



Toxoplasmosis en el embarazo. Revisión de caso.

(TOXOPLASMOSIS DURING PREGNANCY. A REVIEW OF CASES)

Recibido: 12/03/2023 - Aceptado: 06/12/2023

Stiward Mauricio Velasco Jácome¹, Andrea Suarez Chamorro², Maite Pamela Rosero Perlaza³, Angie Heeyzarath Zhune Gallegos⁴, Nelly Jazmín Pineda Vega⁵

¹Doctor en Medicina y Cirugía, Médico tratante en Ginecología y Obstetricia del Hospital General Ibarra (IESS) Fellow en Medicina Materno Fetal, Otavalo, 100450. Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-2203-1727>
tiwy_vj27@hotmail.com

²Médico tratante en Ginecología y Obstetricia del Hospital General Ibarra (IESS), Ibarra, 100150. Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-0575-3461>
andreasuarezchamorro@gmail.com

³Interno Rotativo de la Universidad Técnica del Norte. Hospital General Ibarra (IESS), Ibarra, 100105. Ecuador, <https://orcid.org/0000-0001-6851-7426>
mproserop@utn.edu.ec

⁴Interno Rotativo de la Universidad Técnica del Norte. Hospital General Ibarra (IESS), Ibarra, 100105, Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-0532-0463>
ahzhuneg@utn.edu.ec

⁵Interno Rotativo de la Universidad Central del Ecuador. Hospital General Ibarra (IESS), Otavalo, 100209. Ecuador, <https://orcid.org/0000-0003-3701-9680>
njpineda@uce.edu.ec

Autor de correspondencia: Herrera Almeida Roberto David, Interno Rotativa de Medicina, Calle: José Ignacio Narvaes M1:C6, Jacinto Collahuazo III etapa, Otavalo, Ecuador. 0982250281, rdherreraa@utn.edu.ec

Declaración de conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

DOI: 10.53358/lauinvestiga.v10i2.857
<https://doi.org/10.53358/lauinvestiga.v10i2.857>

RESUMEN

La toxoplasmosis es una infección causada por el parásito protozoario *Toxoplasma Gondii*, conocida como una de las zoonosis más difundidas en el mundo, durante el embarazo puede conllevar a varias complicaciones. Esta infección puede ser adquirida durante la niñez o adolescencia y permanecer latente, así mismo, durante el embarazo esta infección en la madre puede reactivarse y transmitirse al feto, apareciendo de este modo la toxoplasmosis congénita. Para el diagnóstico de esta infección debemos guiarnos del interrogatorio, pruebas serológicas y hasta pruebas moleculares. En cuanto a pruebas serológicas, se considera el gold standard para determinar esta patología mediante identificación de anticuerpos IgM e IgG. Los anticuerpos IgM serán detectables a partir del día 5 después de la infección, siendo sus niveles máximos en 1 a 2 meses. Por otro lado, los anticuerpos IgG serán detectables después de 1 a 2 semanas de infección, llegando así a niveles máximos entre 3 a 6 meses. La alta avididad de IgG es un sello distintivo de la infección crónica (> 4 meses de edad) y una baja avididad en la gestación temprana esencialmente descarta el riesgo fetal, el manejo confirmatorio se basará en pruebas moleculares de ADN de *Toxoplasma Gondi* en líquido amniótico. Esta revisión de caso busca evidenciar la existencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas en nuestro entorno, su patogenia, evaluación y manejo, destacando el papel del equipo de salud para disminuir el riesgo de complicación materno fetal tanto prenatales como posnatales.

Palabras claves: Toxoplasmosis, congénita, embarazo, manejo, complicaciones

ABSTRACT

Toxoplasmosis is an infection caused by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*, known as one of the most widespread zoonoses in the world, during pregnancy it can lead to various complications. This infection can be acquired during childhood or adolescence and remain latent, likewise, during pregnancy this infection in the mother can be reactivated and transmitted to the fetus, thus appearing congenital toxoplasmosis. For the diagnosis of this infection we must be guided by the interrogation, serological tests and even molecular tests. Regarding serological tests, it is considered the gold standard to determine this pathology by identifying IgM and IgG antibodies. IgM antibodies will be detectable from day 5 after infection, with their maximum levels in 1 to 2 months. On the other hand, IgG antibodies will be detectable after 1 to 2 weeks of infection, thus reaching maximum levels between 3 to 6 months. High IgG avidity is a hallmark of chronic infection (>4 months of age) and low avidity in early gestation essentially rules out fetal risk, confirmatory management will be based on DNA molecular testing for *Toxoplasma Gondi* in amniotic fluid. This case review seeks to demonstrate the existence of toxoplasmosis in pregnant women in our environment, its pathogenesis, evaluation and management, highlighting the role of the health team to reduce the risk of maternal-fetal complications, both prenatally and postnatally.

Key words: Toxoplasmosis, congenite, pregnancy, management, complications.

1. Introducción

La Toxoplasmosis es una infección causada por el parásito protozoario intracelular *Toxoplasma Gondii*, existen tres formas: taquizoítos, los quistes de tejido conocidos como bradizoítos y ooquistes con esporozoítos (que se produce en el intestino de felinos), conocida como una de las zoonosis más común en el mundo⁽¹⁾. Al ingerir los quistes u ooquistes en los tejidos se produce una infección en células intestinales tanto por bradizoítos como por esporozoítos que posteriormente serán transformados en taquizoítos, para ser difundidos por la sangre y vasos linfáticos, son dos las situaciones de relevancia clínica para el médico; la infección durante el embarazo y la reactivación de esta en pacientes inmunodeprimidos⁽²⁾.

La transmisión de la infección ocurrirá por la ingestión de quistes tisulares por carne cruda o que no ha sido cocida correctamente o por alimentos y agua contaminados; existen formas en las que se puede adquirir en el útero, intraparto o posnatal, en este caso, es la madre la fuente de infección⁽³⁾.

Si se produce la primoinfección en una mujer embarazada, existe el riesgo de que el parásito pase al feto y provoque el aborto o alteraciones congénitas, esto varía según el periodo en el que ocurra la infección⁽⁴⁾. Así, la forma congénita se produce en 59 % de los fetos cuyas madres tuvieron la infección en el último trimestre; pero esta cifra baja a 29 y 14%, si fue adquirida en el segundo o primer trimestre, respectivamente. La afección más grave en la especie humana se observa en el recién nacido que adquirió la infección por vía transplacentaria durante el primer trimestre del desarrollo fetal. Es así que la infección por *toxoplasma gondii* se reconoce como una importante causa de morbimortalidad perinatal⁽⁵⁾.

Para el diagnóstico de esta infección debemos guiarnos del interrogatorio, pruebas serológicas y hasta pruebas moleculares. En cuanto a pruebas serológicas, se considera el gold standard para determinar esta patología mediante identificación de anticuerpos IgM e IgG. Los anticuerpos IgM serán detectables a partir del día 5 después de la infección, siendo sus niveles máximos en 1 a 2 meses⁽⁶⁾. Por otro lado, los anticuerpos IgG serán detectables después de 1 a 2 semanas de infección, llegando así a niveles máximos entre 3 a 6 meses. Si la IgG es baja y la IgM es negativa, hasta la semana 16, es indicador de una infección previa a la concepción. Si la IgG es alta y la IgM positiva es indicación de un test de avides de IgG⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

La alta avides de IgG es un sello distintivo de la infección crónica (> 4 meses de edad) y una baja avides indica una infección reciente que al presentarse durante la gestación temprana esencialmente descarta el riesgo fetal⁽¹⁰⁾.

La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa del ADN de toxoplasmosis del líquido amniótico es el método más confiable y seguro de diagnóstico prenatal⁽¹⁰⁾.

La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR), constituye una metodología sensible y específica que permite la identificación de segmentos génicos mediante la amplificación selectiva de secuencias de ADN particulares⁽¹⁰⁾. Las técnicas de Biología Molecular han sido adaptadas a la identificación de Toxo-

plasma gondii en diversas muestras biológicas dentro de las que destaca el líquido amniótico con un valor predictivo positivo del 100% una especificidad del 100%, un valor predictivo negativo del 88% y sensibilidad del 64%⁽¹⁰⁾.

Entre las cohortes de mujeres identificadas mediante exámenes de detección de rutina y que recibieron tratamiento oportuno al momento del diagnóstico, la tasa de transmisión transplacentaria fue de alrededor del 5% después de una infección materna aguda⁽¹¹⁾.

Durante el período de parasitemia que sigue a una infección primaria, el parásito puede atravesar la placenta, cuanto más madura la placenta, más fácil es el paso, por lo tanto, el riesgo de infección fetal aumenta con la edad gestacional. A las 6, 18 y 30 semanas de gestación, el riesgo de infección fetal es del 2,2 %, 23 % y 56 %, respectivamente⁽¹²⁾.

El tratamiento tiene como objetivo limitar la replicación parasitaria cuando existe una infección activa, hay dos protocolos posibles. La espiramicina generalmente se usa para la profilaxis con el objetivo de prevenir la infección fetal. La otra opción es la combinación de pirimetamina y sulfonamidas (PS), que debe evitarse antes de las 14 semanas de gestación. La PS generalmente se reserva para la toxoplasmosis congénita diagnosticada por amniocentesis positiva o infección materna en el tercer trimestre en ausencia de amniocentesis, con el objetivo de reducir la gravedad del daño fetal. Estos dos protocolos son activos solo en formas parasitarias que se multiplican rápidamente y son inactivos en quistes⁽¹²⁾.

2. Desarrollo del Caso Clínico

Paciente gestante de 32 años de edad, mestiza, que acude al Servicio de Ginecología, se trata de su cuarta gesta, al momento de su ingreso con un embarazo de 39 semanas de gestación por fecha de última menstruación más labor de parto, con el antecedente de toxoplasmosis en el primer trimestre del embarazo actual, no refiere otras enfermedades, ni cirugías previas, sin complicaciones en sus anteriores embarazos, dentro de los exámenes de laboratorio realizados se encontró una inmunoglobulina M elevada.

Tabla 1. Valores resultados de laboratorio en controles prenatales

Examen	Resultado
VDRL	No reactivo
Citomegalovirus IgG	370.90 U/ml
Citomegalovirus IgM	0.42 U/ml
Toxoplasma IgG	650.00 U/ml
Toxoplasma IgM	4.70 U/ml
Rubéola IgG	85.6 U/ml
Rubéola IgM	0.30 U/ml

Fuente: Laboratorio Clínico Hospital General Ibarra.

Se realiza test de avidéz a las 25 semanas de gestación, el cual reporta infección, se realiza punción de líquido amniótico y estudio de PCR para toxoplasmosis con resultados negativos. Se inicia tratamiento con pirimetamina durante todo el embarazo.

Tabla 2. Valores de resultados de estudio avidéz

Examen	Resultado
Estudio de avidéz de Toxoplasma Gondii	45%
	<p>Interpretación</p> <p>Baja avidéz menos de 70%, infección reciente.</p> <p>Avidéz indeterminada de 70 - 79% reevaluación se recomienda nueva muestra en 2 a 4 semanas.</p> <p>Alta avidéz mayor a 80% infección antigua (mayor a 3 meses)</p>

Fuente: Laboratorio Clínico, Clínica Ibarra (Ibarra-Ecuador)

Tabla 3. Valores de resultados de estudio de líquido amniótico.

Examen Biología Molecular	Resultado
<p>Toxoplasma DNA Detector</p> <p>Muestra: Líquido Amniótico</p>	<p>Amplificación y detección específica: Amplificación y detección de una secuencia única de Toxoplasma Gondii empleando la reacción de cadena de polimerasa con iniciadores y sondas de hidrolisis específicas para posterior análisis de curva amplificación. Resultado: No detectable. Interpretación: Toxoplasma Gondii NO DETECTABLE en la muestra analizada.</p>

Fuente: Laboratorio Clínico, Unidad Materno Fetal (Quito-Ecuador)

Ecografías realizadas durante el primer trimestre refiere normal, ecografía de las 24 semanas detalle anatómico no se reporta patología fetal, ecografía de 32 semanas no presenta alteraciones evidentes compatibles con transmisión materno fetal. En último eco realizado a su ingreso se obtiene los siguientes datos: Feto único, vivo, cefálico, dorso derecho, masculino. Antropometría: DBP: 91mm CC: 332mm CA: 323 mm LF: 73 mm, peso fetal: 3000 gramos. 38.6 semanas de gestación por eco, percentil 25% sin hallazgos ecográficos de infección fetal intrauterina.

Después de 3 horas en sala de parto, bajo normas de asepsia y antisepsia se recibe por parto cefalovaginal a recién nacido único vivo, masculino, presenta-

ción cefálica, con un peso 3605 gramos, talla 53 cm, perímetro cefálico 34 cm, APGAR 8/9, 40 semanas por capurro, líquido amniótico claro con grumos, se procede a clampeo de cordón umbilical.

Se realiza exámenes al Recién nacido para confirmar infección congénita:

Tabla 4. Resultado del recién nacido

Toxoplasma	Valor	Resultado
Toxoplasma IgG	590.80	Reactivo
Toxoplasma IgM	0.20	No reactivo

Fuente: Laboratorio Clínico Hospital General Ibarra.

3. Discusión

La Toxoplasmosis es una zoonosis cosmopolita causada por *Toxoplasma gondii*. Constituye un problema de salud pública cuando se presenta como toxoplasmosis congénita o en infección aguda o reactivaciones⁽¹⁾. Durante el embarazo suele ser detectada por métodos serológicos incluidos en las rutinas del embarazo en nuestro país.

La inmunoglobulina G (IgG) son indicativos de fase aguda solo si sus títulos aumentan o son de baja avidéz. Los métodos moleculares demuestran un papel importante en el diagnóstico microbiológico de las enfermedades infecciosas por su alta especificidad y sensibilidad. Dentro de estos tenemos, la PCR ahora reconocida como una herramienta diagnóstica esencial para la toxoplasmosis congénita (7,8). Foulon y otros demostraron que la PCR en el líquido amniótico tuvo un alto nivel de sensibilidad (81 %) y también un nivel alto de especificidad (96 %).

Se concluye que la tasa de transmisión en la seroconversión se incrementa por semana de edad gestacional, lo cual hace necesario comenzar una terapéutica precoz para evitar las complicaciones y debe realizarse un seguimiento a largo plazo en los recién nacidos para evaluar el pronóstico de la enfermedad.

La infección congénita puede producir abortos, óbitos, así como alteraciones neurológicas (coriorretinitis, calcificaciones encefálicas, hidrocefalia, micro o macrocefalia) y sistémicas (hepatoesplenomegalia, fiebre, ictericia)⁽⁹⁾.

La prevención puede ser: 1) primaria: dirigida a prevenir la enfermedad desde el principio, es decir, evitar la infección por parte de la embarazada, por medio de prevención epidemiológica; 2) secundaria: su fin es disminuir la transmisión de la madre al feto y al mismo tiempo disminuir la severidad de la toxoplasmosis congénita a través de cribaje serológico materno, identificación de hallazgos anormales fetales, diagnóstico fetal en fase aguda y tratamiento en útero; 3)

terciaria: consiste en disminuir la severidad de las secuelas de la enfermedad con diagnóstico, seguimiento y tratamiento del producto de la concepción en vida extrauterina⁽¹⁰⁾.

El tratamiento se diferencia dependiendo de la edad gestacional que fue diagnosticada, la pirimetacina esta indicada después de las 18 semanas de gestación por su antecedente de teratogenicidad⁽¹²⁾.

5. Conclusiones y recomendaciones

Paciente de 32 años que reside en el área urbana sin antecedentes de exposición de toxoplasmosis, acude a control prenatal en nuestra casa de salud, donde se realiza el examen TORCH donde se evidencia IgG e IgM reactivas tratándose de una sospecha de infección por toxoplasmosis en el embarazo.

Se recomiendan las pruebas de detección de toxoplasmosis en la atención prenatal en embarazadas de riesgo por exposición, debido a la alta prevalencia en nuestro medio. Aunque durante el control prenatal se desconoce qué pacientes son susceptibles de adquirir la infección (pacientes seronegativas) se recomienda aconsejar a todas las pacientes lo siguiente:

1. Lavarse las manos antes de manipular los alimentos.
2. Lavar minuciosamente las frutas y verduras.
3. Utilizar guantes y lavar minuciosamente las manos después de practicar la jardinería.
4. Evitar carne cruda o mal cocida y la adquisición de alimentos ya preparados.
5. Evitar el contacto con gatos y sus excretas.

Por lo que se realiza test de avidéz con un resultado menor a 45% que correspondería a una infección primaria en el embarazo, encontrándose la paciente con 25 semanas de gestación se inicia tratamiento ya que durante el período de parasitemia que sigue a una infección primaria, el parásito puede atravesar la placenta. cuanto más madura la placenta, más fácil es el paso. Por lo tanto, el riesgo de infección fetal aumenta con la edad gestacional. a las 6, 18 y 30 semanas de gestación, el riesgo de infección fetal es del 2,2 %, 23 % y 56 %, respectivamente. En cuanto a la frecuencia de anomalías morfológicas fetales es mayor entre las 6-20 semanas con un porcentaje de 11%.

Se recomienda la prueba de avidéz si se dispone de una sola muestra de suero de mujeres embarazadas positivas para IgM anti toxoplasma en el primer trimestre del embarazo para el diagnóstico serológico. La avidéz baja en las púerperas muestra infecciones adquiridas recientemente, lo que aumenta los riesgos de transmisiones intrauterinas a los fetos y recién nacidos. Sin embargo, la avidéz de IgG puede persistir durante varios meses después de una infección reciente. La prueba de avidéz de IgG se usa mejor para descartar infecciones adquiridas recientemente. Dependiendo de los métodos, la presencia de IgG de alta avidéz puede descartar la aparición de infecciones agudas en los últimos 3 a 4 meses y

demuestra un bajo riesgo de transmisión intrauterina. Por tanto, la valoración es de mayor valor si se realiza en el primer trimestre de gestación. Los resultados de alta avidez del segundo o tercer trimestre tardío no se pueden interpretar, ya que la infección no se adquirió dentro de los primeros 3 a 4 meses de gestación. Usar en forma tardía la prueba puede llevar a una amniocentesis diagnóstica innecesaria.

La ecografía fetal es útil para proporcionar información de diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, los hallazgos son inespecíficos, por lo que la ecografía prenatal no puede distinguir de manera confiable entre la toxoplasmosis y otras infecciones congénitas. Se pueden evidenciar calcificaciones densidades intracraneales, hidrocefalia, intestino ecogénico, hepatoesplenomegalia, calcificaciones densidades intrahepáticas, restricción del crecimiento intrauterino, ascitis, derrames pericárdicos y/o pleurales, hidropesía fetal, muerte fetal, densidades placentarias y/o aumento del grosor. Realizar ecografías mensuales a partir de las 21 semanas de gestación en pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis en el embarazo ya que los hallazgos craneales anormales aparecen solo después de esta semana.

Los hallazgos ecográficos más comunes en la toxoplasmosis fetal son focos hiperecogénicos intracraneales o calcificaciones y dilatación ventricular cerebral, que son signos de mal pronóstico. La amniocentesis para obtener la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ADN de *Toxoplasma gondii* en el líquido amniótico se ofrece a mujeres de ≥ 18 semanas con infección reciente confirmada o con fuerte sospecha para el diagnóstico de infección fetal. La PCR es el mejor método para el diagnóstico prenatal de la infección fetal, en el caso de nuestra paciente la amniocentesis fue no detectable para toxoplasmosis.

Se recomienda una amniocentesis como examen diagnóstica para valorar el diagnóstico y pronóstico de la infección por toxoplasmosis materno fetal. Hay dos protocolos posibles la espiramicina generalmente se usa para la profilaxis con el objetivo de prevenir la infección fetal. La otra opción es la combinación de pirimetamina y sulfonamidas, que debe evitarse antes de las 14 semanas de gestación por que atraviesa la placenta, pero es teratógena, por lo que se evita su uso al principio del embarazo. En el caso de nuestra paciente se indicó pirimetamina a las 25 semanas de gestación hasta el parto.

Espiramicina está recomendada hasta las primeras 18 semanas de gestación, la dosis es 1 gramo o 3 millones de Unidades, cada ocho horas, preferentemente alejada de las comidas. Pirimetamina la dosis sugerida en los dos primeros días, es 100 mg/día, como dosis de carga. La dosis diaria de mantenimiento es de 25 a 50 mg/día hasta el parto.

La demora en la derivación a un hospital de segundo o tercer nivel de atención, la falta de información sobre la enfermedad, el retraso para un diagnóstico definitivo, el no iniciar de forma rápida del tratamiento en los servicios de salud de origen, son indicadores para dificultades en la atención prenatal brindada a estas gestantes y las consecuencias posteriores con el feto.

6. Bibliografía

1. Durlach R, Freuler C, Messina M, Freilij H, Ayala S, Venturini C, et al. Artículo Especial Revisión Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita 2020 [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/n2/257.pdf>
2. Kaya Kalem A, Hasanoğlu I, Ayhan M, Kayaaslan B, Eser F, Oğuz Y, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: test, treatment and outcome. *The European Research Journal*. 2022 Mar 4;8(2):296–303.
3. Juárez MC, Martínez FJ, Rivera MG, Pérez LM, Castillo JL, Sánchez RM. Posibles Factores de riesgo asociados a seropositividad y seronegatividad de IgM para Toxoplasmosis en Tamaulipas. *Journal of Negative and No Positive Results* [Internet]. 2021 Oct 6 [cited 2022 May 18];6(12):1446–60. Available from: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/4504/5112>
4. De La Fuente Villar BB, Neves E de S, Louro VC, Lessa JF, Rocha DN, Gomes LHF, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: a clinical, diagnostic, and epidemiological study in a referral hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020 Nov;24(6):517–23.
5. Gilbert R, Peterson E. Toxoplasmosis and pregnancy [Internet]. L Simpson L, F Weller P, editors. updated. 2022 [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=toxoplasmosis-and-pregnancy>
6. Bieńkowski C, Aniszewska M, Kowalczyk M, Popielska J, Zawadka K, Ołdakowska A, et al. Analysis of preventable risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Feb 19;11(4):1105.
7. Teimouri A, Mohtasebi S, Kazemirad E, Keshavarz H. Role of *Toxoplasma gondii* IgG avidity testing in discriminating between acute and chronic toxoplasmosis in pregnancy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020 Apr 22;
8. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a french multidisciplinary working group. *Pathogens* [Internet]. 2019 Mar 1;8(1):24. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/8/1/24>
9. Maquera-Afaray J, Luna-Vilchez M, Salazar-Mesones B, Chiara-Chilet C, Cordero-Campos A, López JW. Toxoplasmosis congénita con enfermedad neurológica severa en un hospital de referencia del Perú. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública* [Internet]. 2022 Jul 8 [cited 2022 Dec 28];39(2):208–13. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v39n2/1726-4642-rpmesp-39-02-208.pdf>

10. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2020 Dec;255:44–50.
11. Trotta M, Trotta A, Spataro E, Giache S, Borchì B, Zammarchi L, et al. Primary toxoplasmosis acquired during early pregnancy: Is it currently overestimated *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Oct 10];267:285–9. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0301211521005649?token=AE67-82B4D3BE40C0FF7AE9B1E8D65D148F5D5D7EAA61EC472F8F6312894D5A6EFB1BCC3495AA606440BB131A3BA2130E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221010090840>
12. Ministerio de Salud Pública: Control Prenatal. Guía de Práctica Clínica. Primera Edición. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2015. Disponible en: <http://salud.gob.ec>