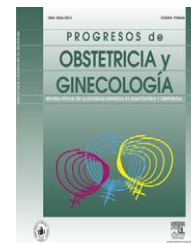




## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

### Micropartículas plaquetarias en preeclampsia y eclampsia

Eduardo Reyna-Villasmil\*, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil,  
Duly Torres-Cepeda, Elvia Peña-Paredes, Joel Santos-Bolívar y  
Juan Perozo-Romero

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 9 de enero de 2009; aceptado el 2 de junio de 2010  
Accesible en línea el 10 de noviembre de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Micropartículas  
plaquetarias;  
Preeclampsia;  
Eclampsia

#### Resumen

**Objetivo:** Comparar los valores de micropartículas plaquetarias en eclámpsicas, preeclámpsicas y embarazadas normotensas.

**Material y método:** Se seleccionaron pacientes que asistieron al Hospital Central “Dr. Urquinaona” (Maracaibo, Venezuela). Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas. Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico para la determinación de micropartículas plaquetarias.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre el grupo los grupos B y C comparado con los controles ( $p < 0,05$ ). Los valores más altos de micropartículas plaquetarias se observaron en el grupo de pacientes eclámpsicas junto con las preeclámpsicas severas. Se encontraron valores más bajos en las preeclámpsicas leves. Los grupos en estudio presentaron valores de micropartículas plaquetarias significativamente superiores que los controles ( $p < 0,05$ ). Al realizar el análisis de regresión lineal, se encontró que los factores que afectaban significativamente la concentración plasmática de micropartículas plaquetarias fueron: proteinuria en 24 horas, transaminasas, ácido úrico y recuento de plaquetas ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los hallazgos de esta investigación y en este grupo de pacientes demuestran que las pacientes eclámpsicas y preeclámpsicas presentan valores de micropartículas plaquetarias más altos que las embarazadas normotensas.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

**KEYWORDS**

Platelet microparticles;  
Preeclampsia;  
Eclampsia

**Platelet microparticles in preeclampsia and eclampsia****Abstract**

**Objective:** To compare platelet microparticle values in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women.

**Material and methods:** Patients attending the Dr. Urquinaona Central Hospital in Maracaibo, Venezuela, were selected. Thirty patients with mild preeclampsia (group A), 30 with severe preeclampsia (group B) and 30 with eclampsia (group C) were included. Thirty-five healthy women with a similar age and body mass index to those in the study groups were selected as controls (group D). Only nuliparous patients were included. Blood samples were collected before delivery from all patients and immediately after diagnosis for platelet microparticle determination in the study groups.

**Results:** Statistically significant differences were found in gestational age between groups B and C compared with the control group ( $P < .05$ ). Higher platelet microparticle values were found in eclamptic patients and severe preeclamptic patients. Lower values were found in mild preeclamptic patients. Significantly higher platelet microparticle values were found in the study groups than in controls ( $P < .05$ ). When linear regression was performed, the factors significantly affecting platelet microparticle values were 24-hour proteinuria, transaminase and uric acid levels and platelet count ( $P < .05$ ).

**Conclusions:** Our findings indicate that platelet microparticle values are higher in eclamptic and preeclamptic women than in normotensive pregnant women.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La patogénesis de la preeclampsia es compleja y en ella interactúan numerosos factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Se ha sugerido que la preeclampsia es una enfermedad de dos etapas<sup>1</sup>. La primera etapa es asintomática, caracterizada por el desarrollo placentario anormal durante el primer trimestre, produciendo insuficiencia placentaria y liberación de una cantidad excesiva de materiales placentarios a la circulación materna. Esto lleva a la aparición de una segunda etapa sintomática, en la cual la embarazada desarrolla la hipertensión característica, alteraciones renales y proteinuria<sup>2,3</sup>.

Sobre la base de las observaciones de que la única cura definitiva de la preeclampsia es la extracción de la placenta, es razonable admitir que esta última desempeña un papel central en la patogénesis de la enfermedad. El examen patológico de las placentas de las preeclámpsicas generalmente revela la presencia de infartos placentarios y estrechamiento esclerótico de las arterias y arteriolas, con disminución característica de la invasión endovascular del citotrofoblasto y remodelación inadecuada de las arterias espirales uterinas<sup>4,5</sup>. La constricción mecánica de las arterias uterinas produce hipertensión, proteinuria y, en algunas especies, endoteliosis glomerular, apoyando la teoría de la isquemia placentaria como origen de la preeclampsia<sup>6</sup>. Se piensa que las plaquetas tienen un papel crucial en la fisiopatología de la preeclampsia promoviendo la obstrucción y el daño vascular, lo cual conlleva a isquemia tisular y mayor daño. Las plaquetas activadas tienen el potencial de unirse a los neutrófilos y monocitos. El hallazgo de la interacción entre las plaquetas activadas con los monocitos activados induce modificaciones en la membrana celular para generar micropartículas que transportan factores tisulares<sup>7</sup>.

Las micropartículas plaquetarias (MPP) circulantes se producen a partir de la formación de vesículas de las membranas de las plaquetas<sup>8</sup>. Son las más abundantes en la circulación y representan aproximadamente el 70 - 90% de las micropartículas circulantes<sup>8,9</sup>. Son conocidas por poseer actividad procoagulante y están elevadas en estados tromboticos severos<sup>8,10</sup>. El origen fisiológico es desconocido, pero están elevadas en varias patologías severas caracterizadas por incremento de la activación plaquetaria como son la púrpura trombocitopénica idiopática, trombocitopenia inducida por heparina y lupus eritematoso sistémico<sup>8-10</sup>. Además, ejercen una variedad de efectos estimulantes sobre diferentes tipos de células incluyendo células endoteliales, leucocitos, neutrófilos, monocitos y otras plaquetas<sup>11-13</sup>.

Varios estudios han demostrado la presencia de valores elevados de micropartículas en preeclampsia<sup>14,15</sup>, pero hasta la fecha no se conoce ninguna investigación sobre los valores de las MPP en eclámpsicas.

El objetivo de la investigación fue comparar los valores de micropartículas plaquetarias en pacientes con preeclampsia, eclampsia y embarazadas normotensas controles.

**Materiales y método**

Este estudio de casos y controles se realizó en el servicio de Obstetricia del Hospital Central Dr. Urquinaona en Maracaibo, Venezuela. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes. Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más confirmada por 6 o más horas de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1 o 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia severa se definió como presión arterial diastólica por encima de 110 mm Hg o presión arterial sistólica de 160 mm Hg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o por lo menos 3 g en una muestra de orina de 24 horas, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 mL/24 horas), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de  $150.000 \times \text{mm}^3$ ) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus y embarazo múltiple.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico y se colocaron en tubos de vidrio con citrato de sodio. El plasma pobre en plaquetas se separó de la sangre completa en la hora siguiente a la toma mediante centrifugación a 1.500 g durante 10 minutos. Para la determinación de las MPP, 50 microlitros de plasma pobre en plaquetas se incubaron con 4 microlitros de CD41 marcado con isotiocianato de fluoresceína y posteriormente fijado con paraformaldehído durante 1 hora. Después de fijadas, las MPP fueron diluidas en 2 ml de solución salina buffer de citrato-fosfato y posteriormente medidas con citometría de flujo.

Los datos se presentan como valores promedios  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba de ANOVA con post-prueba de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y los valores de MPP entre los grupos, tomando como controles a las normotensas sanas (grupo D). Los coeficientes de correlación entre los valores de MPP y los parámetros de laboratorio se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se evaluaron los coeficientes de correlación usando el análisis de regresión lineal. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

Las características generales de las pacientes de los cuatro grupos se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna y el índice de masa corporal entre los controles y los grupos en estudio ( $p = \text{ns}$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los tres grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos, edad gestacional y los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica ( $p < 0,05$ ).

Las concentraciones de los parámetros de laboratorio en cada uno de los grupos se muestran en la [tabla 2](#). Los valores más altos de las MPP se observaron en el grupo eclámpicas ( $11.784 \pm 3.228 \times \mu\text{L}$ ) junto con las preeclámpicas severas ( $10.932 \pm 3.199 \times \mu\text{L}$ ). Se encontraron valores más bajos en las preeclámpicas leves ( $8.904 \pm 952 \times \mu\text{L}$ ). Los tres grupos de estudio presentaron valores de MPP significativamente más altos al compararlos con los controles sanos ( $6.807 \pm 512 \times \mu\text{L}$ ;  $p < 0,05$ ).

Las pacientes con preeclampsia severa presentaron las mayores concentraciones de hemoglobina de los 4 grupos estudiados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa comparada con los controles ( $p < 0,05$ ). Las preeclámpicas severas y las eclámpicas presentaron valores más altos de transaminasas, deshidrogenasa láctica y ácido úrico comparado con los controles ( $p < 0,05$ ; [tabla 2](#)). Los niveles promedio de plaquetas fueron significativamente menores en los 3 grupos de estudio comparado con los controles ( $p < 0,05$ ).

Al correlacionar las MPP con los diferentes parámetros de laboratorio, se observó una correlación positiva, moderada y significativa con proteinuria ( $r = 0,611$ ;  $p < 0,05$ ), alanina-transaminasa (ALT) ( $r = 0,575$ ); ácido úrico ( $r = 0,548$ ;  $p < 0,05$ ); deshidrogenasa láctica ( $r = 0,507$ ;  $p < 0,05$ ) y aspartato-transaminasa (AST) ( $r = 0,464$ ;  $p < 0,05$ ) y una correlación negativa, moderada y significativa con la concentración de plaquetas ( $r = -0,382$ ;  $p < 0,05$ ).

Al realizar el análisis de regresión lineal ([tabla 3](#)), no se encontró que algún factor que afectara significativamente la concentración de MPP.

## Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpicas y preeclámpicas tienen valores más altos de MPP en comparación con embarazadas normotensas

**Tabla 1** Características generales

	Grupo A Preeclámpicas leves (n = 30)	Grupo B Preeclámpicas severas (n = 30)	Grupo C Eclámpicas (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Edad materna, años	20,40 $\pm$ 2,23	20,17 $\pm$ 2,56	21,67 $\pm$ 3,24	21,37 $\pm$ 1,81
Edad gestacional, semanas	37,03 $\pm$ 1,78	34,17 $\pm$ 1,39 *	34,73 $\pm$ 1,98 *	37,67 $\pm$ 1,78
Índice de masa corporal, Kg/m *	27,93 $\pm$ 1,18	27,41 $\pm$ 1,22	27,17 $\pm$ 0,87	27,65 $\pm$ 0,82
Peso del recién nacido, Kilogramos	2,84 $\pm$ 0,29 *	2,31 $\pm$ 0,35 *	2,04 $\pm$ 0,30 *	3,25 $\pm$ 0,46
Presión arterial sistólica, mm Hg	136,01 $\pm$ 6,78 *	152,37 $\pm$ 7,77 *	142,30 $\pm$ 13,31 *	104,92 $\pm$ 6,59
Presión arterial diastólica, mm Hg	97,65 $\pm$ 5,06 *	110,34 $\pm$ 6,07 *	112,34 $\pm$ 6,97	73,95 $\pm$ 7,71

\*  $p < 0,05$  comparado con los controles.

Tabla 2 Parámetros de laboratorio

	Grupo A Preeclámpicas leves (n = 30)	Grupo B Preeclámpicas severas (n = 30)	Grupo C Eclámpicas (n = 30)	Grupo D Controles normotensas (n = 30)
Hemoglobina, g/dl	10,3 ± 1,0	11,9 ± 1,6 *	9,4 ± 0,9	10,1 ± 1,5
Plaquetas, x mm <sup>3</sup>	199.000 ± 29.914 *	149.000 ± 41.262 *	138.343 ± 28.945 *	252.000 ± 32.335
AST, UI/dl	31,3 ± 10,0	133,1 ± 46,3 *	170,7 ± 60,3 *	23,8 ± 5,1
ALT, UI/dl	20,8 ± 5,0	148,4 ± 46,9 *	137,9 ± 33,1 *	18,9 ± 0,4
LDH, UI/dl	614,8 ± 97,6	1169,3 ± 181,1 *	1733,8 ± 641,2 *	531,8 ± 64,0
Creatinina, mg/dl	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,6	1,0 ± 0,3 *	0,7 ± 0,2
Acido úrico, mg/dl	5,9 ± 1,1 *	7,1 ± 1,5 *	8,6 ± 0,9 *	3,6 ± 0,4
Proteinuria, gr en 24 horas	1,7 ± 0,6 *	4,6 ± 0,8 *	6,2 ± 1,1 *	0,2 ± 0,1
Micropartículas plaquetarias, x µL	8.904 ± 952 *	10.932 ± 3.199 *	11.784 ± 3.228 *	6.807 ± 512

\* p < 0,05 comparado con los controles.

sanas. También se demostró que los valores se correlacionan en forma positiva con las concentraciones de proteinuria, enzimas hepáticas y ácido úrico y en forma negativa con el número de plaquetas.

Se piensa que las plaquetas tienen un papel crucial en la fisiopatología de la preeclampsia promoviendo en daño y la obstrucción vascular. El recuento de plaquetas se reduce reflejando una disminución de la vida media de estas<sup>16</sup>. La interacción entre las plaquetas activadas y los monocitos activados inducen la formación de micropartículas que transportan factores tisulares<sup>7</sup>.

Existe escasa información sobre las concentraciones de MPP en preeclámpicas y eclámpicas. VanWijk et al<sup>17</sup> encontraron un aumento en el número de micropartículas circulantes y la generación de trombina pero concluyeron que las micropartículas no estaban directamente involucradas en la activación de la coagulación en la preeclampsia. González-Quintero et al<sup>18</sup> evaluaron los niveles de MPP en pacientes con preeclampsia y no encontraron diferencias entre los casos y los controles. Lok et al<sup>19</sup> encontraron un incremento en las MPP que expresan selectina P en la superficie. Redman et al<sup>20</sup> reportaron que las micropartículas aumentan durante el embarazo normal y que están aún más aumentadas en la preeclampsia, mientras que Freeman et al<sup>21</sup> expresaron que no existen diferencias en las micropartículas que contienen

fosfatidil colina es los dos grupos. Los resultados de esta investigación demuestran que los valores de estas micropartículas son más altos en pacientes con preeclampsia y eclampsia que en los controles.

Los valores de MPP se han observado elevados en pacientes con hipertensión severa, pero no en pacientes con hipertensión leve. Se ha propuesto que las MPP identifican los pacientes con alto riesgo de sufrir una lesión vascular hipertensiva. También se ha sugerido que estas micropartículas pueden ser un marcador de los efectos de la presión arterial *per se* sobre la activación plaquetaria<sup>22</sup>.

Las micropartículas circulantes son capaces de producir alteraciones en la función vasodilatadora endotelial. Es conocido que las MPP tienen actividad procoagulante del factor 3 plaquetario<sup>23,24</sup>. Esta actividad se debe a la presencia sobre la superficie de las vesículas de fosfolípidos aniónicos (como la fosfatidil colina) que normalmente se encuentran en el interior de la célula, las cuales permiten el ensamblaje de los factores de coagulación<sup>24</sup>. Además, es posible que las MPP trabajen sinérgicamente con otras micropartículas para lograr la máxima actividad procoagulante. Igualmente se ha demostrado que las MPP pueden unirse a los leucocitos activados, sugiriendo de igual forma un papel en el proceso inflamatorio<sup>25</sup>. Por lo tanto las micropartículas circulantes, al igual que las MPP, puede ser mas un marcador de activación / lesión endotelial y pueden contribuir a la patogénesis de la lesión vascular.

La elevación de los valores de MPP podría amplificar la lesión tisular mediada por leucocitos y las respuestas inflamatorias en diferentes condiciones patológicas. En pacientes con lesiones tisulares isquémicas, la expresión de la proteína Mac-1, una molécula producida por los monocitos para disminuir la respuesta inflamatoria, aparece alterada en los agregados de plaquetas-monocitos, sugiriendo activación de los leucocitos. Además, los agregados circulantes que combinan MPP con neutrófilos y plaquetas constituirían un núcleo ideal para la formación de trombos e inflamación al suministrar quimocinas y moléculas de adhesión capaces de modular la respuesta vascular y la acumulación de células estimuladas en el sitio de la lesión vascular<sup>26</sup>.

Se ha descrito la presencia de interleucina 1 beta en las micropartículas, las cuales son una fuente de sustratos

Tabla 3 Análisis de regresión entre las micropartículas plaquetarias y los parámetros de laboratorio

	Cambio de las concentraciones de micropartículas plaquetarias por variación de las variables independientes	p
Hemoglobina	45,00	ns
Plaquetas	0,004	ns
AST	-0,785	ns
ALT	10,322	ns
LDH	0,129	ns
Creatinina	-1299,2	ns
Ácido úrico	306,9	ns
Proteinuria	609,8	ns

aminofosfolípidicos para la generación de ácido lisofosfatídico, un potente mediador proinflamatorio y agonista plaquetario<sup>27,28</sup>. Las MPP han demostrado favorecer la activación endotelial y la interacción entre los monocitos y el endotelio<sup>29</sup>. También potencian la expresión de moléculas de adhesión en los monocitos y las células endoteliales e inducen la producción de interleucina 8, interleucina 1 beta, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa<sup>30</sup>.

No existen investigaciones previas que demuestren que exista correlación entre las MPP y los diferentes indicadores de funcionalismo renal, hepático y de coagulación, como se demostró en la presente investigación, lo cual podría asociarse a la severidad de la preeclampsia-eclampsia y la tendencia que tienen las pacientes de estos grupos a desarrollar alteraciones de la coagulación.

Hasta la fecha, no se conoce ninguna investigación que suministre datos sobre los valores de MPP en pacientes con eclampsia. Los resultados de esta investigación demuestran que las eclámpicas presentaron valores significativamente superiores comparados con las preeclámpicas y las embarazadas normotensas. Este hallazgo podría ser explicado porque, aunque la eclampsia es un cuadro más severo que la preeclampsia, los cambios fisiopatológicos de ambos cuadros clínicos son similares.

Se concluye que los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpicas y preeclámpicas presentaron valores de micropartículas plaquetarias más altos que las embarazadas normotensas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Myatt L, Webster R. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7:375–84.
- Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2009;69:97–110.
- Medina J, Medina N. Diferencias y similitudes de la preeclampsia y la hipertensión gestacional. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73:48–53.
- Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21:S25–30.
- Medrano J, Yahuaca P, Presno M, Alvarado J. Grado de estrés oxidativo y cambios histológicos placentarios durante la preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76:319–26.
- Maynard S, Epstein F, Karumanchi S. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med.* 2008;59:61–78.
- Del Conde I, Shrimpton C, Thiagarajan P, López J. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood.* 2005;106:1604–11.
- Greer I. Procoagulant microparticles: new insights and opportunities in pregnancy loss? *Thromb Haemost.* 2001;85:3–4.
- Berckmans R, Nieuwland R, Böing A, Romijn F, Hack C, Sturk A. Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemost.* 2001;85:639–46.
- Ando M, Iwata A, Ozeki Y, Tsuchiya K, Akiba T, Nihei H. Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int.* 2002;62:1757–63.
- Forlow S, McEver R, Nollert MU. Leukocyte-leukocyte interactions mediated by platelet microparticles under flow. *Blood.* 2000;95:1317–23.
- Merten M, Pakala R, Thiagarajan P, Benedict C. Platelet microparticles promote platelet interaction with subendothelial matrix in a glycoprotein IIb/IIIa-dependent mechanism. *Circulation.* 1999;99:2577–82.
- Ohman E, Granger C, Rice L, Abrams C, Becker R, Berger P, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry steering committee. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;19:11–9.
- Bretelle F, Sabatier F, Desprez D, Camoin L, Grunebaum L, Combes V, et al. Circulating microparticles: a marker of procoagulant state in normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost.* 2003;89:486–92.
- van der Zee P, Biró E, Ko Y, de Winter R, Hack C, Sturk A, et al. P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2006;52:657–64.
- Haram K, Sjøteland E, Hervig T, Pirhonen J. Thrombocytopenia in pregnancy. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2003;123:2250–2.
- VanWijk M, Svedas E, Boer K, Nieuwland R, Vanbavel E, Kubickiene K. Isolated microparticles, but not whole plasma, from women with preeclampsia impair endothelium-dependent relaxation in isolated myometrial arteries from healthy pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1686–93.
- González-Quintero V, Jiménez J, Jy W, Mauro L, Horstman L, O'Sullivan M, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:589–93.
- Lok C, Nieuwland R, Sturk A, Hau C, Boer K, Vanbavel E, et al. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets.* 2007;18:68–72.
- Redman C, Sargent I. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta.* 2008;29:S73–7.
- Freeman D, Tham K, Brown E, Rumley A, Lowe G, Greer I. Fetal corticotrophin-releasing hormone mRNA, but not phosphatidylserine-exposing microparticles, in maternal plasma are associated with factor VII activity in pre-eclampsia. *J Thromb Haemost.* 2008;6:421–7.
- Preston R, Jy W, Jimenez J, Mauro L, Horstman L, Valle M, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension.* 2003;41:211–7.
- Jimenez J, Jy W, Mauro L, Horstman L, Ahn Y. Elevated endothelial microparticles in thrombotic thrombocytopenic purpura: findings from brain and renal microvascular cell culture and patients with active disease. *Br J Haematol.* 2001;112:81–90.
- Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Lesèche G, Freyssinet J, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation.* 1999;99:348–53.
- Jy W, Mao W, Horstman L, Tao J, Ahn Y. Platelet microparticles bind, activate and aggregate neutrophils in vitro. *Blood Cells Mol Dis.* 1995;21:217–31.
- Botto N, Sbrana S, Trianni G, Andreassi M, Ravani M, Rizza A, et al. An increased platelet-leukocytes interaction at the culprit site of coronary artery occlusion in acute myocardial infarction: a pathogenic role for “no-reflow” phenomenon? *Int J Cardiol.* 2007;117:123–30.
- Fourcade O, Simon M, Viodé C, Rugani N, Leballe F, Ragab A, et al. Secretory phospholipase A2 generates the novel lipid mediator lysophosphatidic acid in membrane microvesicles shed from activated cells. *Cell.* 1995;80:919–27.

28. Kanazawa S, Nomura S, Kuwana M, Muramatsu M, Yamaguchi K, Fukuhara S. Monocyte-derived microparticles may be a sign of vascular complication in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:145–9.
29. Huber J, Fürnkranz A, Bochkov V, Patricia M, Lee H, Hedrick C, et al. Specific monocyte adhesion to endothelial cells induced by oxidized phospholipids involves activation of cPLA2 and lipoxygenase. *J Lipid Res*. 2006;47:1054–62.
30. Nomura S, Tandon N, Nakamura T, Cone J, Fukuhara S, Kambayashi J. High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2001;158:277–87.