



Toxoplasmosis ocular activa: consideraciones actuales sobre el tratamiento

Active ocular toxoplasmosis: current management considerations

Bárbara Taysel Naranjo Valladares¹✉, **Maria Amparo León Sánchez**², **Meisy Ramos López**³

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Centro Provincial Oftalmológico de Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Pinar del Río Hermanos Saiz Montes de Oca. Pinar del Río, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

Recibido: 15 de junio de 2021

Aceptado: 21 de agosto de 2021

Publicado: 29 de septiembre de 2021

Citar como: Naranjo Valladares BT, León Sánchez MA, Ramos López M. Toxoplasmosis ocular activa: consideraciones actuales sobre el tratamiento. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(5): e5170. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5170>

RESUMEN

Introducción: la toxoplasmosis ocular constituye la principal causa de uveítis posterior en el mundo; representa un trastorno recurrente con fatales consecuencias para la visión.

Objetivo: exponer las diferentes alternativas actuales de tratamiento en la toxoplasmosis ocular

Métodos: se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el empleo de literatura nacional e internacional, en formato electrónico e impreso en el buscador de acceso libre Google académico y las bases de datos de Medline/Pubmed y Scielo.

Desarrollo: en la actualidad aún no existe un consenso en cuanto a la mejor pauta de tratamiento, por lo que el objetivo de esta revisión es exponer las diferentes alternativas según la bibliografía consultada nacional e internacional. Sus indicaciones están determinadas por las condiciones clínicas del paciente: la edad pediátrica, el embarazo, el estado inmune del individuo enfermo, la intensidad del cuadro inflamatorio ocular y el número de recurrencias. Las opciones terapéuticas de modo general se realizan con inhibidores de dihidrofolato, sulfonamidas y esteroides.

Conclusiones: la finalidad del tratamiento está enfocada en disminuir la replicación del parásito durante la etapa activa y minimizar el daño retinal, fundamentalmente en las lesiones que afecten la mácula. Por lo que resulta de interés el conocimiento de las distintas alternativas, a fin de lograr un buen resultado visual del paciente afecto por toxoplasmosis ocular y evitar la discapacidad visual o ceguera por esta parasitosis.

Palabras clave: Uveítis; Toxoplasmosis Ocular; Terapéutica; Antiinfecciosos; Corticoesteroides.

ABSTRACT

Introduction: ocular toxoplasmosis is the leading cause of posterior uveitis in the world; it represents a recurrent disorder with fatal consequences for vision.

Objective: to present the different current treatment alternatives in ocular toxoplasmosis.

Methods: a bibliographic search was carried out using national and international medical literature, in electronic and printed format in the open access search engine Google Scholar and the Medline/Pubmed and SciELO databases.

Development: at present there is still no consensus as to the best treatment guideline, therefore the aim of this review is to present the different alternatives according to the national and international medical literature consulted. Its indications are determined by the clinical conditions of the patient: pediatric age, pregnancy, the immune status of the patient, the intensity of the ocular inflammatory condition and the number of recurrences. The therapeutic options are generally carried out with dihydrofolate inhibitors, sulfonamides and steroids.

Conclusions: the purpose of treatment is focused on reducing parasite replication during the active stage and minimizing retinal damage, mainly in lesions affecting the macula. Therefore, it is of interest to know the different alternatives in order to achieve a good visual outcome in patients affected by ocular toxoplasmosis and avoid visual disability or blindness due to this parasitic disease.

Keywords: UVEITIS; TOXOPLASMOSIS, OCULAR; THERAPEUTIC; ANTI-INFECTIVE AGENTS; ADRENAL CORTEX HORMONES.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis ocular constituye la principal causa de uveítis posterior en el mundo; representa un trastorno recurrente con fatales consecuencias para la visión, sin embargo, la entidad se considera una de las parasitosis olvidadas.⁽¹⁾

La enfermedad tiene una distribución mundial, ocasionada por el parásito protozoario *Toxoplasma gondii* el cual infecta a todas las especies de sangre caliente incluyendo al humano.⁽¹⁾

Toxoplasma gondii fue descrito por primera vez por Nicolle y Manceaux, quienes en 1908 aislaron este protozoo de células mononucleares del bazo e hígado de un roedor africano (*Ctenodactylus gundi*). En un principio fue considerado como una especie de *Leishmania*, pero un año después, tras estudios más completos, concluyen que se trataba de una nueva especie y la denominaron *Toxoplasma gondii* por su forma arqueada del griego (toxos=arcos) y por el nombre vulgar del roedor en el que fue hallado, el gondii.^(1,2)

Los félidos son los únicos hospederos definitivos, y constituyen el reservorio principal del parásito. Ellos son la fuente principal de contaminación.^(1, 2) El humano puede contagiarse mediante diferentes vías: ingestión de quistes tisulares en carnes poco cocidas contaminadas con el parásito, ingestión

de ooquistes liberados por gatos infectados a través de hortalizas o fuentes de agua, por vía transplacentaria de la madre al feto y mediante donantes infestados.^(1,2,3)

Se estima que alrededor de 2,3 billones de personas se encuentran infectadas de toxoplasmosis. Se desarrolla en cualquier clima, pero con mayor facilidad en los cálidos.^(2,4) No discrimina edad, raza, profesión o clase social, pero son las poblaciones pobres las más vulnerables.⁽⁴⁾

La seroprevalencia varía entre un 50 y 75 % según datos demográficos, condiciones socioeconómicas y sanitarias.^(1,3,4,5) En África occidental existe gran incidencia, afecta una tercera parte de su población.⁽⁴⁾

En América Latina, estudios demuestran prevalencias desde el 30 % hasta un 90 %, fundamentalmente en América Central y del Sur;⁽⁶⁾ en las islas caribeñas, son escasos los estudios al respecto. No obstante, en Cuba desde 1947 se muestra interés por el estudio de la incidencia de toxoplasmosis en la población humana. Según la encuesta nacional, se ha reportado que el 29,7 % tiene títulos de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*.⁽⁷⁾

El parásito tiene predilección por las células del sistema nervioso central, y en los ojos provoca retinocoroiditis, pues es la retina es el sitio primario de la infección aunque puede involucrar otras estructuras oculares como: la coroides, vítreo, papila, cámara anterior y en algunas ocasiones la esclera.^(1,3,6,7)

Las medidas terapéuticas para la toxoplasmosis ocular son limitadas desde los inicios de la enfermedad, y así se considera por la mayoría de los especialistas en uveítis que desafían este padecimiento en el mundo; algunos plantean la resolución del cuadro inflamatorio en inmunocompetentes de uno a dos meses con o sin tratamiento, otros inician la terapia antimicrobiana según las características clínicas o el estado inmune del paciente y algunos prefieren tratar todas las lesiones con el fin de prevenir complicaciones o recurrencias.^(1,3,8,9)

Se conoce que a la vez que el humano es infestado por el parásito, se convierte en un portador crónico que en algún momento de la vida probablemente desarrollará la forma ocular activa, para la cual aún no se encuentra el antibiótico ideal, razones por las que resulta válido para todo oftalmólogo conocer las distintas alternativas de tratamiento ante la inminente crisis sanitaria que hoy vive el mundo en pleno siglo XXI, en presencia e una pandemia global, que dificulta la posibilidad del acceso a medicamentos, sobre todo en los países pobres.⁽¹⁰⁾

La finalidad del tratamiento sigue enfocada en disminuir la replicación del parásito durante la etapa activa y minimizar el daño retinal;^(1,3,8,10,11) pero cada vez con más frecuencia se pretende un tratamiento individualizado,⁽¹²⁾ basado en las características del paciente según sus condiciones inmunológicas, su conformidad, origen étnico, posibilidades económicas y características clínicas de la lesión.

De acuerdo con lo expuesto se decide realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de exponer las diferentes alternativas actuales del tratamiento en la toxoplasmosis ocular.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica empleando literatura nacional e internacional, en formato electrónico e impreso en el buscador de acceso libre Google académico y las bases de datos

de Medline/Pubmed y Scielo con la utilización de los siguientes operadores lógicos: Uveítis; Toxoplasmosis Ocular; Terapéutica; Antiinfecciosos; Corticoesteroides.

La búsqueda de fuentes de información se realizó entre los meses de enero y mayo 2021. Se empleó un total de 30 referencias bibliográficas. Como criterio de selección de las literaturas se estableció que el 75% de las referencias empleada correspondiera a los últimos cinco años.

DESARROLLO

Consideraciones generales sobre el tratamiento

La toxoplasmosis es una enfermedad autolimitada, y se plantea que cura sin tratamiento entre seis y ocho semanas, no obstante la terapia medicamentosa desde los inicios de la enfermedad pretende acortar la duración de la replicación del parásito, facilita una cicatrización más rápida de la lesión y por tanto su extensión, reduce las recurrencias y minimiza las complicaciones asociadas a la inflamación intraocular.^(1,3,8,13)

Los especialistas en uveítis coinciden en que el tratamiento de la toxoplasmosis ocular en inmunocompetentes está justificado, aunque no se haya demostrado su eficacia, ni tampoco exista un consenso en cuanto a la mejor pauta.^(9,10)

Para la mayoría estaría indicado en casos en que se encuentre amenazada la visión con la existencia de lesiones dentro de la arcada temporal, contiguas al nervio óptico, a vasos retinianos grandes, lesiones que produzcan gran hemorragia, respuesta inflamatoria importante con caída de la visión de dos líneas o más, lesiones extensas o múltiples y ojo único.^(1,3,12)

Tiene indicaciones absolutas en inmunodeprimidos, recién nacidos con toxoplasmosis congénita, y retinocoroiditis en el primer año de vida.^(1,3)

Algunos consideran indicaciones relativas en las recurrencias por provocar más opacidades vítreas. En el resto de los casos, sobre todo en retinocoroiditis periféricas con poco componente inflamatorio no sería necesario el tratamiento.⁽³⁾

Se han empleado múltiples fármacos, y ninguno ha podido usarse de forma universal^(1, 3, 5, 9, 10) La decisión de tratar también ha estado influida por el número, tamaño y localización de las lesiones en relación con la mácula y la papila óptica.^(1,9,13) También por la intensidad y duración de la inflamación vítrea.^(3,14)

Se debe tener en cuenta además, la procedencia del paciente. En Suramérica se reportan formas más graves de la enfermedad, y en Brasil por ser una entidad casi endémica hay tendencia a tratar todas las lesiones en fase activa.^(6,9)

En embarazadas hay que tener precaución por el efecto teratogénico que presentan algunos de los medicamentos utilizados.^(15,16) No es usual que las recurrencias afecten al feto, pero si hay riesgo de afectación visual debe ser evaluado el uso de los no teratogénicos.⁽⁹⁾

Deben ser tratados de cuatro a seis semanas en dependencia de la respuesta al tratamiento.^(1,3) En general, los fármacos conocidos hasta hoy son activos contra el estado de taquizoíta y su eficiencia

está limitada para eliminar parásitos enquistados.^(1,3) Las opciones terapéuticas de modo general se realizan por medio de inhibidores de dihidrofolato, sulfonamidas y esteroides.

Consideraciones específicas en el tratamiento con antimicrobianos ^(1,3,5,8,9,15,16)

La sulfadiazina/pirimetamina constituye la terapia clásica o estándar de oro en el tratamiento, es el más frecuentemente utilizado. En neonatos con toxoplasmosis congénita se utiliza durante un año, y se recomienda en gestantes sólo en el segundo trimestre. Junto a la prednisolona por vía oral constituye la triple terapia, y se le puede asociar clindamicina comportándose como una terapia cuádruple.

La pirimetamina es un sustituto de la fenilpiriminida, que es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa; evitar en el primer trimestre por riesgo teórico de teratogenia (antagonista del folato), y en el tercer trimestre por riesgo de hemólisis neonatal. Es necesario asociar ácido fólico (15 mg tres veces por semana) durante su uso para prevenir la toxicidad hematopoyética.

Las sulfonamidas inhiben la síntesis de ácido dihidropterico, que es otra enzima involucrada en el metabolismo del ácido fólico, de modo que ejerce una acción sinérgica con la pirimetamina. Son activas contra un amplio espectro de bacterias grampositivas, muchas gramnegativas, especies de los géneros *Plasmodium* y *Toxoplasma gondii*.

El Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMZ/TMP) es seguro en segundo trimestre del embarazo. Se reporta contraindicado en prematuros, menores de un mes de nacidos o pacientes con insuficiencia hepática. Se utiliza en el tratamiento profiláctico a pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), toxoplasmosis recidivante y pre o posoperatorio de cirugía de catarata.⁽¹⁵⁾

El fármaco actúa interfiriendo varios pasos de la biosíntesis bacteriana de ácido fólico. El sulfametoxazol es un antiséptico bacteriostático de amplio espectro, análogo estructural del ácido para-aminobenzoico (PABA), que inhibe la síntesis bacteriana de ácido dihidrofólico por competición con el PABA. La trimetoprima es una base débil lipófila bacteriostática, estructuralmente relacionada con la pirimetamina.

Se une e inhibe reversiblemente la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana, bloqueando selectivamente la conversión de ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico tiene por tanto la ventaja que combina un solo comprimido, un inhibidor de la dihidrofolato reductasa y la sulfonamida.⁽⁵⁾

Esta alternativa ha demostrado ser muy similar en eficacia a la terapia clásica en algunos estudios clínicos aleatorizados;^(10,16) existe tendencia a su uso porque además se reportan menos efectos adversos graves, menor costo del medicamento y disminuye la cantidad de comprimidos que debe ingerir el paciente en el día.⁽¹⁰⁾

Algunos macrólidos muestran efectividad contra el *toxoplasma gondii*. En la actualidad se destacan la azitromicina, clindamicina y espiramicina. La espiramicina es segura en el embarazo sin riesgos de teratogenicidad, esta reduce el riesgo de transmisión de taquizoítos al feto. Se utilizan con cierta

efectividad la atovacuona y el fluoracil.^(3, 8) La clindamicina tiene riesgo de colitis pseudomembranosa.^(3, 16)

Esquemas a utilizar: según criterio médico, condiciones clínicas y respuesta del paciente (tabla 1).
(1,3,8,9,13,17,18,19)

Tabla 1. Combinaciones de fármacos más utilizados en pacientes con toxoplasmosis activa.
Fuentes de información en el periodo enero a mayo 2021.

Combinaciones de fármacos	Dosis de carga	Dosis terapéutica
Pirimetamina (tab 25 mg) + Sulfadiazina (tab 500 mg) + Prednisona***	0-100 mg/ día (72horas) 2-4 gramos/día* 0	25-50 mg/día* 1g 4v/día* 0,5-1 mg/kg/día*
Sulfametoxazol (400mg)/ Trimetoprim (80mg) (tab 480 mg)	0	2 tabletas/2v/día*
Azitromicina (tab 500/250 mg) + Pirimetamina (tab 25 mg)	0 0	250 mg/día* 50 mg/día*
Clindamicina (cápsulas/tab 300 mg) (Ampolleta 600mg/4ml)	0	300 mg 4v/día* Intravítrea(1mg)+ Dexametasona** (1mg) 0,1ml
Tetraciclina (tab 250 mg)	500 mg/día c/6 horas (Primeras 24 horas)	250 mg c/ 6 horas *
Minociclina (tab 100mg)	200mg/día (Primeras 24 horas)	100 mg al día*
Azitromicina (tab 500/250 mg)	500mg (Primeras 24 horas)	250 mg/día* Preferiblemente tres semanas.
Espiramicina (tab 1,5 MMU)	0	3 g/día*
Atovacuona (tab 250 mg)	0	750 mg c/6h*
Sulfametoxazol(400mg)/ Trimetoprim(80mg) (Profiláctico)	0	tableta dos veces por semanas durante 2 meses.
* Vía oral. ** Administración Intravítrea. *** Utilizar con cada combinación según estado inmune del paciente, intensidad de la inflamación y a consideración del oftalmólogo. Tab: tabletas. V: frecuencia en el día.		

Consideraciones generales sobre corticoides, y su uso en toxoplasmosis ocular

En el uso de los corticoides sistémicos es fundamental para no poner en riesgo tanto el buen resultado visual del paciente toxoplasmosis activa, como al individuo en general.

Los corticoides se emplean para el tratamiento de situaciones clínicas alérgicas, así como procesos inmunitarios o inflamatorios. Su farmacología es compleja y sus acciones son múltiples. En dosis farmacológicas altas reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunológica.^(3,15)

Con elevadas dosis o tratamiento prolongado, la retirada debe ser gradual según factores como: respuesta del paciente, dosis, duración del tratamiento y enfermedad de base. Se administran habitualmente en una sola dosis en la mañana, para intentar minimizar la supresión hipofisis-suprarrenal.⁽¹⁵⁾

Deberá controlarse la administración conjunta de corticoides y antibióticos toda vez que en caso hipotético, de no ser sensible el germen al antibiótico se favorezca la diseminación de la infección. En pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular activa se pueden instaurar de manera simultánea al antibiótico o 48-72 horas subsiguientes, según la literatura consultada,^(1,10) aunque existen controversias en cuanto al uso precoz o tardío, la dosis adecuada y tiempo del tratamiento;^(10,13,18,20) se necesitan estudios basados en evidencias clínicas que den respuestas a estas diferencias.

Resultan contraindicados en inmunodeprimidos o en ausencia de antimicrobianos. Teniendo en cuenta estos elementos, sería fundamental la precaución en las formas atípicas de la enfermedad cuando aún no se tiene un diagnóstico certero.^(1,3,10)

Se reporta que la utilización prolongada de formulaciones perioculares e intraoculares de corticoides se han asociado a inflamación intraocular no controlable intensa y pérdida del ojo.^(1,3,9) Las formas de presentación tópicas se indican libremente en pacientes con inflamación intensa del segmento anterior y son necesarios en la hipertensión ocular (HTO) transitoria al inicio del cuadro inflamatorio secundaria a la trabeculitis que esta genera.^(3,9)

Se considera fundamental el uso de los corticoides sistémicos en la inflamación vítrea severa, la disminución de la mejor agudeza visual corregida, las lesiones próximas a fovea o disco óptico y lesiones activas mayores de un diámetro papilar.^(1,3,9) Se observan buenos resultados si se presenta vasculitis asociada.

Las reacciones adversas de los corticoides son más frecuentes con dosis altas y en tratamientos prolongados: síndrome de Cushing con erupciones acneiformes, hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, sofocos, esclerodermia y úlcera gástrica dentro de las más frecuentes, por lo que se hace necesario el seguimiento estricto de este paciente.^(15,18)

Algunos estudios, referentes para la elección, de las diferentes alternativas de tratamiento

En 1992, Opremcak y col.,⁽²¹⁾ presentan al SMZ/TMP como una nueva opción terapéutica que incrementa el resultado visual del paciente y resolución de la lesión retinocoroidea.

En 2005, Soheilian y coautores,⁽¹⁹⁾ comparan SMZ/TMP con la terapia clásica, y obtienen que no existen diferencias significativas en cuanto a mejoría de la AVMC y reducción del tamaño de la lesión. En el 2011 reportan los resultados de un ensayo clínico aleatorizado donde evalúan la inyección intravítrea de clindamicina y dexametasona versus tratamiento clásico. Ambas alternativas mostraron éxito en términos de: reducción del tamaño de la lesión, mejoría de la agudeza visual, y reducción de la inflamación vítrea; no hubo estadísticamente diferencias significativas entre ambos grupos.

Estos últimos resultados ofrecen la evidencia de evitar los efectos adversos de la terapia sistémica, pero con cautela, porque en inmunocomprometidos puede llevar a desastrosas consecuencias por extensión de la necrosis retinal resultado de la proliferación del parásito y los mediadores de la inflamación como respuesta a los antígenos de presentación del germen.
(22,23,24,25,26)

En 2016 Lashay,⁽²⁷⁾ compara la azitromicina versus SMZ/TMP. Afirma que los resultados en cuanto al incremento de la agudeza visual y disminución del tamaño de la lesión son similares en ambas alternativas.

En 2019 Yates,⁽²⁸⁾ utiliza clindamicina y prednisona oral en la mayoría de sus pacientes. Reporta buena tolerancia, menos recurrencias y mejoría de la AVMC comparado con otras series de casos publicadas previamente. Sugiere reservar la terapia clásica para aquellos casos con afectación macular.

En 2020 Casoy,⁽²⁹⁾ expone los resultados de seis tipos de antimicrobianos, con preferencia por la terapia clásica y el SMZ/TMP; reporta mejoría de la AVMC y menos efectos adversos sistémicos con la segunda opción.

En la actualidad los avances en el diagnóstico y la terapéutica precoz favorecen un mejor resultado visual,^(1, 3, 10) lo que permite lograr la prevención de ceguera o discapacidad por esta parasitosis. Los parámetros que hasta ahora se miden para evaluar eficacia del medicamento han estado enfocados en la mejoría del resultado visual, el tamaño de la lesión y reducción de la inflamación local. Se necesitan estudios donde además se tomen en cuenta factores inmunológicos del huésped, que pueden influir en el tiempo de cicatrización de la lesión y resolución del cuadro inflamatorio.⁽¹⁰⁾

Rehabilitación visual

Debe ser realizada, independientemente de la forma clínica de toxoplasmosis ocular, una vez instauradas las secuelas fundoscópicas. La rehabilitación visual con ayudas ópticas es el método más indicado para lograr una mayor calidad visual. Constituye el accionar más importante una vez producido el daño macular.⁽³⁰⁾

CONCLUSIONES

El tratamiento con antimicrobianos en pacientes con toxoplasmosis ocular activa minimiza el daño retinal, al evitar la multiplicación y proliferación del parásito. Las indicaciones serán según el criterio del oftalmólogo, sobre todo en los casos donde existan lesiones maculares activas para evitar su extensión y disminuir las recurrencias, que pueden provocar nuevas cicatrices adyacentes con riesgo de pérdida visual permanente.

El uso de esteroides junto a la terapia con antibióticos minimiza el tiempo en la reducción de la inflamación vítrea, sobre todo en pacientes con vitritis intensa, con buenos resultados en inmunocompetentes. Resulta de interés el conocimiento de las distintas alternativas, a fin de lograr un buen resultado visual del paciente afecto por toxoplasmosis ocular y evitar la discapacidad visual o ceguera por esta parasitosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

BTNV: se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

MALS y MRL: se encargó de la conceptualización, borrador original, redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foster CS, Vitale AT. Diagnosis and treatment of uveitis. Philadelphia: London New York. 2013. <https://es.scribd.com/document/280731173/DIAGNOSIS-AND-TREATMENT-OF-UVEITIS>
2. Sánchez R, Sánchez L, Miranda A, Camejo L, Araujo L. La toxoplasmosis observada como un problema no resuelto. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2016 [citado 11/03/2021]; 35(3): 273-83. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v35n3/ibi06316.pdf>.
3. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course 2020-2021. Uveitis and ocular inflammation. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2020.
4. Mokuá Mose J, Maina Kagira J, Muchina Kamau D, Wangari Maina N, Ngotho M, Muturi Karanja. "A Review on the Present Advances on Studies of Toxoplasmosis in Eastern Africa", BioMed Research International. [Internet]. 2020 [citado 11/03/2021]; (10): 1-12. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2020/7135268.pdf>
5. Pardo A, Callizo J, Valledeperas X. Revisión de la prevención y tratamiento de la toxoplasmosis ocular. Annals d'Oftalmología. [Internet]. 2004 [citado 11/03/2021]; 12(1): 11-20.
6. Estevão DR, Veronese Rodrigues ML, Dinis Costa PA, Bollela Valdes R, Freitas e Silva MS et al. Frequency and visual outcomes of ocular toxoplasmosis in an adult Brazilian population. Scientific Reports. [Internet]. 2021 [citado 11/05/2021]; 11(1): 3420. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/349172307_Frequency_and_visual_outcomes_of_ocular_toxoplasmosis_in_an_adult_Brazilian_population
7. Pantoja Ramos A, Pérez García L. Reseña histórica acerca de las investigaciones relacionadas con la toxoplasmosis. Rev Cubana Med Trop. [Internet]. 2001 [citado 11/03/2021]; 53(2): 111-17. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v53n2/mtr08201.pdf>.
8. Smith JR, Ashander LM, Cordeiro CA, Arruda SL, Cordeiro CA, Lie S, et al. Pathogenesis of ocular toxoplasmosis. [Internet]. 2020 [citado 11/03/2021]; 81: 100882. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946220300549?via%3Dihub> .

9. Facio Lince LA, López de Mesa C, de la Torre A. Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos. Rev Soc Colomb Oftalmol [Internet]. 2018; [citado 11/03/2021]; 51(1): 16-28. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7025785>
10. Ozgonul C, Besirli CG. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. Ophthalmic Res [Internet]. 2017 [citado 11/03/2021]; 57(1): 1-12. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/PDF/449169>
11. Brandão-de-Resende C, Babu Balasundaram M, Narain S, Mahendradas P, Vascelos-Santos DV. Multimodal Imaging in Ocular Toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 28(8): 1196-1204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160073/>
12. Ferrer Mellor T, Sevilla Pérez B, Lacorzana J, Bravo Mancheño B, García Serrano JL. Novedades para el diagnóstico de la toxoplasmosis ocular usos de la tomografía de coherencia óptica. Anales de pediatría [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 92(2): 105-106. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-novedades-el-diagnostico-toxoplasmosis-ocular-articulo-S1695403319301754>
13. Garwed JG, Pleyer U. Treatment Strategy in Human Ocular toxoplasmosis: Why antibiotics Have Failed. J. Clin Med [Internet]. 2021 [citado 08/05/2021]; 10(5): 1090. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961948/>
14. Sameer AM, Al-Khars WI. Ocular toxoplasmosis related macular traction: A case report and review of the literature. Saudi Journal of Ophthalmology [Internet]. 2019 [citado 08/02/2021]; 33(1): 84-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319453418302704>
15. Rio Torres M, Fernández Argones L, Hernández Silva JR, Ramos López M. Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018. <https://es.scribd.com/doc/222067405/Manual-de-Diagnostico-y-Tratamiento-Oftalmologico-Completo>
16. Simsek M, Ozdal PC, Kocer AM. Optic nerve involvement in ocular toxoplasmosis: 12 year data from a tertiary referral center in Turkey. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2019 [citado 08/02/2021]; 82(4): 302-9. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/5576/7b6b4cd104230e06ee449d2e3002cefcc080.pdf?_ga=2.206860437.703511590.1632562921-2108700542.1632455430
17. Kandwala N, Besirli CG. Ocular toxoplasmosis: a refresher. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2020. <https://www.aao.org/eyenet/article/ocular-toxoplasmosis-a-refresher>
18. Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I. Formulario nacional de medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. <https://instituciones.sld.cu/hospmiguelenriquez/files/2018/01/Formulario-nacional-de-medicamentos.pdf>

19. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Behboudi H, Anisian A, Peyman GA, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. [Internet]. 2005 [citado 08/02/2021]; 112(11):1876-82. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642005008870>.
20. Díaz Valle D, Méndez Fernández R, Benítez del Castillo Sánchez JM. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Las Palmas de Gran Canaria: Mac Line S.L [Internet]. 2007 [citado 08/02/2021]. Disponible en: <https://docplayer.es/10438427-Actualizacion-en-el-tratamiento-de-las-uveitis.html>
21. Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol*. [Internet]. 1992 [citado 20/04/2021]; 99(6):920-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642092318731>.
22. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev*. [Internet]. 2018 [citado 20/04/2021]; 31(4): e00057-17. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/CMR.00057-17>.
23. Zuluaga LM, Hernández JC, Castaño CF, Hernando Donado J. Efecto del tratamiento prenatal con espiramicina en la frecuencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis congénita en una cohorte colombiana. *Biomédica* [Internet]. 2017 [citado 06/04/2021]; 37(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2818/3453>
24. Jasper S, Vedula SS, John SS, Horo S, Sepah YJ, Nguyen QD. Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2017 [citado 20/04/2021]; 1(1): CD007417. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007417.pub3/epdf/full>.
25. Shammaa AM, Powel TG, Benmerzouga I. Adverse outcomes associated with the treatment of *Toxoplasma* infections [Internet]. 2021 [citado 20/04/2021]; 96(15 supl.):1035. Disponible en: https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4261.
26. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine and prednisolone treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* [Internet]. 2011; [citado 20/04/2021]; 118(1):134-41. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(10\)00448-3/pdf](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(10)00448-3/pdf)
27. Lashay A, Mirshahi A, Parandin N, Riazi H, Masloumi M, Reza M, et al. A prospective randomized trial of azithromycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of toxoplasmic retinochoroiditis. *Journal of Current Ophthalmology* [Internet]. 2017 [citado 20/04/2021]; 29(2):120-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452232516300488>.
28. Yates WB, Chiong F, Zagora S, Post JJ, Wakefield D, McCluskey P. Ocular Toxoplasmosis in a Tertiary Referral Center in Sydney Australia-Clinical Features, treatment, and Prognosis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* [Internet]. 2019 [citado 20/02/2021]; 8(4):280-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727929/>.

29. Casoy J Nascimento H, Silva LMP, Fernández-Zamora Y, Muccioli C, Dias JRO. Effectiveness of Treatments for Ocular Toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm [Internet]. 2020 [citado 20/02/2021]; 28(2):249-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1569242>.

30. Ramos Gómez EA, Pérez Tejeda A, Hernández Baguer R, Linares Guerra M, Bueno Arrieta Y, et all. Toxoplasmosis ocular y rehabilitación visual. Presentación de un caso. Rev haban cienc méd [Internet]. 2013 [citado 20/04/2021]; 12(1): 48-56. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2013000100006&script=sci_arttext&tIng=en