

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. LINEAMIENTOS DE ATENCIÓN INTEGRAL PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA CON *TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL* COMO TERAPIA ALTERNA EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ

Bayona Lázaro Jose¹, Camaño Sabogal Daniela¹, Uscategui B. Luciana¹, Arias Sánchez Andrés², Acosta Parada Camilo³ Universidad de Pamplona, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Colombia

RESUMEN: La toxoplasmosis es una infección parasitaria causada por *Toxoplasma gondii*, asintomática en inmunocompetentes, incluyendo gestantes. Sin embargo, puede haber una transmisión materno-fetal que genera toxoplasmosis congénita, patología considerada un problema de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo. Existe un gran desconocimiento acerca del diagnóstico y estadificación de esta patología, perdiendo la oportunidad de un abordaje temprano y un tratamiento precoz que prevenga complicaciones. Además, el manejo de la toxoplasmosis nos presenta un desafío, con esquemas terapéuticos de larga duración, efectos secundarios graves que requirieron cambio de la terapia falta de disponibilidad en países subdesarrollados.

La presente guía se realiza con el firme propósito de brindarle al personal médico que labora en la ESE Hospital Universitario Erasmo Meoz en diferentes servicios el desarrollo de recomendaciones del diagnóstico temprano, la estadificación de riesgo y terapias alternas para el tratamiento de toxoplasmosis congénita, tratando de encontrar el camino más adecuado y sustentado para que las conductas derivadas de su aplicación beneficien a los usuarios y se establezcan criterios prácticos para los trabajadores de la salud.

Palabras clave: toxoplasmosis congénita, diagnóstico, tratamiento, contexto social.

ABSTRACT: Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by *Toxoplasma gondii*, which is asymptomatic in immunocompetent individuals, including pregnant women. However, there may be a maternal-fetal transmission that generates congenital toxoplasmosis, a pathology considered a public health problem, especially in developing countries. There is a great lack of knowledge about the diagnosis and statification of this pathology, losing the opportunity for an early approach and early treatment to prevent complications. In addition, the management of toxoplasmosis presents us with a challenge, with long-lasting therapeutic regimens, severe side effects that required a change of therapy and lack of availability in underdeveloped countries.

This guide is made with the firm purpose of providing medical staff working at the ESE Hospital Universitario Erasmo Meoz in different services with the development of recommendations for early diagnosis, risk stratification and alternative therapies for the treatment of congenital toxoplasmosis, trying to find the most appropriate and supported way so that the behaviors derived from its application benefit users and establish practical criteria for health workers.

Key words: congenital toxoplasmosis, diagnosis, treatment, social context.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una infección parasitaria causada por el microorganismo *Toxoplasma gondii*. Es asintomática en personas inmunocompetentes, incluyendo las mujeres gestantes. Sin embargo, puede haber una transmisión materno-fetal que genera toxoplasmosis congénita (TC).⁽¹⁾

A nivel mundial, la toxoplasmosis primaria durante la gestación genera anualmente 190.100 nuevos casos de TC. Esta patología puede provocar un deterioro neurológico grave y comprometer la salud visual del neonato y, en la mayoría de los casos, es causada por una infección primaria en una mujer embarazada inmunocompetente. La infección activa se caracteriza por la presencia de taquizoítos, mientras que los quistes tisulares se caracterizan en la enfermedad latente.⁽²⁾

Colombia es un país con alta prevalencia de TC por sus condiciones socioecológicas, se estima que más de la mitad de las mujeres embarazadas (50-60%) tienen anticuerpos contra *T. gondii*, lo que sugiere que existe una alta

exposición y circulación del parásito en el país.⁽³⁾

Aunque la infección por *T. gondii* es fácilmente diagnosticable y efectivamente tratable en la madre, fuera del entorno de detección prenatal, el diagnóstico del recién nacido y el tratamiento temprano pueden ser problemáticos. De hecho, la gran mayoría de los recién nacidos infectados presentan un examen clínico normal, con IgG positiva de origen materno y posiblemente IgA e IgM negativas, con la consecuencia de un tratamiento tardío en casos subclínicos que son el objetivo ideal del tratamiento farmacológico a largo plazo. Además, la toxoplasmosis está en la lista de enfermedades desatendidas de la pobreza, y como consecuencia, el interés de los fabricantes es bajo y el estándar de tratamiento sigue dependiendo de una combinación de medicamentos tóxicos y no curativos.⁽²⁾

Por lo tanto, los desafíos para desarrollar un tratamiento más eficaz para esta patología incluyen la disminución de la toxicidad, el logro de concentraciones terapéuticas en el cerebro y el ojo, la reducción de la duración, la eliminación

de quistes tisulares del huésped y la creación de una formulación económica y práctica para su uso en diferentes recursos de áreas pobres del mundo. Durante la última década, se han logrado avances significativos en la identificación y el desarrollo de nuevos compuestos para el tratamiento de la toxoplasmosis, los cuales han sido optimizados para su eficacia contra la toxoplasmosis durante el desarrollo preclínico. Los medicamentos con mayor eficacia, así como características que abordan los aspectos únicos de la toxoplasmosis, tienen el potencial de mejorar en gran medida la terapia de esta enfermedad.⁽⁴⁾

La presente guía se realiza con el firme propósito de brindarle al personal médico que labora en la ESE Hospital Universitario Erasmo Meoz en diferentes servicios (parasitología, ginecología, neonatología e infectología, tanto de adultos como pediátrica) el desarrollo de recomendaciones del diagnóstico temprano, la estratificación de riesgo y terapias alternas para el tratamiento de toxoplasmosis congénita, principalmente en la población de alto riesgo, tratando de encontrar el camino más adecuado y sustentado para que las conductas derivadas de su aplicación beneficien a los usuarios y se establezcan criterios prácticos para los trabajadores de la salud.

OBJETIVOS

Objetivo general

Brindar a los profesionales de la salud que atienden pacientes de alto riesgo de toxoplasmosis congénita en la ESE Hospital Universitario Erasmo Meoz, la mejor evidencia disponible con respecto a la efectividad y seguridad de las intervenciones para la detección temprana, estratificación y tratamiento con terapias alternas de esta enfermedad.

Objetivos específicos

- Describir e identificar el patrón de presentación de TC en el recién nacido
- Incrementar la oportunidad en el manejo de la TC en la población de alto riesgo
- Proveer a la institución y a otras entidades de la salud un instrumento de práctica clínica para nuevas alternativas en el manejo de la TC con base a la prevención de presentar cualquier tipo de complicaciones relevantes de esta patología.
- Garantizar el mejoramiento de la calidad de la atención en salud al usuario.

MARCO TEÓRICO

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una de las zoonosis parasitarias más difundidas en el mundo. Se estima que más de un tercio de la población humana está infectada. La primoinfección, generalmente, es

asintomática, autolimitada y de muy bajo riesgo en las personas inmunocompetentes; ocurre una vez en la vida y deja un estado de inmunidad humoral y celular permanente, lo cual obliga a distinguir entre la infección muy común y la enfermedad infrecuente. Afecta a ambos sexos en la misma proporción. ⁽⁸⁾

En la naturaleza este protozoo se presenta en tres estadios: los taquizoítos, los bradizoítos y los esporozoítos. Los primeros presentan una estructura citoesquelética o conoide en su parte apical, utilizada para la invasión celular. Son elementos intracelulares que se multiplican por endodiogenia dentro de una vesícula parasitófora de las células nucleadas de los vertebrados. Estas vesículas pueden contener de 8 a 32 taquizoítos que, cuando son liberados, colonizan nuevas células. Simultáneamente al desarrollo de la respuesta inmune, el parásito deja de proliferar y se forman los quistes tisulares, especialmente en músculo estriado, cardíaco, cerebro y placenta. Estos quistes pueden contener en su interior hasta 1000 bradizoítos, que poseen tamaño y estructura semejantes al taquizoíto, pero de multiplicación muy lenta. Los quistes tisulares, son impermeables a las drogas utilizadas en el tratamiento y destruidos por la cocción durante varios minutos a temperaturas ≥ 66 °C. ⁽⁸⁾

Los ooquistes, que contienen en su interior los esporozoítos, se generan solo en el intestino de los felinos y son

eliminados en las heces; tienen una pared que los hace muy resistentes a las condiciones de la vida libre. Son impermeables al agua, a los químicos y muy resistentes a las condiciones climáticas. El ser humano adquiere esta infección mediante la ingesta de los ooquistes, presentes en verduras y agua, o los quistes tisulares, en los alimentos de origen animal. ⁽⁸⁾

Epidemiología

La infección por *T. gondii* se encuentra mundialmente distribuida y esto la distingue de otras parasitosis que afectan sobre todo a los países tropicales, y no son endémicas en los países desarrollados. Sin embargo, hay variaciones en la prevalencia entre las diversas regiones geográficas del mundo. Estas variaciones parecen correlacionarse con la alimentación y los hábitos higiénicos de las personas, lo cual soporta la ruta oral como el mecanismo más importante de transmisión. Por esto, las diferencias existentes entre los sistemas de crianza de animales para consumo humano, los sistemas de riego de aguas en los cultivos, las costumbres alimentarias de los grupos humanos, y las condiciones higiénicas generales, juegan un papel fundamental en la transmisión de las infecciones por *T. gondii* en cada zona geográfica. Ciertas temperaturas y humedades favorecen la maduración y la supervivencia de los ooquistes. Los climas muy fríos o muy calientes o secos son adversos para el parásito.

En Colombia, más de la mitad de las mujeres embarazadas (50-60%) presentan serología contra infecciones con *T. gondii*, lo que sugiere que existe una alta exposición y circulación del parásito en el país. Se espera que entre el 0,6 y el 3% de las mujeres adquieran la infección durante el embarazo. El riesgo es mayor para las adolescentes, con un riesgo de seroconversión del 1,5 % y menor para las mujeres embarazadas de 35 años o más, con un riesgo de seroconversión del 0,7 %.¹ Hay información sobre las diferencias en las frecuencias de infección congénita en Colombia. Por ejemplo, Florencia (Caquetá) y Armenia (Quindío) tienen los porcentajes más altos (3 y 6/1.000 nacidos vivos, respectivamente); mientras que Cúcuta y Riohacha tuvieron los porcentajes más bajos (0,5 y 0,7/1.000 nacidos vivos respectivamente).⁽³⁾

Toxoplasmosis congénita

La toxoplasmosis congénita es el resultado de la afectación del feto, como consecuencia de la infección materna. La posibilidad y el grado de afectación fetal dependen, básicamente, del período de la gestación en que se produce la infección primaria materna. La posibilidad de contagio del feto se incrementa con la edad de la gestación, siendo mayor durante el tercer trimestre de la misma. Por el contrario, el grado de afectación fetal es mayor cuando la infección se produce en las primeras semanas del embarazo y va disminuyendo a medida que transcurre la gestación.⁽¹⁰⁾

Manifestaciones clínicas

La tríada clásica de la toxoplasmosis congénita es la presencia de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Se observa cuando la infección se produce en los primeros meses de la gestación y ocasiona graves secuelas visuales y neurológicas en el RN.

Jack Remington planteó cuatro formas de presentación, según los diferentes grados de afectación y manifestación en el desarrollo del niño.

1. Enfermedad neonatal temprana.
2. Enfermedad moderada a grave, que ocurre en los primeros meses de vida.
3. Enfermedad con secuelas o manifestaciones tardías.
4. Infección subclínica o asintomática.

Dentro del primer grupo (manifestaciones tempranas) se evidencian síntomas de infección diseminada, tales como hepatomegalia, esplenomegalia, exantema maculopapular, púrpura, ictericia prolongada, miocarditis, distrés respiratorio, anemia, trombocitopenia y coriorretinitis, entre otros. Se asocian síntomas de compromiso del SNC: microcefalia, hidrocefalia progresiva, convulsiones, secundarios al daño estructural del encéfalo (necrosis, obstrucción del acueducto de Silvio), y su mejoría es improbable.⁽⁸⁾

En el segundo grupo, con enfermedad moderada a grave, se incluyen los niños a quienes el diagnóstico se efectúa en diferentes tiempos después del

nacimiento, ya sea por el reconocimiento tardío de la enfermedad (síntomas leves e inespecíficos previos) o que nacieron asintomáticos y se manifestaron tardíamente. En este grupo, los síntomas y signos son secundarios a inflamación aguda del SNC, en quienes las lesiones con tratamiento oportuno pueden involucionar completamente, a excepción de la coriorretinitis. ⁽⁸⁾

El tercer grupo comprende a niños con desórdenes leves y signos solitarios de infección prenatal: hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia con o sin trombocitopenia, que suelen pasar desapercibidos. Se diagnostica por la presencia de una secuela o la reactivación de lesiones retinianas. ⁽⁸⁾

Por último, el cuarto grupo, el más frecuente, comprende a los niños con infección subclínica o asintomática; son los RN cuya evaluación inicial muestra ausencia de síntomas, pero presentan títulos de IgG persistentes o crecientes como única expresión de su infección. No es posible predecir cuáles de estos niños desarrollarán o no manifestaciones tardías. El mayor porcentaje de los neonatos infectados en la segunda mitad del embarazo pertenecerán a este grupo y su diagnóstico dependerá de la evaluación serológica adecuada del binomio. El compromiso oftalmológico y del SNC debe investigarse de rutina y exhaustivamente en los niños expuestos con alto riesgo de transmisión, independientemente del tratamiento materno. ⁽⁸⁾ Al nacer, solo el 3-5% de los RN con toxoplasmosis presenta una o

varias cicatrices retinianas y menos del 1% evidencia cataratas o microoftalmia.

Serología

Los anticuerpos maternos del tipo IgG son transferidos por la madre al feto, ya que atraviesan la barrera hemato-placentaria. En los recién nacidos no infectados, estos anticuerpos van disminuyendo progresivamente hasta desaparecer entre los 6 y los 12 meses de vida. En el recién nacido con toxoplasmosis congénita, el título de anticuerpos IgG frente a *T. gondii* pueden aumentar progresivamente y, en cualquier caso, estos anticuerpos persisten detectables más allá de los 12 meses de vida. La proporción de IgG de baja avididad, marcador de toxoplasmosis reciente, dependerá del momento en que se produjo la infección fetal. ⁽¹⁰⁾

El recién nacido con toxoplasmosis congénita suele producir IgM e IgA específicas frente a *T. gondii* que pueden detectarse durante los primeros 6 meses de vida, aunque su título y evolución dependerán del período del embarazo en el que se produjo la infección, siendo posible la ausencia de este tipo de anticuerpos. Mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta o enzimo-inmunoanálisis es posible detectar IgM o IgA en un 75% de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita. Otras técnicas más complejas, como el ensayo de inmunofiltración (ELISA) o el inmunoblot, permiten

detectar la aparición de anticuerpos IgG, IgM o IgA en el 90% de los casos de toxoplasmosis congénita.

Detección del parásito o su ADN

El aislamiento de *T. gondii* puede intentarse en muestras de sangre, orina, LCR y tejidos del recién nacido. Las técnicas de elección son la inoculación en el ratón y el cultivo celular en fibroblastos humanos. Estas técnicas, debido a su complejidad, sólo están al alcance de determinados laboratorios de referencia. El examen histopatológico puede permitir la visualización del parásito en los tejidos fetales. ⁽¹⁰⁾

Diagnóstico de toxoplasmosis congénita en el recién nacido

El diagnóstico posnatal es esencial debido a la falla del diagnóstico prenatal en aproximadamente el 15% de los casos y la adquisición materna tardía en el embarazo.

Al nacer, un nivel alto de IgG podría reflejar transporte transplacentario. El control secuencial del nivel de IgG específica (en paralelo con la muestra anterior) en comparación con la disminución esperada en la IgG transportada (uno a la mitad por mes) muestra que, entre las edades de 2 y 6 meses, el bebé ha sido infectado de

acuerdo con el nivel de IgG estabilizado o en aumento. Más allá de los 12 meses de edad, la persistencia o desaparición de IgG confirma o descarta definitivamente TC, respectivamente; desafortunadamente, el estándar de oro para el diagnóstico es inútil para la decisión sobre el tratamiento. ⁽¹⁰⁾

En algunos bebés infectados, el tratamiento puede conducir a la negativización de IgG durante el seguimiento, creando la falsa sensación de que el bebé no está infectado. Sin embargo, en los lactantes infectados, la interrupción del tratamiento va seguida de un Rebote de Toxoplasma de IgG, mientras que, en los no infectados, la IgG permanece permanentemente negativa. La demostración de IgM y/o IgA positivos en muestras de suero o sangre total del recién nacido es muy específica cuando se puede descartar la fuga de anticuerpos maternos, porque ninguno de los dos atraviesa la placenta. En general, las sensibilidades IgM e IgA han mostrado un 52 % y un 55 %, respectivamente. Todavía se prefiere el ensayo de aglutinación inmunoabsorbente (ISAF), debido a su mejor sensibilidad (p. ej., 81,1 % frente a 64,8 %) y especificidad, persistencia a largo plazo en sangre infantil y pocos resultados falsos positivos. ⁽¹⁰⁾

Tratamiento de la toxoplasmosis congénita en estadio prenatal y postnatal

Con el fin de evitar la transmisión vertical se ha usado la espiramicina en mujeres

gestantes desde el momento de la concepción hasta la semana 18 de gestación, y después de la semana 18 de gestación se recomienda la combinación de P+ S y ácido folínico, ya que se cree que estos medicamentos al poder atravesar la placenta pueden proporcionar un tratamiento efectivo al feto.⁽¹¹⁾

En la guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo, se recomienda como tratamiento de primera línea la combinación de P + S y ácido folínico, y como alternativas, ya sea por efectos adversos o limitaciones, la clindamicina, sulfadoxina o azitromicina en conjunto con Pirimetamina más ácido folínico, o también se referencia el cotrimoxazol en algunas revisiones.

Se ha encontrado que el tratamiento posnatal disminuye tanto el desarrollo de nuevos signos y síntomas como el empeoramiento clínico de los signos y síntomas existentes.⁽¹¹⁾ En los recién nacidos, la pirimetamina-sulfadoxina más ácido folínico también se usa en algunos lugares y parece ser bien tolerada. Sin embargo, la espiramicina no trata la infección establecida en esta población y no debe usarse. Varios estudios mencionan lo importante de que el tratamiento de la TC debe continuarse durante al menos 1 año, con sus respectivos controles con base a la clínica y la serología para detectar fallas en el tratamiento. Dado que algunas manifestaciones clínicas, especialmente

las lesiones oculares, pueden no manifestarse hasta más adelante en la vida y que requiere un seguimiento a largo plazo.⁽¹²⁾

Las dosis recomendadas son: pirimetamina 2 mg/kg en dosis inicial y continuar con 1 mg/kg por día hasta completar un año, y la sulfadiazina 100 mg/kg por día distribuidos en dos dosis hasta completar un año; como la sulfadiazina no se encuentra disponible en Colombia se plantean otras opciones que se discuten a continuación.⁽¹¹⁾

Terapias alternas

Se ha demostrado que el TMP/SMX tiene una eficacia similar a la P + S y puede usarse como una alternativa si los pacientes con TC no tengan alergia a las sulfas y en caso de que la pirimetamina no se tolere o no esté disponible. Sin embargo, el uso de estas terapias alternativas está respaldado por pocos datos clínicos y estos regímenes tienen tasas similares de intolerancia del paciente. Además de los efectos secundarios frecuentes, la pirimetamina y la sulfadiazina que se asocian con reacciones graves raras y que pueden ser mortales, como agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y necrosis hepática. Por lo tanto, se puede decir que los medicamentos menos tóxicos mejorarían en gran medida la atención de los pacientes con TC.⁽¹²⁾

Al comparar la eficacia del tratamiento clásico de TC (Soheilian 2005), consistente en P + S versus un tratamiento alternativo de TMP/SMX (ambos durante seis semanas y con la administración subsecuente de prednisolona 1 mg/kg/día al tercer día de inicio de los antibióticos y con disminución gradual durante dos semanas) el cual se encontró que en términos de reducción del tamaño de la lesión y mejoría en la agudeza visual fueron similares. Por lo tanto, la terapia con TMP/SMX parece ser una alternativa aceptable al tratamiento clásico para la TC, dado los costos, efectos adversos y disponibilidad del mismo en el país. ⁽¹³⁾

Algunos estudios también han mencionado que los corticosteroides en combinación con antibióticos estarían indicados en la TC para disminuir las posibles secuelas de la inflamación intraocular que conllevan al deterioro de la visión, mencionan también que es favorable indicarlo en presentaciones en las que afecta al SNC donde la proteinorraquia sea marcada (proteínas en LCR > 1 g/dl), siendo esta propuesta de gran ayuda al momento de abordar un manejo completo a fin de prevenir complicaciones mayores. Además, han propuesto que se requiere realizar nuevos ensayos controlados aleatorios, y así determinar el papel de los corticosteroides en esta enfermedad. ⁽¹¹⁾

Diagnóstico diferencial

Comprende al grupo de enfermedades infecciosas del acrónimo TORCH, que incluye citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple, rubéola, sífilis, varicela, dengue, chikungunya, malaria, Zika y Ébola en particular.

El principal diagnóstico diferencial de la infección por toxoplasmosis congénita es el citomegalovirus congénito; una de sus principales divergencias es la afección y posterior secuela, siendo en toxoplasmosis a nivel de visión y en CMV, de audición.

METODOLOGÍA

En la presente guía utilizamos una metodología basada en la evidencia, a partir de una investigación sistemática comprendida en la búsqueda de artículos, revisión de temas, consenso de expertos, etc., en bases de datos como PubMed, Uptodate, Elsevier, Google Scholar, Scielo, obteniendo un total de 16 artículos de revisión sobre las estadísticas, datos epidemiológicos, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del estado clínico de los pacientes con sospecha de o diagnóstico de toxoplasmosis congénita, incluimos, principalmente, literatura latinoamericana para aportar el contexto social, terapias alternativas, secuelas e implicaciones a largo plazo y enfrentarlo con las guías internacionales en cuanto al manejo establecido ideal para esta patología.

Para ver algoritmo de estadificación, diagnóstico y manejo de la toxoplasmosis congénita. de ver anexo 1.

CONCLUSIONES

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad de gran prevalencia y distribución mundial, con una carga de morbilidad para el menor afectado por sus múltiples complicaciones, pero prevenible si se hace un diagnóstico temprano, comenzando su tamizaje con IGM desde la consulta preconcepcional, así como en cada etapa del embarazo.

Ante la sospecha de un paciente con toxoplasmosis congénita lo primero es estadificar su riesgo a través del perfil epidemiológico de la madre, en esta guía lo hacemos a través de un semáforo según resultado de las pruebas de IGM, IGG e IGA.

En el menor es regla siempre que el resultado de serología IGM positivo confirma e IGM negativo no descarta, debemos siempre hacer un seguimiento a estos pacientes en busca de manifestaciones clínicas o seroconversión en el tiempo.

El tratamiento para toxoplasmosis congénita está basado en regímenes de P + S, pero el acceso a este medicamento es limitado en nuestro medio, por lo cual esta guía recomienda como terapia alterna el uso de TMP/SMX, medicamento con utilidad demostrada en toxoplasmosis cerebral en inmunosuprimidos, con menor

evidencia en la congénita, sin embargo, de más fácil acceso a nuestra población.

Con este algoritmo pretendemos además incentivar la investigación, esperamos generar tal impacto que gran parte de la población en subregistro se capte y permita una mejor muestra para estos, con miras a entender mejor nuestro perfil epidemiológico, factores de riesgo y elevar la evidencia en el uso de terapias alternas de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarado-Socarras JL, Zárate A, Rodríguez-Morales AJ, Guerrero CF, Giraldo JM. Toxoplasmosis congénita: la importancia de la adherencia a las guías y las implicaciones clínicas en Colombia [Congenital toxoplasmosis: the importance of adherence to guidelines and clinical implications in Colombia.]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(4):370-375. Spanish. doi: 10.24875/BMHIM.20000238. PMID: 34351889
2. Buffolano, W. (2018). Toxoplasmosis in the Fetus and Newborn. *Neonatology*, 1711–1725. doi:10.1007/978-3-319-29489-6_253.

3. Cortes JA, et al. Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio* 2017. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i2.654>
4. Alday, P. H., & Doggett, J. S. (2017). Drugs in development for toxoplasmosis: advances, challenges, and current status. *Drug design, development and therapy*, 11, 273.
5. Toxoplasmosis ocular: aspectos clínico-epidemiológicos en edad pediátrica: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000400013
6. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005420. DOI: 10.1002/14651858.CD005420.pub2. Accedida el 16 de mayo de 2022.
7. Torre, Diogo & Casari, Salvatore & Speranza, F & Donisi, A & Gregis, Giampietro & Poggio, A & Ranieri, Scott & Orani, A & Angarano, Gioacchino & Chiodo, Francesco & Fiori, G & Carosi, G. (1998). Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 42. 1346-9.
8. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita 2020: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000200257&lang=pt
9. Rosso, F., Agudelo, A., Isaza, Á., & Montoya, J. G. (2007). Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. *Colombia médica*, 38(3), 316-337.
10. Sierra, M., Bosch, J., Juncosa, T., Matas, L., Muñoz, C., & Andreu, A. (1998). Diagnóstico serológico de las infecciones por *Toxoplasma gondii*. Internet <http://www.seimc.org>.
11. Rueda-Paez, Y. S., Valbuena-Ruiz, L., Quintero-Pimiento, N., Pinilla-Plata, A., & Sayago-Silva, J. (2019). Toxoplasmosis congénita, una mirada en la actualidad del tratamiento; revisión de la

- literatura. MedUNAB, 22(1), 51-63.
12. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. 2018. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. Clin Microbiol Rev 31:e00057-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-17>.
 13. Navarro, D. L. H., Gómez, J. H. D., De la Cruz Barrera, A. C., & Ramírez, J. C. M. (2012). Antibióticos sistémicos para retinocoroiditis por toxoplasmosis. Revisión sistemática de la literatura. Medicina UPB, 31(2), 170-180.
 14. Demmler-Harrison G. *Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis*. Disponible en: https://www-uptodate-com.fucsalud.basesdedatosezproxy.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=citomegalovirus%20cong%C3%A9nito&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1#H92269684
 15. Quintero, L. (2002). Sistema de Vigilancia Epidemiológica en Toxoplasmosis: definición de caso y notificación. Revista de Salud Pública, 4, 29-30.
 16. Izquierdo, G; Sandoval, A. (2021) *Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazo y el recién nacido*. Rev Chilena Infectol 2021; 38 (6): 824-856

ANEXO

1. Flujoograma de estatificación, diagnóstico y manejo de la toxoplasmosis congénita.

