

Hidropesía fetal infecciosa: tratamiento en útero. Caso clínico

Drs. Fernando A. Duque C, Blanca S. Guerrero Ch, Elizabeth C. Sotelo R, Bahilda Martínez, Julio Brito H

Unidad de Perinatología. Hospital Universitario de Caracas

RESUMEN: Comunicamos el caso de una paciente de 22 años de edad, referida a la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de embarazo simple de 29 semanas e hidropesía fetal. Se realizaron las pruebas serológicas para determinar su causa e instalar el tratamiento adecuado. El diagnóstico final fue hidrops fetal no inmunológico. La embarazada tuvo parto normal a término con recién nacida que pesó 2 780 g y midió 48 cm. Presentó VDRL positivo; recibió tratamiento con penicilina y fue referida a la consulta de enfermedades de transmisión sexual del Servicio de Dermatología para su control y seguimiento.

Palabras clave: Hidrops fetal no inmunológico. Hidropesía fetal infecciosa.

SUMMARY: We report the case of a 22 years old patient referred to the Perinatology Unit at the University Hospital of Caracas with diagnosis of 29 weeks single pregnancy and hydrops fetalis. Serological assays were performed in order to determine the cause and began appropriate treatment. Final diagnostic was nonimmune hydrops fetalis. Pregnancy ended via normal delivery at term with female newborn with weight of 2 780 g and length of 48 cm. Patient presented positive VDRL and underwent treatment with penicillin and was referred to the outpatient clinic of sexually transmitted diseases at the Dermatology Service for follow-up.

Key words: Nonimmune hydrops fetalis. Infectious hydrops fetalis.

INTRODUCCIÓN

La hidropesía fetal de origen no inmunológico (HFNI) se define como la acumulación extracelular de líquido en los tejidos y en las cavidades serosas, sin evidencia de anticuerpos circulantes dirigidos frente a antígenos eritrocitarios. La exploración ecográfica debe demostrar acúmulo de líquido en al menos dos zonas. Los hallazgos ecográficos habituales son: polihidramnios, edema cutáneo de un grosor mayor de 5 mm, aumento del tamaño de la placenta, derrame pericárdico o pleural y cardiomegalia. Se recomienda no efectuar el diagnóstico de HFNI cuando la acumulación de líquido se limita a una cavidad corporal. Sin embargo, y dado que una acumulación aislada de líquido puede representar el primer signo del futuro desarrollo de HFNI, es necesario efectuar un seguimiento mediante ecografía (1).

Las numerosas causas de HFNI se han clasificado en grupos diferentes, con vistas al diagnóstico y tratamiento. Siendo las tres primeras causas por orden de frecuencia: cardiovasculares (19,3%), idiopáticas (15,7%) y cromosómicas (13%) (2,3). La hidropesía fetal secundaria a infección materno-fetal es una variedad del HFNI y ha sido reportada en 1% a 8% (4).

El hallazgo de hidropesía fetal en una ecografía obstétrica de rutina pone en marcha una serie de procedimientos diagnósticos, diferentes según cuál sea la edad de la gestación y la sospecha etiológica. No es posible establecer perspectivas de supervivencia global del feto sin conocer la etiología, porque en función de ésta, la viabilidad fetal estará más o menos comprometida; incluso la premura en la actuación por parte del obstetra, también será diferente según el caso (3).

Como es lógico, la multitud de entidades que forman parte de esta patología (2,3,5) hace que el pronóstico sea muy distinto de un caso a otro. Chin (6) reporta una mortalidad del 50% al 95%; Mignon-

Recibido: 17-10-99

Aceptado para publicación: 31-03-00

Rigot y col. (7) mencionan buena evolución en un 30% a 34% de los fetos. Arias y Sarmiento (1) estiman una mortalidad entre el 40% y 98%.

Debido a las implicaciones de la presencia de hidropesía fetal, quisimos publicar este caso diagnosticado a las 29 semanas de gestación, como hidropesía infecciosa por herpes simple tipo I y II.

Caso clínico

Se trata de paciente de 22 años de edad, natural y procedente de Guatire, Edo. Miranda, II Gestas, I Para, con fecha incierta de última menstruación, embarazo simple de 29 semanas por biometría fetal e hidropesía fetal. Su tipo de sangre es Grupo O, Rh+. Es referida por médico privado a nuestro servicio para su evaluación y conducta.

Entre los antecedentes de importancia refiere erupción papular autolimitada en el quinto mes del embarazo, sin concomitantes y de tres días de evolución aproximadamente.

Es evaluada en la Unidad de Perinatología el 25-05-99. Ecográficamente se evidencia embarazo de 29 semanas, hidropesía fetal [ascitis, edema cuatáneo de 6 mm, polihidramnios con índice de líquido amniótico (ILA) de 290 mm] Figuras 1 y 2. Se le realiza amniocentesis para determinaciones de anticuerpos IgM, IgG para citomegalovirus, parvovirus B19 y herpes simple I y II. El 01-06-99 se realiza ecocardiografía fetal que muestra resistencias vasculares fetales normales, corazón anatómica y funcionalmente normal.



Figura 1. Abdomen fetal antes del tratamiento en útero.



Figura 2. Hidropesía fetal antes del tratamiento en útero.

El 11-06-99 es reportada la pantalla viral en líquido amniótico: herpes simple I IgM 1/40 y herpes simple II IgM 1/40 (valores mayores a 1/20 se consideran positivos). Discutido el caso en la Unidad de Perinatología, se decide hospitalización el 14-06-99 para tratamiento con aciclovir vía oral: 200 mg cada 4 horas por 5 dosis por 10 días, inductores de madurez pulmonar fetal, ferroterapia, ácido acetilsalicílico 100 mg interdiarios, pruebas de bienestar fetal interdiarias, cordocentesis para cariotipo y realizar estudios etiológicos en la madre.

El 16-06-99 los estudios paraclínicos reportan: VDRL reactivo 16 diluciones, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs Ag) negativo, antígeno core del virus de la hepatitis B (Hbc) negativo, antígeno del virus de la hepatitis C (HCV) negativo, anticuerpos del virus de inmunodeficiencia humana adquirida (HIV) negativo, hemoglobina (Hb) 9,2 g/dl, hematocrito: 28,4%, volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM) 76 fl, glóbulos blancos (GB) 7,7 K/UL, creatinina 0,5 mg/dl, glicemia 94 mg/dl, examen de orina normal. No se logró cordocentesis fetal por dificultad técnica (placenta posterior y polihidramnios).

Se pide anticuerpo absorbido fluorescente de treponema (FTA-ABS), VDRL de la pareja e interconsulta con el Servicio de Dermatología Unidad de Enfermedades de Trasmisión Sexual (ETS) para tratamiento materno-fetal con penicilina benzatínica 2 400 000 Unidades internacionales intramuscular por tres dosis, iniciado el 17-06-99. En reevaluación ecocardiográfica del 22-06-99: corazón anatómica y funcionalmente sano, resistencias

vasculares normales a todo nivel. Ecocardiograma normal.

En evaluación ecográfica del 25-06-99, terminado el tratamiento con aciclovir y primera dosis de penicilina benzatínica cumplida, la hidropesía se había resuelto y el índice de líquido amniótico se encontraba en 197 mm (Percentil 50-95). Figuras 3 y 4. El FTA-ABS materno reactivo +++, VDRL de la pareja: no reactivo. Egres a con los diagnósticos de: embarazo simple de 34 semanas, sífilis adquirida reciente latente (SARL), hidropesía fetal por sífilis?, herpes simple I-II?; con control ambulatorio por la Unidad de Perinatología para bienestar materno-fetal hasta cumplir madurez fetal.



Figura 3. Corte longitudinal de abdomen-tórax fetal después del tratamiento en útero.



Figura 4. Corte transversal del abdomen después del tratamiento en útero.

El 16-07-99, la ecografía reporta: embarazo simple a término (feto maduro). Perfil biofísico fetal (PBF): 10/10, amniocentesis madurez pulmonar fetal por Clements, prueba de la espuma al 50% (FS 50) y acortamiento del tiempo de coagulación (ATC). Ingresa el 17-07-99 para su resolución obstétrica. Los estudios paraclínicos restantes reportan: inmunodiagnóstico toxoplásmico, infección toxoplasma crónica de la embarazada, IgM de citomegalovirus, herpes simple I-II y rubéola materno, negativo. Se inicia inducción del trabajo de parto: cuello uterino maduro, administración de ocitocina a razón de 8 miliunidades por minuto. Trabajo de parto de 4 horas aproximadamente, sin complicaciones; sexo femenino, que lloró y respiró al nacer, atendida por neonatólogo con Apgar de 7 y 8 puntos al 1^{er} y 5^{to} minuto, respectivamente. La madre con evolución satisfactoria egresa a las 48 horas.

Recién nacida

Peso al nacer: 2 780 g, talla: 48 cm, circunferencia cefálica: 33 cm, circunferencia torácica: 31 cm, circunferencia abdominal: 28 cm, con bolsa serosanguínea parietoccipital izquierda y cabalgamiento óseo, frecuencia respiratoria de 48 por minuto, frecuencia cardíaca de 140, fontanela anterior permeable normotensa, movimientos oculares conservados, reflejo fotomotor presente, sonrosada sin signos de dificultad respiratoria, abdomen blando depresible, ruidos hidroaéreos presentes, hígado palpable a 3 cm del reborde costal derecho, no se palpaba, genitales femeninos de aspecto y configuración normal; es Ortolani negativo, reflejos propios de los recién nacidos presentes, en la piel del área genital se evidencia escasa descamación, resto de su valoración sin alteraciones

Los paraclínicos reportan: VDRL + 4 diluciones, herpes tipo I-II negativo, citomegalovirus IgM negativo, serología para hepatitis B y C negativas, HIV negativo, grupo sanguíneo A, Rh+, Coombs directo negativo, radiología de huesos largos normal, hemocultivo negativo, VDRL en líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo, ecosonograma cerebral hemorragia de plexos coroideos, ecosonograma abdominal normal.

Permanece trece días en la Unidad de Cuidados Intermedios; recibió penicilina cristalina endovenosa a 50 000 UI/g/dosis la cual cumplió por un día; al tener el resultado de VDRL del LCR negativo se le aplicó Penicilina G Benzatínica 600 000 UI intramuscular, y se refiere a la consulta de ETS del

Servicio de Dermatología para su seguimiento. En su tercer día de vida se evidenció coloración amarillenta en la piel, sin visceromegalias, con hiperbilirrubinemia a predominio de bilirrubina directa, [bilirrubina total (BT) 7,26 mg/dl y bilirrubina directa (BD) 3,96 mg/dl] por lo que se le inició fenobarbital como inductor enzimático a 3 mg/g/día, vía oral; a los 6 días del tratamiento se le realiza control de laboratorio, que reporta BD de 9,20 mg/dl. Tratamiento con ácido ursodexocólico a 20 mg/g/día, vía oral, cada 12 horas; en control a los 15 días del tratamiento, se aprecia mejoría con disminución de ictericia y BD de 5,28 mg/dl. Tratada durante 15 días más y referida al Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital José Gregorio Hernández de Catia para su evaluación y control.

DISCUSIÓN

La incidencia de HFNI se ha estimado en torno a 1 caso por cada 1 500-3 500 nacidos vivos. Antes de la introducción en 1960 de la profilaxis con gammaglobulina anti-D, el 80% de los casos de hidropesía fetal se debía a isoimmunización Rh. En la actualidad esta enfermedad se previene con éxito, y el HFNI constituye el 75% de todos los casos de hidropesía en los países desarrollados (5,7). El grupo de las causas idiopáticas ha disminuido en porcentaje a medida que se conoce más cada uno de los síndromes que lo componen, y los avances del diagnóstico prenatal (5).

Existe una lista de agentes infecciosos que se asocian con hidropesía fetal. Las causas más comunes son: toxoplasmosis, sífilis, citomegalovirus y parvovirus B19 (4). (Cuadro 1).

Existen varios mecanismos por lo que la infección fetal lleva a hidropesía no inmunológica (Cuadro 2). Hay evidencias de que la infección viral afecta al miocardio y produce miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva (8,9). La infección también puede producir hidropesía como resultado de insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto por anemia severa. La disminución en la producción de células rojas sanguíneas puede ser el resultado de la destrucción infecciosa del mayor órgano hematopoyético: el hígado (10), o por infección de las células progenitoras eritroides, como es el caso de la infección por parvovirus B19. Esta infección causa lisis de las células eritroprogenitoras antes de su madurez (11). La sobrevida de las células rojas

Cuadro 1
Causas infecciosas de hidropesía fetal

Virus	Bacterias/Espiroquetas
Parvovirus B19	Treponema pallidum
Citomegalovirus	Listeria monocitogénica
Coxsackie	Leptospira interrogans
Adenovirus	
Herpes simple tipo I/II	
Rubéola	Parásitos
Poliomielitis	Toxoplasma gondii
Influenza B	Tripanosoma cruzii
Virus sincitial respiratorio	
Otros	
Clamidia	
Ureaplasma ureolítico	

Cuadro 2
Mecanismos infecciosos de hidropesía fetal

Mecanismo	Ejemplo
Infección de células progenitoras de eritrocitos	Parvovirus B19
Miocarditis	Adenovirus, coxsackie
Destrucción hepática	Sífilis

sanguíneas en el feto, así como en el adulto con anemia hemolítica crónica, está acortada con rápido recambio. Por tanto, la anemia severa, con disminución de la capacidad de transportar oxígeno, como resultado frecuente de la infección por parvovirus B19 produce aplasia medular. Otro rol de las infecciones en la patogénesis de la hidropesía es la infección fetal (sepsis fetal) que conduce a anoxia, daño de células endoteliales e incremento de la permeabilidad capilar (12). El escape del plasma a través de las uniones epiteliales y de la membrana basal produce estados hidrópicos (13).

Después del diagnóstico ecográfico de hidropesía fetal y descartada su condición de inmune (test de Coombs indirecto) viene el segundo aspecto de importancia: buscar su causa, aplicar un tratamiento si es preciso y establecer un pronóstico. Un manejo diagnóstico apropiado para determinar las causas infecciosas de hidropesía se muestra en el Cuadro 3.

HIDROPESÍA FETAL INFECCIOSA

Cuadro 3
Aproximación diagnóstica de las causas infecciosas de hidropesía fetal

Agente	Pruebas diagnósticas	
	Infección materna	Infección fetal/neonatal
Parvovirus B19	IgM y IgG específica	IgM específica, detección del virus por RCP
Sífilis	VDRL	VDRL, examen del material de las lesiones en campo oscuro
Citomegalovirus	IgM específica o seroconversión a IgG	Aislar el virus del líquido amniótico, o fluidos corporales del feto o neonato
Herpes simple I/II	Cultivo del virus de las lesiones	Cultivo del virus del líquido amniótico, tejido fetales o del neonato
Toxoplasmosis	IgM, IgG específica	IgM ELISA
Rubéola	IgM, IgG específica o probar exposición compatible con la enfermedad	Aislar el virus de fluidos corporales del feto o neonato, IgM rubéola

RCP= reacción en cadena de la polimerasa.

Cuando la hidropesía es identificada por ecografía, están indicadas las pruebas serológicas específicas y cultivos. Sin embargo, las determinaciones de IgM en sangre fetal o neonatal que puedan ser útiles en el diagnóstico de infección congénita, pueden resultar negativas en la fase de infección documentada. Las pruebas específicas a agentes infecciosos aportan mayor sensibilidad en el diagnóstico y disminuyen las causas ideopáticas de hidropesía. Debido a que los procedimientos invasivos para determinar el cariotipo y hematocrito fetal forman parte en la evaluación recomendada para hidropesía fetal, obtener una pequeña muestra

de líquido amniótico o sangre fetal para las diferentes determinaciones diagnósticas, no añade riesgo al paciente y puede proveer información diagnóstica útil (4).

El pronóstico del feto con HFNI es malo, depende del origen de la hidropesía (14). Las malformaciones anatómicas, presentes en aproximadamente el 40% de los casos, comportan el peor pronóstico y constituyen situaciones letales en casi todos los casos. Otros signos de importancia pronóstica son el cariotipo, la gravedad de la anemia y la cantidad y localización de las colecciones líquidas. El riesgo de recidiva es escaso, a menos que la causa sea genética. Otros factores asociados y que contribuyen a mal pronóstico son preeclampsia, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, hemorragia posparto y dificultad para extraer la placenta (1).

En nuestro caso, el diagnóstico prenatal fue herpes simple I y II por determinaciones de anticuerpos en líquido amniótico pero al realizar serología en madre y recién nacida, resultaron negativas, por otro lado se diagnosticó una sífilis materna durante su hospitalización y la serología en la recién nacida fue reactiva; no existía malformación estructural en el feto por ecografía, por lo que implicaba mejor pronóstico.

En casos reportados de hidropesía fetal secundaria a sífilis congénita, los fetos presentan los signos clásicos: anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y evidencias radiográficas de distrofia metafisiaria en huesos largos (15,16). El diagnóstico se realiza con pruebas no treponémicas en suero, VDRL, con la confirmación por medio de pruebas específicas para treponema como son la microhemaglutinación (MHATO) o anticuerpo absorbido fluorescente de treponema (FTA-ABS). La seguridad y eficacia de la penicilina para hidropesía secundaria a sífilis está bien documentada (15,17). Reportes recientes han demostrado buena evolución con tratamiento de soporte agresivo y penicilina (15,18,19). Se han reportado fallas en el tratamiento con afectación fetal en aquellas madres tratadas con eritromicina que eran alérgicas a la penicilina. La seguridad de la desensibilización con penicilina en las embarazadas está demostrada (20), así como la regresión de la hidropesía intrauterina por sífilis después de la desensibilización y tratamiento materno (6).

El aciclovir ha sido administrado a numerosos recién nacidos con infección neonatal herpética con excelente tolerancia. La mortalidad disminuye de

75% a 40% en la enfermedad diseminada (21). Sin embargo, la eficacia de la terapia no es conocida en fetos con infección congénita con hidropesía o sin ella. La terapia con aciclovir por infección herpética en las embarazadas no parece ser teratogénica en estudios animales (22). Brown y Baker (23) revisaron recientemente la farmacocinética del aciclovir en la embarazada y establecieron tres posibles usos durante el embarazo: lesión genital primaria, varicela materna y supresión de recurrencia antes del trabajo de parto. Andreme y col. (24), después de 6 años de seguimiento prospectivo de 312 embarazadas que recibieron aciclovir, de las cuales 239 fueron expuestas en el primer trimestre, no encontraron incremento de defectos al nacimiento, cuando fueron comparadas con la población en general, y no hubo anomalías consistentes en los casos.

Basados en la literatura y debido a la ausencia de anomalías estructurales fetales con anticuerpos IgM para herpes simple I y II positivos en líquido amniótico, decidimos tratar a la paciente con aciclovir a dosis de 200 mg cada 4 horas por 5 dosis, durante 10 días, con vigilancia estricta de la madre y el feto, sin encontrar efectos colaterales ni malformaciones fetales evidentes.

En el caso de toxoplasmosis, la administración de espiramicina, sulfadiazina y pirimetamina materna disminuye la incidencia de secuelas a largo plazo en la enfermedad congénita (25), pero no se tienen estudios específicos en referencia a hidropesía fetal. La terapia con ganciclovir es teratogénica en estudios animales (25). No se conoce terapia antiviral para la infección de parvovirus B19 y las transfusiones intrauterinas son controversiales, pues existe el riesgo de morbi-mortalidad fetal aun en manos experimentadas (26,27). Existen trabajos no controlados del manejo conservador (expectante) comparados con las transfusiones en útero, en donde no se reporta si las transfusiones mejoran la supervivencia a corto y largo plazo, por otra parte, la resolución espontánea de algunos casos con obtención de recién nacidos saludables y trabajos de partos normales, complican aún más la decisión de cuándo intervenir (28-33) (Cuadro 4).

La amniocentesis se ha utilizado para extraer el exceso de líquido amniótico, mejorar las incomodidades de la madre y reducir el riesgo de parto pretérmino. En ciertos casos seleccionados, se realiza paracentesis y toracocentesis fetal para disminuir las posibilidades de distosias y facilitar la reanimación fetal (34,35). Otras modalidades

Cuadro 4

Terapia específica para hidropesía fetal en útero secundaria a infección

Infección materna	Terapia materna
Parvovirus B19	No se conoce antiviral Transfusiones intrauterinas?
Sífilis	Penicilina
Citomegalovirus	Ganciclovir, no aprobado durante el embarazo
Herpes simple	Aciclovir utilizado en infecciones diseminadas, efectos fetales no conocidos
Toxoplasmosis	Espiramicina y/o pirimetamina, sulfadiazina, ácido fólico

terapéuticas que se han utilizado con resultados prometedores son la inyección intraperitoneal de hematíes o albúmina y la derivación toracoamniótica en los casos de derrames pleurales.

Concluimos que la ecografía, de forma seriada, nos ayudará en el diagnóstico y evolución de hidropesía fetal. El control fetal invasivo y/o no invasivo nos permitirá conocer aún más los efectos de los diferentes medicamentos sobre la hemodinamia y comportamiento fetal.

REFERENCIAS

1. Arias F, Sarmiento A. Dismorfología fetal. En: Arias F. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2ª edición. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1994.p.326-362.
2. Hansman M, Gembruch U, Bald R. Management of the fetus with noimmune hydrops. En: Harrison M, Golbus M, Filly R, editores. The unborn patient. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1991.p.248-256.
3. García M, Ginés M, Costales C, Hernández A, Martínez P, Montalvo J, et al. Hidrops fetal no inmune: traducción clínica de un diagnóstico ecográfico. *Toko-Gynecol Pract* 1997;623:443-449.
4. Barron S, Pass R. Infectious causes of hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1995;19(6):493-498.
5. Queenan J Jr, Queenan J. Immune and no immune hydrops fetalis. *Postgrad Obstet Gynecol* 1990;(24):1-5.
6. Chin D. Evaluación ecográfica del hidrops fetalis. En: Callen P, editor. *Ecografía en obstetricia y ginecología*. 3ª edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1995.p.455-476.

HIDROPESÍA FETAL INFECCIOSA

7. Mignon-Rigot, Rudigoz R, Salle B, Dargent D. Non-immunologic fetal ascites and anasarca. A propose of 44 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (París)* 1988;17(8):1063-1068.
8. Towbin J, Griffin L, Martin A. Intrauterine adenoviral myocarditis presenting as nonimmune hydrops fetalis: Diagnosis by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:144-150.
9. Bates H. Coxsackie virus B3 calcific pancarditis and hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:144-150.
10. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M. Hydrops fetalis associated with ureoplasma urealyticum. *Acta Paediatr* 1992;81:851-852.
11. Young N, Harrison M, Moore J. Direct demonstration of the human parvovirus in the erythroid progenitor cells infected in vitro. *J Clin Invest* 1984;74:2024-2032.
12. Im S, Rizos N, Joutsu E, Shime J, Benzie RJ. Non-immunologic hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:566-569.
13. Santolaya-Forgas J, Warsof S. Hydrops and associated anomalies. En: Brock D, Rodeck C, Ferguson-Smith M, editores. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1992.p.329-347.
14. Torrealba R, Pérez G, Sosa A. Hidrops fetal: revisión de 10 años. Unidad de Perinatología, Universidad de Carabobo en el período comprendido entre 1987-1997. *Ultrasonido en Medicina* 1998;14:17-19.
15. Barton J, Torpe E, Shaver D. Non-immune hydrops fetalis associated with maternal infection with syphilis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:56-58.
16. Chawla V, Pandit P, Nkrumah F. Congenital syphilis in the newborn. *Arch Dis Child* 1988;63:1393-1394.
17. Tabbakh G, Elejalde B, Broekhuizen F. Primary syphilis and nonimmune hydrops in a penicillin-allergic women. *J Reprod Med* 1994;39:412-414.
18. Lee de Granadillo C, Ortega HR. Sífilis congénita en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1979;39(4):219-226.
19. Wakszol de Schmidmajer E. Sífilis y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1981;41(1):41-43.
20. Wendel G, Stark B, Jamison R. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985;312:1229-1232.
21. Whitley R, Arvin A. Herpes simplex infections. En: Remington, Klein J, editores. *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*. 4ª edición. Filadelfia: W Saunders; 1995.p.354-376.
22. Stahlmann R, Klug S, Lewandowski C. Teratogenicity of acyclovir in rats. *Infection* 1987;15:261-262.
23. Brown Z, Baker D. Acyclovir therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:526-531.
24. Andrews E, Yankaskas B, Cordero J, Schoeffler K, Hampp S. The acyclovir in pregnancy registry advisory committee. Acyclovir in pregnancy registry: Six years experience. *Obstet Gynecol* 1992;79(1):7-13.
25. Mirlesse V, Jacquemard F, Daffos F. Toxoplasmosis in pregnancy. Diagnosis and new therapeutic possibilities. *Presse Med* 1993;2:258-262.
26. Enders G, Biber M. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Behring Inst Mitt* 1990;85:74-78.
27. Soothill P. Intrauterine blood transfusion for non-immune hydrops fetalis due to parvovirus B19 infection. *Lancet* 1990;336:121-122.
28. Glaser C, Tannenbaum J. Newborn with hydrops and resh. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:980-981.
29. Morey A, Nicolini U, Welch C. Parvovirus B19 infection and transient fetal hydrops. *Lancet* 1991;337:496.
30. Humphrey W, Magoon M, O'Shaughnessy R. Severe nonimmune hydrops secondary to parvovirus B19 infection: Spontaneous reversal in utero and survival of a term infant. *Obstet Gynecol* 1991;78:900-902.
31. Pryde P, Nugent C, Pridjian. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops secondary to human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:859-861.
32. Weiner C, Naides J. Fetal survival after human parvovirus B19 infection: Spectrum of intrauterine response in a twin gestation. *Am J Perinatol* 1992;9:66-68.
33. Sheikh A, Ernest J, O'Shea M. Long-term outcome in fetal hydrops from parvovirus B19 infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:337-341.
34. Shenker L, Reed K, Anderson C. Significance of oligohydramnios complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1597-1600.
35. Hallak M, Donnenfeld A. Nonimmune hydrops fetalis. *Postgrad Obstet Gynecol* 1990;10(15):1-5.