estudios han demostrado que la disminución de la VFC es un buen indicador como técnica médica no invasiva del SNA y del estado cardiovascular.^{9,11,12} De manera interesante, se ha explorado el uso de la VFC a través de diversos métodos, autores han concluido que es posible obtener información del SNA del binomio madre-hijo en mujeres embarazadas a través de la VFC.^{11,12}

Existe nula información sobre las asociaciones entre la VFC y valores de citometría hemática en la preeclampsia. Únicamente un estudio realizado por Al-Shafei y Cols., en el 2020 demostró que existe una asociación positiva entre el volumen plaquetario medio (VPM) con la actividad simpática cardíaca, y una asociación negativa con la actividad parasimpática cardíaca en mujeres embarazadas.¹³ El objetivo del presente estudio es explorar las asociaciones entre parámetros clásicos de la VFC influenciadas por la condición neuroinflamatoria de la preeclampsia y valores de parámetros hematológicos en embarazadas normotensas y con preeclampsia.

Metodología

Se realizó un estudio comparativo, de corte transversal y correlacional en el que se invitó a personas atendidas en el Hospital Materno-Perinatal “Mónica Pretelini Saenz” localizado en Toluca, Estado de México. Fueron mujeres con embarazos a término (37 a 41 semanas de gestación) con un rango de edad de 18 a 37 años, normotensas y con diagnóstico clínico de preeclampsia. Se recolectaron datos de la historia clínica y laboratorios. Las participantes se clasificaron en tres grupos: Control (embarazadas normotensas, n=11); grupo de preeclampsia sin criterios de severidad (PSCS, n=11); y preeclampsia con criterios de severidad (PCCS, n=11). La severidad de la preeclampsia se clasificó sin criterios cuando las cifras de tensión arterial eran mayor o igual a 140/90 mm/Hg y la presencia de proteinuria (relación proteína urinaria-creatinina o UPCR >0.28). Y con criterios de severidad cuando aunado a los indicadores anteriores, se presentaba cefalea, trombocitopenia, visión borrosa, vómito, papiledema, hipersensibilidad hepática, Síndrome HELLP o algunas enzimas hepáticas elevadas (ALT o AST).¹⁴ Todas las participantes firmaron carta de consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno-Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” (no. de registro 2021-03-719).

Se llevó a cabo un estudio de electrocardiografía abdominal en posición semi-fowler usando un dispositivo portátil (Mobi, Sistema TMSi, Países Bajos) con electrodos bipolares y con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz durante 5 minutos. Los valores cuantitativos de la citometría hemática que se tomaron en cuenta para correlacionarlos con cada uno de los tres grupos de mujeres gestantes fueron leucocitos, eritrocitos, hemoglobina, plaquetas, VPM y linfocitos. Además, los criterios de exclusión para todos los grupos fueron la presencia de diabetes mellitus, hipertensión crónica o gestacional, enfermedades renales, autoinmunes o cardiovasculares.

Los parámetros SD, RMSSD y pNN50 de la VFC y la R-R promedio (RR) fueron obtenidos a través del programa *Matlab*. Se realizaron pruebas de correlaciones simples de Spearman entre los parámetros de la VFC y de citometría hemática. De manera complementaria, se realizó una prueba ANOVA de una vía para evaluar cambios en el número de eritrocitos en el caso de que los datos cumplieran con normalidad (test de Shapiro-Wilk); de lo contrario, se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis. Subsecuentemente, se aplicó una prueba no corregida de Fisher para determinar diferencias estadísticas entre los grupos. Se consideró una correlación y diferencias significativas cuando $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó en GraphPad Prism versión 8 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

Resultados

Parámetros de la variabilidad cardíaca relacionados con la citometría hemática.

En la tabla 1, se describen las correlaciones entre los parámetros hematológicos y los parámetros de la VFC. De acuerdo con el VPM, el grupo de mujeres sanas se caracterizó por una fuerte correlación positiva respecto al SD ($r = 0.829$, $p = 0.001$) (Figura 1). De igual manera, hubo una correlación positiva moderada en los grupos de PSCS con la RMSSD y el pNN50 ($r = 0.542$, $p = 0.044$ y $r = 0.556$, $p = 0.039$ respectivamente).

Se encontró una correlación negativa moderada entre los leucocitos y la RMSSD en el grupo Control ($r = -0.554$, $p = 0.040$) (Tabla 1). Los valores de las plaquetas mostraron una moderada correlación negativa con SD en el grupo control ($r = -0.674$, $p = 0.013$) (Figura 2). Los valores de las plaquetas mostraron una moderada correlación negativa con la señal SD en el grupo Control ($r = -0.674$, $p = 0.013$) (Figura 2).

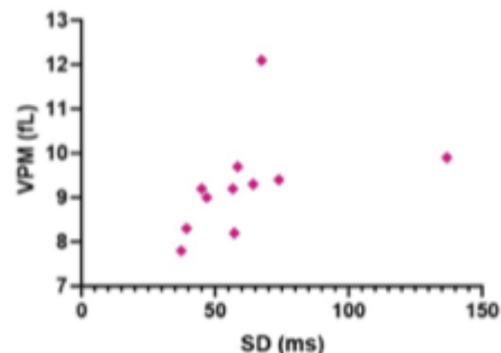
No se hallaron significancias estadísticas ($p < 0.05$) en las correlaciones de los valores de eritrocitos, hemoglobina y linfocitos respecto a los grupos de estudio.

Análisis complementario de cantidad eritrocitaria

En la Figura 3 se muestra un análisis complementario sobre los parámetros eritrocitarios de los grupos de estudio. Se observó que el grupo Control tuvo una cantidad de eritrocitos significativamente mayor en comparación con los grupos de preeclampsia (Control: $4.69 \pm 0.258 \times 10^6/\text{mm}^3$ vs PSCS: $4.31 \pm 0.287 \times 10^6/\text{mm}^3$ y PCCS: $4.14 \pm 0.469 \times 10^6/\text{mm}^3$).

Figura 1

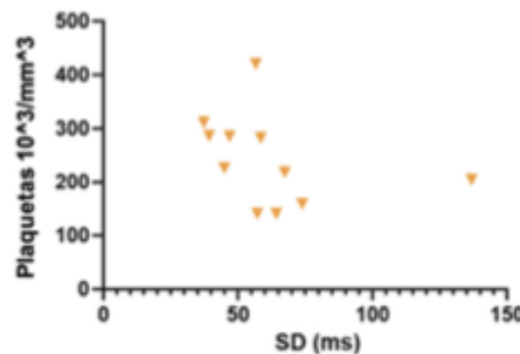
Gráfico de dispersión de la desviación estándar del intervalo RR normal (SD) y el volumen plaquetario medio (VPM) en el grupo Control.



VPM: volumen plaquetario medio expresado en femtolitros (fL) y SD expresado en milisegundos (ms). Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

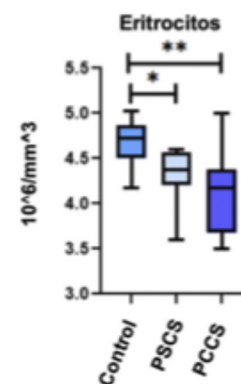
Gráfico de dispersión de la desviación estándar del intervalo RR normal (SD) y plaquetas del grupo control.



Cantidad de plaquetas expresado en $10^3/\text{mm}^3$ y SD expresado en milisegundos (ms). Fuente: Elaboración propia.

Figura 3

Comparación del volumen eritrocitario respecto a los grupos de estudio.



* $p < 0.05$ entre Control vs. PSCS; ** $p < 0.01$ entre Control vs PCCS por medio de un análisis no corregido de Dunn's. PSCS: Preeclampsia sin Criterios de Severidad. PCCS: Preeclampsia con Criterios de Severidad. Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Nuestros resultados mostraron que la asociación más significativa fue en el grupo Control, ésta se caracterizó por una correlación positiva fuerte entre el VPM y SD, de manera interesante esta correlación no se presenta en los grupos de preeclampsia. El efecto del SD expresa predominantemente la variabilidad cardíaca total,¹⁵ sin embargo, un estudio previo sugiere que el SD se correlaciona con la actividad simpática cardíaca (medida a través de las bajas frecuencias) y que el RMSSD se correlaciona con la actividad parasimpática (medida por las altas frecuencias) durante el sueño en los hombres.¹⁶ A su vez, una catecolamina que ha sido estrechamente relacionada como indicador de la función simpática es la epinefrina arterial.¹⁶ Específicamente, el aumento en la concentración de ésta puede cambiar la forma y tamaño de las plaquetas a través de la activación de los receptores adrenérgicos.^{17,18} Durante el embarazo fisiológico se observa una disminución de la capacidad de respuesta vascular mediada por la síntesis de prostaglandinas endoteliales, ocasionando, una respuesta hipertensora no aguda. Las endotelinas son potentes vasoconstrictores; los niveles plasmáticos de endotelina 1 (ET-1) están elevados en las pacientes embarazadas normotensas.¹⁹ Por lo anterior, se permite comprender que en el embarazo fisiológico podría existir una respuesta hipertensora no aguda, expresada por un aumento del tono simpático.¹³ La epinefrina se encuentra aumentada de un modo directamente proporcional a la función simpática, al ser esta catecolamina la principal indicadora del SNS.¹⁶

Por otro lado, hubo una correlación negativa moderada entre el SD y las plaquetas en el grupo de mujeres sanas. En el embarazo fisiológico, las plaquetas están aumentadas porque no existe fuga endotelial, no son enzimáticamente más activas y no se provoca su destrucción a nivel esplénico.²

En el grupo de PSCS hubo una correlación positiva moderada de VPM con respecto al RMSSD y al pNN50. Ambos marcadores mencionados anteriormente son marcadores de la actividad parasimpática, la cual se encuentra disminuida en la preeclampsia.^{20,21} Se ha sugerido que podría existir una desregulación en la vía colinérgica antiinflamatoria de la madre por hipoestimulación del sistema parasimpático.⁶ Yang et. al. reportaron que la reducción de la actividad del nervio vago provoca una desregulación debido a menor cantidad de acetilcolina, que sirve como neuromodulador en el SNC, resultando en un estado proinflamatorio (niveles de factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina 6 [IL-6], y otras citocinas proinflamatorias).²¹ Dicha elevación de citocinas proinflamatorias conduce a la producción de plaquetas más grandes, reactivas, con mayores niveles de tromboxano A2 (TxA2) y que expresan más receptores de glucoproteína IIb/IIIa.²¹ El TxA2 participa en la activación plaquetaria para favorecer su agregación;^{22,23} además favorece la contracción de las células del músculo liso vascular contribuyendo al cronotropismo cardíaco.^{8,23} En resumen, el VPM aumentado refleja mayor activación y agregación plaquetaria, de hecho, es considerado como un factor independiente de riesgo coronario.²⁴⁻²⁶ Se ha notado que el SNA está ampliamente involucrado en la regulación del reflejo inflamatorio a través de la vía colinérgica antiinflamatoria por medio del nervio vago y la acetilcolina.²⁷

Finalmente se determinó que el valor de los eritrocitos disminuye en proporción directa con el grado de severidad de la preeclampsia.^{22,28} Cuando el endotelio es afectado se crea un estado proinflamatorio y procoagulante;²⁹ que favorece fuga endotelial, responsable de parte de la pérdida de eritrocitos.^{4,5} El

Tabla 1

Comparación de valores p y r de componentes de la citología hemática y señales RMSSD, pNN50 y SD.

Índex	Leucocitos 10 ³ /mm ³	Eritrocitos 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dL	Plaquetas 10 ³ /mm ³	VPM fL	Linfocitos %
RR						
Control	r= 0.154	r= 0.245	r= -0.186	r= 0.223	r= -0.072	r= -0.263
	p=0.326	p=0.234	p=0.290	p=0.253	p=0.416	p=0.217
PSCS	r= -0.104	r= 0.135	r= -0.164	r= 0.627	r= -0.41	r= 0.004
	p=0.380	p=0.143	p=0.313	p=0.022	p=0.102	p=0.349
PCCS	r= 0.128	r= 0.139	r= 0.186	r= 0.181	r= -0.030	r= -0.139
	p=0.352	p=0.353	p=0.290	p=0.297	p=0.473	p=0.353
RMSSD						
Control	r= -0.554	r= 0.109	r= -0.022	r= -0.350	r= 0.268	r= -0.118
	p=0.040	p=0.377	p=0.475	p=0.144	p=0.210	p=0.367
PSCS	r= 0.186	r= 0.100	r= 0.341	r= -0.154	r= 0.542	r= -0.150
	p=0.290	p=0.384	p=0.150	p=0.332	p=0.044	p=0.329
PCCS	r= -0.280	r= -0.280	r= -0.078	r= -0.127	r= -0.254	r= 0.054
	p=0.200	p=0.200	p=0.419	p=0.353	p=0.225	p=0.445
pNN50						
Control	r= -0.490	r= 0.027	r= 0.068	r= -0.373	r= 0.164	r= -0.218
	p=0.064	p=0.473	p=0.422	p=0.127	p=0.313	p=0.260
PSCS	r= 0.303	r= 0.073	r= 0.372	r= -0.183	r= 0.556	r= -0.128
	p=0.180	p=0.415	p=0.128	p=0.295	p=0.039	p=0.352
PCCS	r= -0.171	r= -0.171	r= -0.165	r= -0.121	r= -0.488	r= -0.067
	p=0.304	p=0.304	p=0.326	p=0.359	p=0.064	p=0.431
SD						
Control	r= -0.300	r= -0.409	r= -0.095	r= -0.674	r= 0.829	r= 0.227
	p=0.185	p=0.107	p=0.390	p=0.013	p=0.001	p=0.251
PSCS	r= -0.291	r= 0.182	r= 0.063	r= 0.118	r= 0.241	r= -0.396
	p=0.190	p=0.294	p=0.427	p=0.367	p=0.235	p=0.113
PCCS	r= 0.280	r= -0.105	r= -0.333	r= -0.273	r= -0.454	r= 0.345
	p=0.200	p=0.379	p=0.174	p=0.206	p=0.081	p=0.165

VPM: volumen plaquetario medio; Hb: Hemoglobina; PSCS: Preeclampsia sin criterios de severidad; PCCS: Preeclampsia con criterios de severidad.

RR: Señal R-R (valor promedio señal de intervalos R-R).

RMSSD: *Root Mean Square of the Successive Differences* (raíz cuadrada del valor medio de las sumas de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR).

pNN50: Porcentaje del total de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 milisegundos entre sí).

SD: *standard deviation of RR interval* (desviación estándar del intervalo RR)

Fuente: elaboración propia.

daño endotelial ocasiona acumulación de trombos de fibrina y plaquetas que ocluyen el calibre de la microvasculatura produciendo la fragmentación extracorpúscular de los eritrocitos (hemólisis intravascular microangiopática) y/o deformación (esquistocitos) a su paso por estos pequeños vasos no permeables.³⁰

Conclusiones

Se encontraron correlaciones positivas respecto al volumen plaquetario medio (VPM) y la actividad parasimpática cardíaca (medida por $RMSSD$ y $pNN50$) en el grupo de preeclampsia sin criterios de severidad, de igual manera, se encontró una correlación positiva fuerte entre el VPM y la variabilidad cardíaca total (medida por SD), la cual podría estar vinculada con la actividad simpática. De manera interesante, la pérdida de correlaciones entre VPM y actividad simpática en el embarazo fisiológico podría estar vinculada a la manifestación de preeclampsia.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a los participantes de este estudio y al personal del Hospital Mónica Pretelini. Adicionalmente, agradecemos especialmente tanto al Dr. Carlos Arturo Paniagua Coahuila, jefe del área de tococirugía como al Dr. Arturo Harold Von Johann Juárez Díaz, jefe del área de urgencias del Hospital Mónica Pretelini.

Financiamiento

Rosselin Gabriela Ceballos-Juárez contó con el apoyo del Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECYT, Folio No. EESP2021-0004). Y J. Javier Reyes-Lagos agradece a la Secretaría de Educación Pública de México (SEP) por brindar su apoyo financiero (Número de proyecto: 511-6/2020-7841).

Referencias

1. Guzmán Aguilar, Fernando. Preeclampsia, primera causa de muerte materna. Gaceta UNAM. 25 Marzo 2018. Disponible en: <https://www.gaceta.unam.mx/preeclampsia-primera-causa-de-muerte-materna/>
2. Pennington, K.A., Schlitt, J.M., Jackson, D.L., Schulz, L.C., Schust, D.J. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease [Internet]. Dis Model Mech. 2012 Enero;5 (1): 9-18. Consultado el 24 de Marzo del 2022. DOI: 10.1242/dmm.008516.
3. Redman, C.W., Sargent, I.L. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005 Junio 10; 308 (5728): 1592-4. Consultado el 27 de Marzo del 2022.
4. Tello Piña, A. Nivel de ingesta de calcio y preeclampsia en gestantes atendidas en centros de salud de la microrred microrred Víctor Larco, 2020 (Tesis para obtener el título profesional de Licenciado en Nutrición). Perú: Díaz Ortega, Jorge Luis; 2020.
5. Gathiram, P, Moodley, J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. Cardiovascular Journal of Africa. 2016 Mar; 27 (2): 71-78. Consultado el 27 de Marzo de 2022.
6. Geldenhuys, J., Rossouw, T.M., Lombaard, H.A., Ehlers, M.M., Kock, M.M. Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of preeclampsia. Frontiers in Immunology. 2018 Jul 20; 9 (JUL): 1659.
7. Sargent I.L., Borzychowski A.M., Redman W.G. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview. Reprod Biomed Online. 2006; 13 (5): 680-6. Consultado el 27 de Marzo del 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169180/>
8. Gómez Carbajal, L.M. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. UpToDate. 2014; 60 (4).
9. Veloza, L., Jiménez, C., Quiñones, D., Polanía, F., Pachón-Valero, L.C., Rodríguez-Triviño, C.Y. Variabilidad de la frecuencia cardíaca como factor predictor de las

- enfermedades cardiovasculares. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2019 Jul 1; 26 (4): 205–10.
10. Costa-Gómez, Teresa Silva. Sistema Nervioso Autónomo (Hospital Mar-Esperanza-Barcelona).
11. Pérez Lazo de la Vega, M., Almirall Hernández, P.J., Pérez Barreda, A. La variabilidad de la frecuencia cardíaca, un incuestionable indicador de la unidad bipsicosocial. *Investigaciones Medicoquirúrgicas*. 2015; 7 (2): 292-312.
12. Ariola Zorrilla, H.G., Reyna Carranza, M.A. Evaluación de riesgo de muerte súbita cardíaca mediante un sistema neurodifuso. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. 2009; 30 (1): 25-32.
13. Al-Shafei, A.I., Musa, S.M., Rayis, D.A., Lutfi, M.F., El-Gendy, O.A., Adam, I. Heart rate variability and hematological parameters in pregnant women. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020 Jun 1; 34 (6): e23250.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS; 2017.
15. Rodas, G., Pedret Carballido, C., Ramos, J., Capdevila, L., Activa, M. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos. *Archivos de Medicina del Deporte*. 2008; 25 (123): 41-47.
16. Smyth, Susan. Whiteheart, Sidney., Italino, J.E., Bray, Paul, Coller, Barry. Platelet Morphology, Biochemistry, and Function: Williams Hematology Hemostasis and Thrombosis. 10 Edición. Estados Unidos: McGraw Hill; 2021
17. Leibowitz, A., Schiffrin, E.L. Immune Mechanisms in Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2011;13(6):465–72. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-011-0224-9>
18. Asencio Ruíz, Javier. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Una manera de medir el estrés y la mejoría de nuestros pacientes (Parte II), *FisioCampus* [Internet]. Consultado el 18 de Marzo del 2022.
19. Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom S.L., Spong C.Y., Dashe J.S., Hoffman B.L., et al. *Williams Obstetricia*. 25° Edición. México: Serrano Hans; 2018. pp. 710-754
20. Chaswal, M., Kapoor, R., Batra, A., Sabita, V., Yadav, B.S. Heart rate variability and cardiovascular reflex tests for assessment of autonomic functions in preeclampsia. *International Journal of Hypertension*. 2018; 8163824. DOI: 10.1155/2018/8163824
21. López Farré, A., Macaya, C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2013; 13(B): 2-7.
22. Dehghani, M.R., Taghipour-Sani, L., Rezaei, Y., Rostami, R. Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. *Indian Heart J* [Internet]. 2014; 622–8.
23. Martin, J.F., Trowbridge, E.A., Salmon, G., Plumb, J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis Research* [Internet]. 1983; 32 (5): 443–60.
24. Park, Y., Schoene, N., Harris, W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* [Internet]. 2002; 301–6.
25. Martin, J.F., Bath, P.M.W., Burr, M.L. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* [Internet]. 1991; 338 (8780): 1409–11.
26. Burr, M.L., Holliday, R.M., Fehily, A.M., Whitehead, P.J. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J* [Internet]. 1992; 13 (2): 166–70.
27. Hernández, María Eugenia., Becerril, Luis Enrique., Alvarez, Lizeth., Pavón-Romero Lenin. Vías de neuroinmunomodulación: Segunda parte. *Salud Mental* [Internet]. 2008; 31 (1)
28. Oian, P., Kjelsen, S., Eide, I., Maltau, J.M. Increased arterial catecholamines in pre-eclampsia. 1986; 65 (6): 613-7. DOI: 10.3109/00016348609158398
29. Kawashima, S., Yokoyama, M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2004; 24 (6): 998–1005.
30. Briones-Garduño, J.C., Herrera-Villalobos, J.E., Vázquez-de Anda, G.F., Rodríguez-Roldán, M. Pardo-Morales, R.V. González-Vargas, A. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome? *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2003; 71 (6): 455-459.