



COVID-19 y síndrome de HELLP, diagnóstico incierto: reporte de caso

COVID-19 and HELLP Syndrome, uncertain diagnosis: Case report.

Crescencio Martínez-Martínez,¹ Ana Elizabeth Montes-García,¹ Andrea Guadalupe Barrera-García,¹ Tania Lizeth Marchan-Tovar,¹ Enrique Adalberto Adaya-Leythe,² Freddy Mendoza-Hernández,² Ana Cecilia Cepeda-Nieto³

Resumen

ANTECEDENTES: Es posible que el estado hiperinflamatorio en las pacientes embarazadas y con COVID-19 esté asociado con lesiones hipóxicas en la placenta que inducen un cuadro clínico y bioquímico semejante al de la preeclampsia y el síndrome de HELLP.

CASO CLÍNICO: Paciente de 40 años, con antecedente de infertilidad primaria, con 33.1 semanas de embarazo logrado mediante fertilización in vitro y transferencia embrionaria. Ingresó al servicio de Urgencias debido a una crisis hipertensiva acompañada de dificultad respiratoria, datos de hemólisis, hiperbilirrubinemia e incremento de la deshidrogenasa láctica, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia y proteinuria. Se decidió la finalización del embarazo por sospecha diagnóstica de síndrome de HELLP y probable edema agudo pulmonar secundario a preeclampsia, con criterios de severidad. En el transcurso del puerperio inmediato la TAC de tórax mostró cambios pulmonares por neumonía por SARS-CoV-2, clasificación CORADS 5. Con prueba de PCR se confirmó la infección por SARS-CoV-2. Durante su estancia en cuidados intensivos experimentó mejoría clínica y bioquímica y fue dada de alta al sexto día de haber sido hospitalizada.

CONCLUSIÓN: En este caso se encontró similitud del cuadro clínico y de las alteraciones bioquímicas del SARS-CoV-2 con la preeclampsia y el síndrome de HELLP. Para evitar el retraso en el tratamiento y las complicaciones asociadas con el diagnóstico tardío es importante establecer el diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Pacientes embarazadas; SARS-CoV-2; COVID-19; edema pulmonar; placenta; preeclampsia; síndrome de HELLP; infertilidad primaria.

Abstract

BACKGROUND: It is possible that the hyperinflammatory state in pregnant patients with COVID-19 is associated with hypoxic lesions in the placenta, which induce a clinical and biochemical picture similar to that of preeclampsia and HELLP syndrome.

CLINICAL CASE: 40-year-old patient, with a history of primary infertility, with 33.1 weeks of pregnancy achieved by in vitro fertilization and embryo transfer. She was admitted to the emergency department due to hypertensive crisis accompanied by respiratory distress, hemolysis, hyperbilirubinemia and increased lactate dehydrogenase, elevated liver enzymes, thrombocytopenia and proteinuria. It was decided to terminate the pregnancy due to a suspected diagnosis of HELLP syndrome and probable acute pulmonary edema secondary to preeclampsia, with severity criteria. During the immediate postpartum period, chest CT scan showed pulmonary changes due to SARS-CoV-2 pneumonia, CORADS classification 5. During her stay in intensive care, she experienced clinical and biochemical improvement and was discharged on the sixth day after hospitalization.

CONCLUSION: In this case we found similarity of the clinical picture and biochemical alterations of SARS-CoV-2 with preeclampsia and HELLP syndrome. To avoid in treatment and complications associated with late diagnosis it is important to establish the differential diagnosis.

KEYWORDS: Pregnant patients; SARS-CoV-2; COVID-19; Pulmonary edema; Placenta; Pre-Eclampsia; HELLP Syndrome; Primary infertility.

¹ Residente de la especialidad de Medicina crítica en Obstetricia.

² Adscrito al servicio de Medicina crítica en Obstetricia. Hospital Materno Infantil, ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

³ Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

Recibido: julio 2020

Aceptado: agosto 2020

Correspondencia

Crescencio Martínez Martínez
chencho_06@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Martínez C, Montes-García AE, Barrera-García AG, Marchan-Tovar TE, Adaya-Leythe EA, Mendoza-Hernández F, Cepeda-Nieto AC. COVID-19 y síndrome de HELLP, diagnóstico incierto: reporte de caso. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (3): 247-254. <https://doi.org/10.24245/gom.v89i3.4525>

ANTECEDENTES

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) se reportó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019.¹ El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró que el brote de un síndrome respiratorio agudo severo del SARS-CoV-2 era una enfermedad pandémica, en virtud de su creciente cantidad de casos en todo el mundo.²

La repercusión del SARS-CoV-2 en las mujeres embarazadas está en investigación. Las tasas de enfermedades críticas y mortalidad asociadas con la enfermedad COVID-19 en mujeres embarazadas (grupo potencialmente vulnerable) aún son confusas.³ En México, hasta el 5 de julio de 2020, la cantidad de mujeres embarazadas e infectadas con COVID-19 sumaba 19,354 y 64 defunciones que daban una razón de mortalidad materna de 6.2 x 100,000 recién nacidos vivos a la semana epidemiológica 27, que representaron 16.2% de las muertes maternas con letalidad de 3.3%.^{4,5}

La COVID-19 es una infección viral, con manifestaciones sobre todo respiratorias aunque también con importantes efectos sistémicos: hipertensión, enfermedad renal, trombocitopenia y daño hepático.⁶ Se han identificado parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de progresión y gravedad de la enfermedad: leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia, aumento de valores de dímero D, procalcitonina, biomarcadores cardíacos, citocinas proinflamatorias, ferritina, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, tiempo de protrombina, concentraciones de creatinina, creatinina-fosfocinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa.⁷

Estos hallazgos pueden convertirse en problemas clínicos cuando hay una superposición significativa con síndromes conocidos y graves en el embarazo: síndrome de HELLP, cuyo diagnóstico

se fundamenta en: hemólisis establecida por frotis periférico con esquistocitos, bilirrubina sérica ≥ 1.2 mg/dL, haptoglobina sérica baja ≤ 25 mg/dL o DHL ≥ 2 veces la concentración superior normal; AST o ALT ≥ 2 veces la concentración superior normal y el recuento plaquetario $\leq 100\,000$ células/ μ L que pueden estar asociado con proteinuria e hipertensión, lo que representa una forma grave de preeclampsia.^{8,9}

A su vez, el síndrome HELLP se asocia con complicaciones clínicas graves: edema pulmonar, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada y hematoma o ruptura hepática.¹⁰ Por lo tanto, el diagnóstico diferencial puede ser un desafío en las mujeres embarazadas con COVID-19 porque las alteraciones clínicas y bioquímicas pueden imitar un síndrome de HELLP.

En este reporte de caso se detalla el comportamiento clínico y bioquímico de una paciente embarazada con síndrome de HELLP e infección por SARS-CoV-2.

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años, con antecedente de infertilidad primaria, en la semana 33.1 de embarazo logrado mediante fertilización in vitro y transferencia embrionaria. Antecedentes familiares de hipertensión arterial crónica y preeclampsia (hermana) y personales de hipotiroidismo de dos años de evolución, en tratamiento con 50 mcg al día de levotiroxina.

Su padecimiento se inició cinco días previos a la cita de control prenatal. Sus cifras tensionales fueron de 150-100 y 145-85 mmHg durante al menos 1 hora. La paciente estaba asintomática; se decidió hospitalizarla con diagnóstico de hipertensión gestacional sin clasificar, pues no se registró deterioro bioquímico (**Cuadro 1**). Se le indicó tratamiento conservador con 500 mg cada 8 horas de alfametildopa y 50 mg de hidralazina



Cuadro 1. Estudios de laboratorio al ingreso y envío al hospital de referencia

Parámetro	Laboratorios ingreso	Laboratorios de envío
Creatinina (mg/dL)	0.7	0.7
Ácido úrico (mg/dL)	8.1	7.2
Bilirrubina total, directa e indirecta (mg/dL)	0.4 / 0.1 / 0.3	1.9 / 1.0 / 0.9
Deshidrogenasa láctica (U/L)	277	1636
Hemoglobina (g/dL) y hematocrito	11.6 / 33.1%	10.4 / 29.6%
Plaquetas (células/ μ L)	197,000	50,000
Proteínas en orina de 24 horas		300 mg/dL

cada 6 horas. Se le administró un esquema de inducción de madurez pulmonar fetal con 12 mg de betametasona, por vía intramuscular cada 24 horas (2 dosis) y monitorización materna-fetal con adecuado control.

Al quinto día de estancia intrahospitalaria tuvo una crisis hipertensiva de 180-90 mmHg con tensión arterial media de 120 mmHg acompañada de disnea y dolor súbito localizado en el epigastrio e irradiado “en cinturón”, con intensidad de 10 puntos en la escala visual análoga; no se agregaron datos de encefalopatía hipertensiva. La crisis hipertensiva se controló con 10 mg de nifedipino por vía oral, con posterior esquema Mississippi (antihipertensivo, corticoesteroides y sulfato de magnesio). Con base en los reportes de los estudios de laboratorio de control (**Cuadro 1**) se diagnosticó síndrome de HELLP, complicado con probable edema agudo de pulmón. Por lo anterior, se envió a la paciente para ser atendida en el Hospital Materno Infantil del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM).

A su ingreso a Urgencias se encontró con: tensión arterial de 120-70 mmHg, tensión arterial media de 86 mmHg, frecuencia cardiaca de 90 lpm,

frecuencia respiratoria de 20 rpm, saturación de oxígeno al 85%, cefalea y dolor epigástrico intenso irradiado al hipocondrio derecho “en cinturón”. En la exploración física se observaron tegumentos con tinte icterico, hipoventilación en las bases, sin estertores ni sibilancias. El abdomen estaba globoso debido al útero grávido; signo Chaussier positivo, sin actividad uterina; tenía una sonda Foley para el drenado de orina, de aspecto oscuro (coluria) y trazas hemáticas. Tuvo edema simétrico de miembros pélvicos, reflejos osteotendinosos normales, pero bajo efecto de infusión de SO_4Mg .

La radiografía de tórax mostró datos de ocupación acinar bilateral, de predominio bibasal en relación con probable infección viral por SARS-CoV-2 (**Figura 1**). En la TAC de tórax se observaron cambios pulmonares por neumonía por probable infección con SARS-CoV-2, clasificación CORADS 5, según la Asociación Holandesa de Radiología, derrame pleural bilateral y atelectasias bilaminares en los segmentos posteriores, de forma bibasal (**Figura 2**). El ultrasonido obstétrico abdominal reportó: fetometría promedio de 34.4 semanas de gestación, con peso fetal aproximado 2200 g, frecuencia fetal de 146 lpm. Reporte de laboratorio al ingreso: creatinina 0.91 mg/dL, ácido úrico 7.5 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre 22 mg/dL, urea 47.1 mg/dL, bilirrubina total 5.3 mg/dL, bilirrubina directa 3.2 mg/dL, bilirrubina indirecta 2.1 mg/dL, AST 1,515 U/L, ALT 748 U/L, DHL 1,717 U/L, hemoglobina 11.2 g/dL, hematocrito 30.2%, plaquetas 40,000 células/ μ L, leucocitos 6850 μ L, neutrófilos 60%, bandas 8%, linfocitos 20%, TP 10.7 seg, INR 0.96, TTP 32.5 seg, fibrinógeno 636 mg/dL, ferritina 303 ng/dL, procalcitonina 3.01, VSG 44, dímero D 7,335 ng/dL y proteína C reactiva de 6.58.

Se decidió interrumpir el embarazo mediante cesárea, con anestesia general balanceada. Se obtuvo un recién nacido masculino de 1545



Figura 1. Radiografía anteroposterior: parénquima pulmonar con múltiples áreas de morfología redonda y bordes mal definidos, distribuidas de manera difusa y parchada, con predominio derecho.

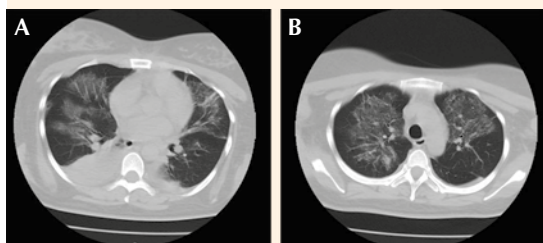


Figura 2. TAC de tórax, con evidencia de cavidades pleurales con ocupación de dos áreas de morfología semiluna en relación con el líquido que produce un leve efecto de volumen en el parénquima pulmonar que condiciona la pérdida de volumen laminar bibasal y posterior (A). Ambos pulmones con parénquima heterogéneo debido a áreas de mayor densidad que permiten ver las estructuras vasculares, de tipo vidrio despulido y otras de consolidación, algunas de morfología redonda, con tendencia a la confluencia y distribuidas de forma difusa. Afectan múltiples segmentos pulmonares, de localización apical y de predominio basal, con afectación central y subpleural y engrosamiento peribroncovascular e interlobulillar (A y B).

g, talla de 42 cm, APGAR 5-7, de 34 semanas por Capurro. Se le proporcionaron maniobras de reanimación neonatal, sin obtener mejoría, razón por la que se intubó y trasladó a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Durante el transquirúrgico, la paciente cursó sin eventualidades, aunque con riesgo de sangrado debido a la trombocitopenia por lo que se le transfundió una aféresis plaquetaria. Se extubó sin complicaciones con gasometría arterial de control: pH 7.49, PCO_2 26.6, PO_2 89.7, LACT 0.8, SO_2 95%, HCO_3 20.6, PO_2/FIO_2 223.5

Posterior a la finalización del embarazo, la paciente se ingresó a cuidados intensivos obstétricos, sin síntomas respiratorios o datos de encefalopatía hipertensiva. Se reportaron los siguientes signos vitales: SO_2 94%, con aporte de oxígeno suplementario con puntas nasales a 3 litros por minuto, frecuencia respiratoria 11 rpm, tensión arterial 157-84 mmHg, tensión arterial media de 107 mmHg, frecuencia cardíaca 62 lpm. Se tomó una muestra de la región nasal y faríngea para procesamiento molecular con PCR por sospecha radiológica de COVID-19 que se reportó positiva. Se agregó tratamiento con antibiótico conforme al protocolo hospitalario para pacientes con neumonía leve: 1 g de ceftriaxona por vía intravenosa cada 12 horas, 500 mg de azitromicina por vía oral, dosis única, continuada con 250 mg por vía oral cada 24 horas durante 4 días. Debido al alto riesgo de eventos trombóticos se indicó: anticoagulación con 60 mg de enoxaparina por vía subcutánea cada 12 horas.

Durante el puerperio inmediato permaneció asintomática, con tratamiento antihipertensivo con 30 mg de nifedipino de liberación prolongada cada 12 h; requirió incremento de la dosis a 60 mg cada 12 h por encontrarse fuera de las metas terapéuticas para preeclampsia. Durante el puerperio mediato mostró mejoría bioquímica, con disminución de las enzimas hepáticas



y bilirrubinas, pero con persistencia de la trombocitopenia y tendencia al aumento tratada con esquema de esteroide. **Figura 3**

La paciente tuvo una lesión renal aguda (AKIN 1) debida al incremento en las concentraciones de la creatinina sérica (1.01 mg/dL) que remitió con la administración de un diurético de asa por sobrecarga hídrica. Permaneció siempre dependiente de oxígeno para alcanzar saturaciones superiores al 93%. El síndrome de HELLP desapareció entre el tercero y cuarto día del puerperio. El cuadro respiratorio fue disminuyendo de forma gradual hasta el sexto día de hospitalización, cuando alcanzó 94% de saturación de oxígeno, sin requerir administración complementaria. Fue dada de alta del hospital con prescripción de un anticoagulante, confinamiento domiciliario y cerco epidemiológico.

Por lo que se refiere a la evolución del recién nacido en cuidados intensivos: cursó con sín-

drome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante pulmonar que ameritó aporte exógeno. Luego de un día de internamiento se extubó y permaneció con presión positiva continua de la vía aérea durante 3 días. La PCR para SARS-CoV-2 se reportó negativa. Fue dado de alta del hospital a los 27 días de internamiento intrahospitalario, sin complicaciones.

Reporte de laboratorios al alta hospitalaria: creatinina 0.49 mg/dL, ácido úrico 6.1 mg/dL, BUN 12 mg/dL, urea 25.7 mg/dL, bilirrubina total 0.9 mg/dL, bilirrubina directa 0.3 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.6 mg/dL, AST 44 U/L, ALT 83 U/L, DHL 363 U/L, hemoglobina 11.7 g/dL, hematocrito 32%, plaquetas 134,000 células/ μ L, leucocitos 9000 μ L, neutrófilos 62%, bandas 2%, linfocitos 29%, TP 10.4 seg, INR 0.93, TTP 22.1 seg, fibrinógeno 569 mg/dL, procalcitonina 0.43, dímero D 2304 ng/dL y PCR 6.057, proteínas en orina de 24 horas de 1207 mg/dL.

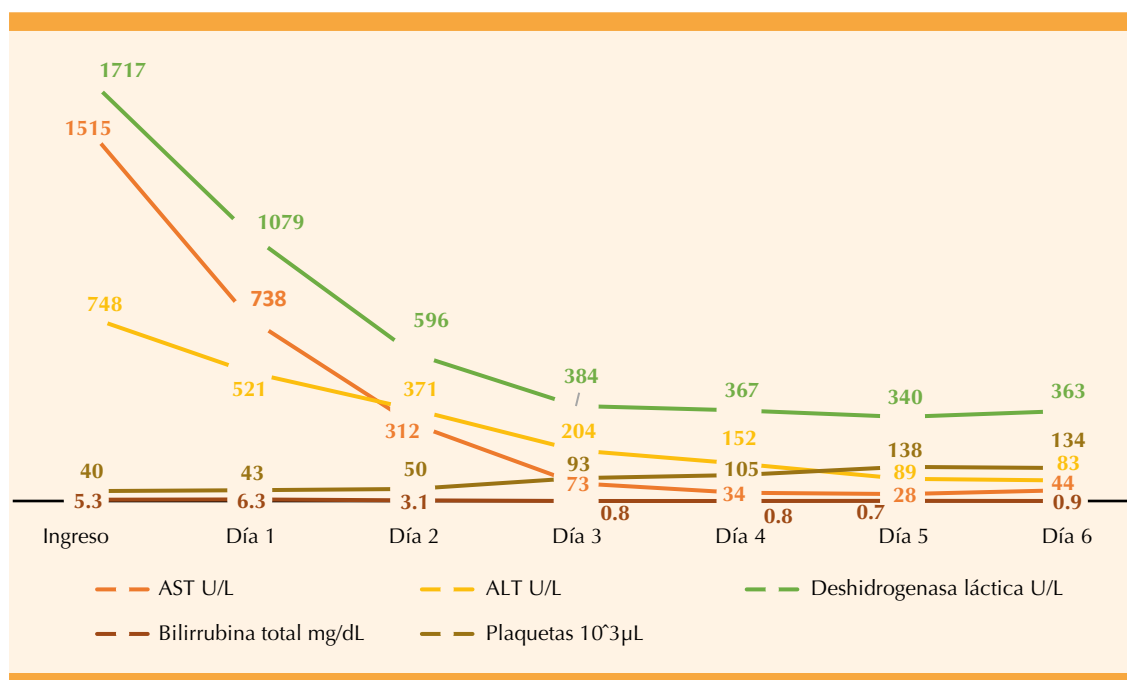


Figura 3. Comportamiento de las enzimas hepáticas durante el puerperio inmediato y mediato. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

DISCUSION

El síndrome HELLP es una complicación que, en el ámbito mundial, afecta del 0.1 al 0.9% de las embarazadas y del 10 al 20% de las embarazadas con preeclampsia grave y 50% de los casos de eclampsia.¹¹ Esta complicación tiene un elevado índice de mortalidad de 1 a 24% en la madre y 7 a 34% en el feto.¹² El 70% de los casos se manifiestan antes de terminar el embarazo y 30% se diagnostican en las primeras 48 horas del puerperio.¹³

El mecanismo exacto de la alteración fisiológica en pacientes con síndrome HELLP no ha sido claramente definido. La inadecuada tolerancia inmunitaria resulta en alteración a la invasión trofoblástica fetal lo que conduce a una vasoconstricción generalizada, formación de microtrombos en los vasos pequeños, reducción del volumen plasmático y, por lo tanto, alteración del flujo plasmático en órganos y tejidos. Las alteraciones fisiopatológicas del síndrome HELLP implican la triada: invasión anormal del trofoblasto, mala adaptación-función placentaria y alteración vascular materna generalizada.¹⁴

Gran parte de la investigación de la COVID-19 y sus efectos en pacientes embarazadas está en marcha, sin que aún puedan tenerse conclusiones definitivas. En la población general afectada por COVID-19 se han observado: elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.¹⁵

En una revisión sistemática Khan, y su grupo, de pacientes embarazadas y COVID-19 positivas, observó un estado hiperinflamatorio que puede estar asociado con lesiones hipóxicas en la placenta.¹⁶ Se cree que el SARS-CoV-2 invade al huésped a través del receptor de entrada de células de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), y que estos signos y síntomas

en la infección por SARS-CoV-2 se deben a la vasoconstricción resultante de la disfunción del sistema renina-angiotensina.¹⁷

Por el contrario, las características clínicas de la preeclampsia son, principalmente, una consecuencia del daño endotelial originado por el estrés oxidativo placentario y el estado antiangiogénico, lo que conduce a la aparición de hipertensión y proteinuria, enzimas hepáticas elevadas, insuficiencia renal o trombocitopenia, entre otros.¹⁸ Liu y colaboradores destacaron el hecho de que la proteinuria es más pronunciada en pacientes embarazadas con COVID-19 que en pacientes sanos (28.57 vs 11.11%; $p < 0.05$). La proteinuria parece estar asociada con la gravedad de la COVID-19.¹⁹

Di Mascio y sus coautores observaron una tasa de preeclampsia de 16.2% en embarazadas con COVID-19. Esto es mucho más común que la tasa de 2 a 8% en la población general. Se formulan dos posibles hipótesis: la de un diagnóstico falso positivo de preeclampsia, con la proteinuria vinculada a la infección en sí y la de disfunción renal debida a la inflamación intravascular asociada con la infección, que conduce a un estado protrombótico en la sangre y en la placenta.²⁰

Si bien la COVID-19 se caracteriza por ser un padecimiento respiratorio, el síndrome de HELLP también puede manifestar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, secundario a un disparo de sustancias proinflamatorias: factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-6 que causan edema pulmonar exudativo, descomposición de la arquitectura alveolar normal, reemplazo de células epiteliales alveolares tipos I y II, daño de los capilares pulmonares, depósito de material fibrinoide y células inflamatorias en el intersticio pulmonar.²¹

Si bien las similitudes entre COVID-19 y HELLP son evidentes (**Cuadro 2**) es fundamental cen-

**Cuadro 2.** Comparación entre síndrome de HELLP y COVID-19

	Síndrome de HELLP	COVID -19
Manifestaciones clínicas	Náuseas, vómitos, diarrea, malestar general, dolor abdominal, dolor epigástrico, cefalea, ictericia, cambios visuales, presión arterial elevada	Diarrea, malestar, cefalea, tos, fiebre, taquipnea, hipoxia
Laboratorios	Hemólisis, transaminasemia, DHL elevada, BUN elevado, creatinina, trombocitopenia, proteinuria	Hemólisis, transaminasemia, DHL elevada, BUN y creatinina elevados, trombocitopenia, dímero D elevado
Complicaciones	Insuficiencia cardíaca, ruptura hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar	Paro cardiopulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico, insuficiencia renal, cardiomiopatía, coagulación intravascular diseminada
Tratamiento	Interrupción del embarazo	En investigación

Fuente: Referencia 23.

trarse en algunos criterios clínicos que podrían diferenciarlos.²² La fiebre, leucocitosis, dificultad respiratoria y la hipoxia aumentarán la sospecha de COVID-19.²³

La radiografía de tórax o la TAC pueden ayudar a diferenciar COVID-19 porque los hallazgos tomográficos en pacientes con COVID-19 típicos: opacidades múltiples en vidrio esmerilado de distribución periférica y basal, engrosamiento vascular y patrón empedrado pueden diferenciarse del edema pulmonar que, rara vez, puede ser evidente en pacientes con síndrome de HELLP.²⁴ Otro criterio que pudiera diferenciarlo es al momento de finalización del embarazo: el síndrome de HELLP comienza a desaparecer a las 24 a 72 horas posparto, mientras que el curso de la COVID-19 no está relacionado con el momento de la finalización del embarazo.^{25,26}

Ante la sospecha de infección por COVID-19 la documentación temprana de una prueba COVID-19 positiva podría ayudar al médico a estar alerta y fomentar la colaboración con un equipo multidisciplinario e indicar las medidas oportunas.

CONCLUSION

Debido a los cambios fisiológicos e inmunológicos durante el embarazo éste representa un estado vulnerable que puede estar asociado con mayor riesgo de infección y complicaciones por SARS-CoV-2. Debido a la similitud del cuadro clínico y las alteraciones bioquímicas que pudieran registrarse por la COVID-19 durante el embarazo, es importante el diagnóstico diferencial con un estado de preeclampsia o síndrome de HELLP y así, evitar el retraso en el tratamiento y las complicaciones asociadas con el diagnóstico tardío.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report- 66. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200326-sitrep-66-covid-19.pdf?sfvrsn=81b94e61_2.
3. Dashraath P, Wong JLI, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222 (6): 521-31. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>.
4. Informe epidemiológico semanal de embarazadas y puerperas estudiadas, ante sospecha de COVID-19. Semana epi-

- demiológica 28 de 2020, emitido el 6 de julio. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/562206/sem28.pdf>.
5. Informe semanal de vigilancia epidemiológica. Información relevante de muertes maternas. Semana epidemiológica 27. https://omm.org.mx/wp-content/uploads/2020/07/BOLETIN_27_2020.pdf.
 6. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(10):1 688-99. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>.
 7. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130 (4): 304-9. doi.10.20452/pamw.15272.
 8. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175 (2): 460-64. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70162-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70162-X).
 9. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999; 42 (3): 532-550. doi.10.1097/00003081-199909000-00009.
 10. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;451(Pt B):117-120. doi.10.1016/j.cca.2015.10.024.
 11. Weinstein L. It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193 (3 Pt 1): 860-63. doi.10.1016/j.ajog.2005.06.058.
 12. Rivas E, Mendivil C. Síndrome de Hellp: Revisión. *Salud Uninorte.* 2011 Jul-dic. 27(2). <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/224/5843>.
 13. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169 (4): 1000-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90043-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90043-I).
 14. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 166 (2): 117-123. doi.10.1016/j.ejogrb.2012.09.026.
 15. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):786-787. doi.10.1111/jth.14781.
 16. Khan MM, Khan MN, Mustagir MG. COVID-19 infection during pregnancy: A systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy out-comes. *Med Rxiv.* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/03/2020.03.31.20049304.full.pdf>.
 17. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126 (10): 1456-74. doi.10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
 18. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredu WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 189. doi.10.1186/s12884-015-0624-y.
 19. Liu R, Ma Q, Han H, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1121-24. doi.10.1515/cclm-2020-0220.
 20. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* 2020; 2 (2): 100107. doi. 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
 21. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155 (4): 1187-1205. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.155.4.9105054>.
 22. Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. COVID-19 and HELLP: Overlapping Clinical Pictures in Two Gravid Patients. *AJP Rep.* 2020;10(2):e179-e182. doi.10.1055/s-0040-1712978.
 23. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020; 395 (10226): 809-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
 24. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol.* 2020;21(4):494-500. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0132>.
 25. Schnettler WT, Al Ahwel Y, Suhag A. Severe acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 -infected pregnancy: Obstetric and intensive care considerations. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2 (3): 100120. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100120.
 26. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>.