

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA TOXOPLASMOSIS DURANTE LA GESTACIÓN

P. Fernández Martín¹, E. Rodríguez Pinilla^{1,2}, C. Mejías Pavón^{1,2}, M.R. García Benítez¹, M.M. Real¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2,3}.

¹ Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³ Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy.

Toxoplasmosis is caused by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* infection. Acute infections in pregnant women can be transmitted to the fetus and cause severe illness (mental retardation, blindness, epilepsy...). We present a review of the effectiveness of the treatment of toxoplasmosis during pregnancy and we propose some guidelines for the prevention of congenital toxoplasmosis in pregnant women and for those who are planning to become pregnant.

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis ocasionada por un protozoo intracelular: el *Toxoplasma gondii*, que en la mayoría de los casos causa una infección oligosintomática y con una evolución benigna. La infección activa suele ocurrir una única vez en la vida, pero el parásito permanece indefinidamente en el organismo, aunque con un sistema inmunitario competente no ocasionara síntomas clínicos. Recientemente se ha identificado que el paso del *Toxoplasma* de la forma invasiva (taquizoito) a la forma quística (bradizoito) está regulado por mecanismos epigenéticos, como la acetilación y la metilación de las histonas, que explicaría ciertos aspectos de la enfermedad como su cronificación¹.

En el año 1929 Lépine relacionó el *Toxoplasma gondii* con problemas en el embarazo y Bamatter, en el año 1952, introduce en la literatura médica el término de "embriofetopatía toxoplásmica" para definir las graves consecuencias sobre el desarrollo embrionario/fetal que puede tener el paso transplacentario de este parásito.

Actualmente se sabe que la primoinfección materna por el *Toxoplasma gondii* durante la gestación conlleva un riesgo para la aparición de aborto espontáneo, prematuridad, muerte perinatal y alteraciones orgánicas en el feto o en el niño.

Dentro de las alteraciones orgánicas fetales, las más relacionadas con la primoinfección materna por *Toxoplasma* son: del sistema nervioso central (hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones periventriculares y en ganglios basales, microftalmía y coriorretinitis), hepatoesplenomegalia, ictericia, púrpura, petequias, rash cutáneo máculo-papular y neumonitis. Además, es posible que los recién nacidos expuestos, tengan o no anomalías físicas, puedan presentar retraso psicomotor, retraso mental, convulsiones, sordera y/o ceguera en el desarrollo postnatal.

En los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) se reciben numerosas llamadas preguntando sobre la toxoplasmosis, en las que se observa que existe una gran confusión en muchos aspectos relacionados con esta enfermedad. Un importante porcentaje de las mujeres desconocen si han pasado o no la toxoplasmosis, siendo su principal preocupación las vías de contagio. En el caso de los profesionales sanitarios, y ocasionalmente en algunas mujeres, las consultas son sobre la interpretación de la serología y la conveniencia de instaurar o no tratamiento farmacológico ante una serología positiva.

Dado que el tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo es un tema muy controvertido, en este artículo se hace una revisión de la literatura al respecto. Finalmente se comenta la eficacia de las distintas pautas terapéuticas.

Toxoplasmosis congénita

Cuando la infección por *Toxoplasma gondii* ocurre en una mujer embarazada, existe un riesgo para el desarrollo embrionario-fetal. El parásito pasa la placenta y causa la infección del embrión o del feto y, como consecuencia, puede producir efectos adversos tales como aborto espontáneo, prematuridad, muerte perinatal, alteración del sistema nervioso central y/o secuelas neurológicas.

La transmisión vertical del parásito puede ocurrir durante todo la gestación, aunque la probabilidad de que el embrión o el feto resulten infectados va a depender, entre otros factores, del momento del embarazo en el que la madre contrae la enfermedad². Se ha estimado que cuando la infección materna ocurre durante el primer trimestre del embarazo el riesgo de infección fetal está alrededor del 15%, del 30%, si es en el segundo trimestre y puede alcanzar hasta el 60% si ocurre durante el último trimestre de la gestación³. No obstante, infección fetal no es sinónimo de afectación, y el riesgo de ésta también varía en los diferentes momentos y en los efectos que puede producir.

En lo que respecta a la prevención primaria de la toxoplasmosis congénita existe una cierta unanimidad de criterios. A falta de una vacuna, se acepta que la medida más efectiva es la identificación de las mujeres seronegativas, antes del embarazo o durante las primeras semanas del mismo, para su instrucción en los hábitos higiénico-dietéticos con los que evitar el contagio^{4,5}.

No ocurre lo mismo con la prevención secundaria. En este nivel de prevención se busca el diagnóstico precoz de la enfermedad materna y/o fetal, así como la instauración de un tratamiento eficaz con el que se disminuya la incidencia y la gravedad de las secuelas en el feto o en el neonato. No obstante, las características biológicas del parásito y la clínica de la enfermedad dificultan poder llevar a cabo una prevención secundaria eficaz.

El primer problema que se plantea es la realización del diagnóstico precoz de la enfermedad materna. Esta infección puede cursar con pocos síntomas y muy inespecíficos, por lo que en la mayoría de los casos es un hallazgo analítico, y en muy pocas ocasiones clínico. Asimismo, el diagnóstico de infección fetal es complejo y no exento de riesgos. Éste se realiza generalmente mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis⁶. Sin embargo, como ya se ha comentado, la confirmación de una infección fetal no implica que exista afectación del feto, ni que una PCR negativa descarte totalmente que pueda haber una transmisión tardía del parásito⁷. En un segundo lugar, el diagnóstico ecográfico de las anomalías ocasionadas por el *Toxoplasma* (la más característica es la dilata-

ción bilateral de los ventrículos cerebrales laterales)⁸ puede ser tardío e, incluso, una ecografía prenatal normal no descarta la existencia de daños (principalmente oculares y neurológicos) que sólo se podrán detectar en periodos posteriores o durante la infancia. Esto implica que se debe realizar un seguimiento a largo plazo de estos niños⁹.

Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo

El tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo no es un tratamiento para la mujer, ya que si su estado inmunitario es normal, la enfermedad cursa de forma leve o pasa desapercibida. La finalidad del tratamiento es la de tratar que la infección no altere el desarrollo embrionario/fetal, evitando el paso transplacentario del *Toxoplasma*. Sin embargo, no existe ningún tratamiento que sea totalmente satisfactorio para el control de la toxoplasmosis. Los fármacos disponibles actúan suprimiendo la proliferación del parásito pero no erradican la infección.

Los principios activos más utilizados en la práctica clínica son la espiramicina, la pirimetamina y la sulfadiazina, aunque también se han empleado otros como la clindamicina y el cotrimoxazol (combinación de trimetopin y sulfameto-

xazol). Aunque la pirimetamina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la toxoplasmosis, y si se asocia a sulfadiazina se potencia significativamente su acción, debido a su toxicidad (principalmente mielosupresión) no siempre es la primera opción de tratamiento durante el embarazo. A continuación, vamos a resumir algunas de las características farmacológicas de las diferentes alternativas terapéuticas, así como si existe o no fetotoxicidad descrita.

Espiramicina

La espiramicina es un antibiótico perteneciente al grupo terapéutico de los macrólidos, estructuralmente relacionada con la josamicina, midecamicina y rokitamicina. Es un antibiótico de amplio espectro derivado del *Streptomyces ambofacies* y actúa mediante translocación ribosomal.

La espiramicina es moderadamente activa frente a las formas libres del *Toxoplasma* pero no puede penetrar al interior de los quistes. Es un fármaco bien tolerado, de baja toxicidad y no se han descrito efectos teratogénicos.

Su paso transplacentario es muy bajo, no alcanzando la dosis mínima inhibitoria en el líquido amniótico¹⁰. Sin embargo, por su capacidad para fijarse en el tejido placentario (alcanzando niveles entre 3 y 5 veces superiores a los nive-

les plasmáticos), se emplea para lo que algunos autores definen como el "tratamiento placentario" de la toxoplasmosis, siendo la dosis recomendada en la práctica clínica de 3 gramos diarios. Por sus características farmacológicas, la espiramicina sólo sería útil para evitar la transmisión materno-fetal del parásito, pero no sería eficaz en los casos en que ya se ha producido la infección y/o afectación fetal. Curiosamente, en un estudio multicéntrico publicado en el año 1999, los autores observaron que el tratamiento con espiramicina no disminuía la tasa de transmisión, aunque sí disminuyó el número de secuelas, especialmente las más graves, cuando se administraba precozmente¹¹.

Pirimetamina

La pirimetamina es un análogo estructural de la dihidropteridina cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la dihidrofolato-reductasa (DHFR), impidiendo la síntesis de tetrahidrofolato, es decir, la pirimetamina es un agente "antifólico". Su principal utilidad clínica es como antimalárico, pero también es eficaz en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Se postula que la pirimetamina inhibe de una forma más selectiva la DHFR protozoaria que la de los mamíferos. No obstante, algunos de los efectos adversos descritos en pacientes tratados con pirimetamina, como la disminución del número de células sanguíneas circulantes por depresión de la médula ósea, son reversibles con la administración de ácido folínico y se explicarían por el mecanismo de acción del fármaco. Precisamente por este mecanismo de acción se desaconseja el empleo de pirimetamina durante la primera mitad del embarazo, o al menos, durante el periodo de organogénesis. La inhibición de la actividad de la DHFR ocasionaría una disminución de los niveles de ácido fólico que a su vez conllevaría un riesgo para defectos congénitos como espina bífida, entre otros.

No obstante, a pesar de ese riesgo teórico, la pirimetamina se utiliza desde hace unos 40 años sin evidencias concluyentes de que exista teratogenicidad en el ser humano¹². Aunque se conocen algunos casos aislados de niños expuestos prenatalmente a pirimetamina que presentaron malformaciones congénitas, en ninguno de ellos se ha podido establecer una relación entre el tratamiento materno y los defectos congénitos descritos en los recién nacidos.

Sulfonamidas

Las sulfonamidas son fármacos pertenecientes al grupo terapéutico de los antibacterianos y también son activos

frente a otros microorganismos como el *Pneumocystis carinii*, el *Plasmodium spp* y el *Toxoplasma gondii*. Actúan como agentes bacteriostáticos, por lo que la inmunidad celular y humoral del huésped son indispensables para la erradicación de la infección.

Las sulfonamidas por su analogía estructural con el ácido paraaminobenzoico (PABA), compiten por la dihidropteroico sintetasa, enzima por la que los microorganismos incorporan el PABA en el ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico. Por ello, estos fármacos sólo son eficaces sobre aquellos microorganismos que no pueden emplear el ácido fólico preformado y están obligados a sintetizarlo de novo y, por esta misma razón, no actúan sobre las células de mamíferos. Las sulfonamidas se metabolizan en hígado dando lugar a productos sin actividad terapéutica pero con capacidad tóxica. Mayoritariamente se excretan por orina, pudiendo precipitar en cristales, sobre todo si el pH urinario es ácido.

Las sulfonamidas atraviesan fácilmente la placenta alcanzando concentraciones en los tejidos fetales con efectos terapéuticos. La más utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis durante la gestación es la sulfadiazina. Durante la administración de ésta hay que asegurar una ingesta adecuada de líquidos e incluso algunos autores recomiendan la administración de bicarbonato sódico para evitar uno de sus principales efectos adversos, la formación de cristales en las vías urinarias.

Eficacia de las diferentes pautas de tratamiento

Aunque desde hace varias décadas algunos países europeos tienen programas dirigidos al cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita, son muchas las dudas existentes sobre distintos aspectos de esta enfermedad, siendo especialmente controvertidos los que se refieren al tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³ y los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) indican que el tratamiento realmente eficaz de la toxoplasmosis, es el empleo de la pirimetamina en combinación con sulfadiazina, asociando ácido folínico para evitar los posibles efectos adversos (principalmente la mielosupresión). Además, en algunos países europeos (especialmente en Francia), asiáticos y sudamericanos emplean la espiramicina como tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo y, según algunos autores, con resultados satisfactorios pues observan una disminución significativa del riesgo de transmisión vertical del parásito^{14,15}.

La mayoría de los estudios publicados sobre la eficacia del tratamiento, intentan conocer si los porcentajes de re-

cién nacidos infectados, y de los afectados por defectos, así como la gravedad de los mismos, difieren significativamente entre los niños expuestos prenatalmente al *Toxoplasma* sin tratamiento o con tratamiento.

En el año 1999 se realizó una revisión sistemática de los trabajos publicados sobre la eficacia del tratamiento materno de la toxoplasmosis durante la gestación. De un total de 2.591 artículos, los autores consideraron que sólo 9 tenían los criterios mínimos para ser evaluados. En ellos se comparaba los grupos de recién nacidos expuestos prenatalmente a espiramicina sola, a pirimetamina más sulfonamidas, o a ciclos alternos de estos fármacos, frente a los recién nacidos de mujeres con toxoplasmosis que no fueron tratadas. Los resultados no fueron concluyentes pues mientras cinco de los nueve estudios revisados concluían que el tratamiento materno reducía el riesgo de transmisión vertical, en los cuatro restantes no se observaba esta disminución del riesgo de infección fetal en las embarazadas tratadas. Por ello, los autores consideran, sobre la base de sus resultados, que no pueden afirmar si el tratamiento farmacológico de las mujeres que han tenido una seroconversión durante el embarazo, disminuye o no el riesgo de infección fetal, pero tampoco pueden descartar un posible beneficio¹⁶.

En el año 1997 se constituyó EMSCOT (*The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis*), consistente en un estudio prospectivo de cohortes en el que colaboran 15 centros pertenecientes a 7 países europeos además de Brasil. Su objetivo es determinar los beneficios del cribado de la toxoplasmosis en las mujeres embarazadas y del tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita. En este estudio multicéntrico existen diferentes líneas de investigación entre las que se incluye el proyecto SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*) que en el año 2007 publicó un metanálisis¹⁷ en el que se revisaban los datos procedentes de 26 cohortes (dos de Brasil, una de Estados Unidos, una de Colombia y las restantes europeas), sobre un total de 1.438 mujeres que habían presentado seroconversión para toxoplasmosis durante el embarazo, y 550 recién nacidos vivos diagnosticados serológicamente de infección congénita. Los resultados mostraron que sólo cuando el tratamiento se iniciaba durante las tres primeras semanas de la seroconversión materna, se reducía el riesgo de transmisión vertical del parásito. Asimismo, los autores no encontraron evidencias significativas de que el tratamiento prenatal disminuya el riesgo para la aparición de manifestaciones clínicas en los niños infectados por el *Toxoplasma*.

El propio grupo EMSCOT ha publicado distintos artículos analizando la eficacia del tratamiento, encontrando que la espiramicina no es lo suficientemente eficaz como para evitar la transmisión vertical, y que la combinación de pirimetamina con sulfadiazina podría disminuir el riesgo para

la aparición de defectos en el feto o en el niño. El Centro de Epidemiología Pediátrica y Bioestadística de Londres, en sus trabajos publicados^{18,19,20,21}, no encontró evidencias de que los tratamientos, independientemente del momento de su inicio, disminuyeran la transmisión madre-hijo, aunque tampoco descartaba que pudiera tener algún otro beneficio clínico.

Otro punto que ha despertado el interés de distintos grupos de estudio, es si el momento en que se instaura el tratamiento (en relación a cuándo se ha producido la seroconversión materna) podría disminuir el riesgo para defectos en el embrión y/o el feto. En un trabajo publicado²² en el año 2005, se analizaba el efecto del tratamiento prenatal sobre las manifestaciones clínicas en el niño. Sus resultados mostraban que sólo cuando el tratamiento materno se iniciaba de forma precoz (dentro de las 4 semanas posteriores a la seroconversión), se producía una disminución significativa del riesgo para la aparición de defectos intracraneales frente al grupo de recién nacidos de madres con toxoplasmosis que no tuvieron tratamiento. Pero no se encontró ninguna diferencia con respecto al riesgo para la aparición de defectos oculares entre los niños prenatalmente expuestos a tratamiento comparados con los no expuestos. Asimismo, se encontró un menor riesgo para la aparición de defectos intracraneales en la descendencia del grupo de madres expuestas a espiramicina frente al de las no tratadas, pero no fue así en las que recibieron pirimetamina-sulfadiazina.

Actualmente, y aunque se sabe que la pirimetamina-sulfadiazina es la terapia más eficaz para eliminar las formas libres (taquizoitos) de *Toxoplasma gondii*, debido a su alta toxicidad y ante la sospecha de que pueda resultar teratogénica, en la mayoría de los países sólo se utiliza durante la segunda mitad de la gestación. En algunos países, como Austria, se utiliza la pirimetamina con sulfadiazina como primera opción una vez que se han cumplido las 15 semanas de embarazo²¹. No obstante, existe una experiencia aceptable sobre el empleo de pirimetamina sola o con sulfonamidas durante el embarazo (como en la profilaxis o tratamiento de la malaria), sin evidencias de un alto riesgo teratogénico¹². Se ha observado que el efecto protector para el desarrollo fetal de esta combinación farmacológica guarda más relación con el momento en el que se inicia el tratamiento que con los fármacos en sí mismos.

Por otra parte, en los resultados obtenidos en los estudios anteriormente comentados, hay una mayoría de ellos que presentan distintos problemas metodológicos, como tamaños muestrales insuficientes, sesgos al seleccionar a las gestantes, utilización de distintos métodos diagnósticos o dificultades para determinar el momento de la seroconversión o el cumplimiento del tratamiento. Asimismo, en muchos de los trabajos se comenten errores a la hora de la

evaluación clínica de los recién nacidos, y el periodo de seguimiento de los niños suele ser demasiado corto (en especial para la detección de defectos oculares). Todos estos factores y otros varios contribuyen a la dificultad de obtener conclusiones que permitan diseñar una estrategia común y óptima para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita.

Por todo esto, creemos que puede ser de gran utilidad establecer el protocolo de actuación que proponemos.

Como se indica en el Esquema 1, la actuación debe iniciarse en la primera consulta. En ésta se pueden dar dos situaciones: que la mujer esté planeando un embarazo o que ya esté embarazada. En cualquiera de los dos casos, lo primero que se debe hacer es conocer si la mujer ha pasado o no la enfermedad con anterioridad al embarazo, por lo que se debe realizar una serología para *Toxoplasma* a no ser que ya tenga un análisis previo y esté inmunizada.

Si en la analítica se confirma que la mujer tuvo la toxoplasmosis con anterioridad al embarazo, no existiría riesgo.

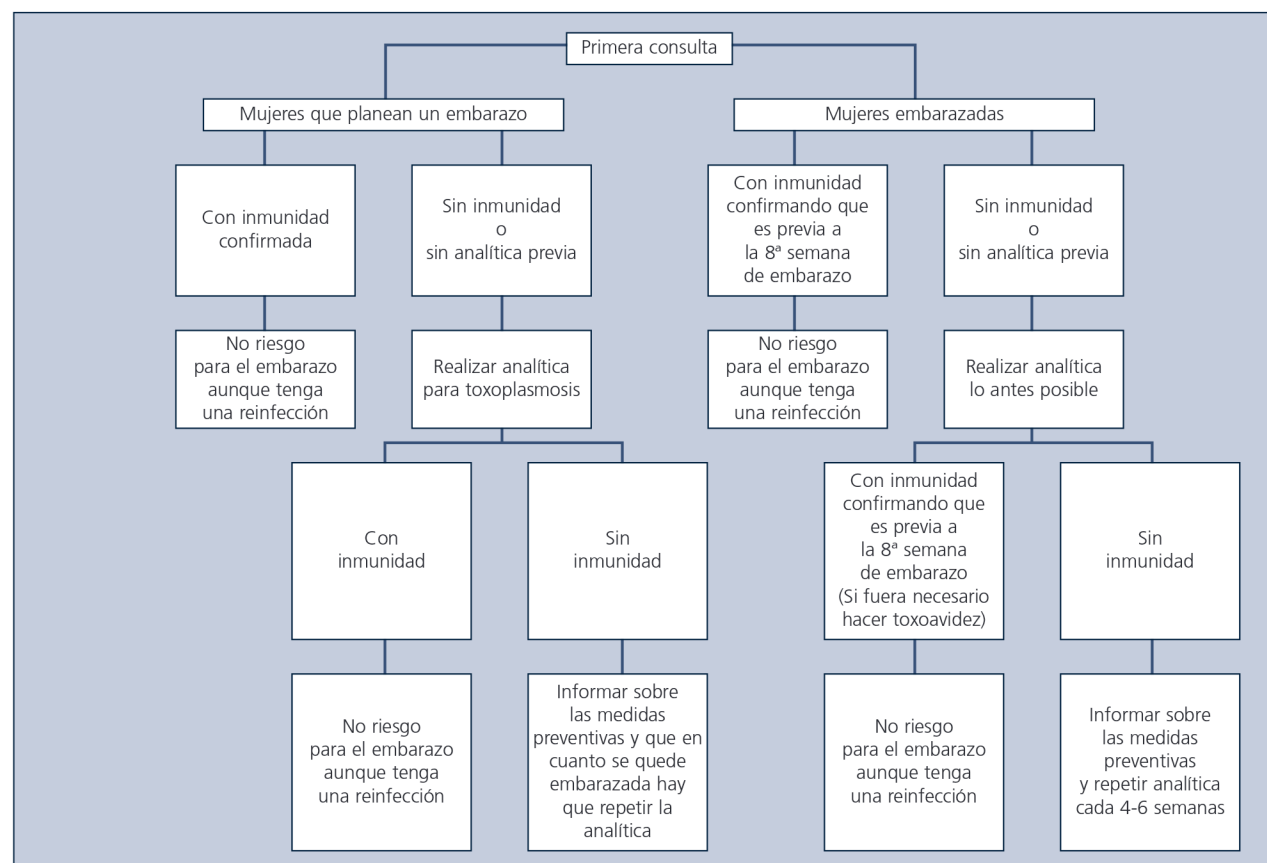
Si la mujer no tiene inmunidad frente al parásito, se deben seguir los pasos indicados en el Esquema 1.

En caso de primoinfección (seroconversión durante la gestación):

A. Tratamiento

- Es recomendable iniciar inmediatamente la administración de espiramicina, con la finalidad de realizar lo que se podría denominar "tratamiento placentario".
- Realización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de líquido amniótico obtenido por amniocentesis, para saber si ha habido o no transmisión vertical del parásito.
 - Si la PCR es negativa, se opta por mantener la espiramicina durante todo el embarazo, realizando un cuidadoso seguimiento ecográfico del embarazo y una valoración postnatal del recién nacido.
 - Cuando la PCR es positiva y/o ecográficamente se detectan alteraciones fetales compatibles con toxoplasmosis congénita, se debe instaurar tratamiento

ESQUEMA 1. Protocolo de actuación.



con la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico (no ácido fólico que antagoniza los efectos terapéuticos de la pirimetamina), siempre que la edad gestacional sea mayor de 14 semanas de amenorrea (para evitar un riesgo teórico de teratogenicidad de esta medicación). Dado que se han descrito efectos adversos en pacientes tratados con pirimetamina y sulfadiazina (depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, necrólisis epidérmica tóxica...), algunos autores aconsejan alternar esta medicación con periodos en los que sólo se administra espiramicina.

- Algunos especialistas utilizan esa misma combinación farmacológica como primera opción terapéutica, cuando la seroconversión ocurre durante la segunda mitad del embarazo, aunque no existan signos de infección y/o afectación fetal.

B. Manejo del recién nacido

En todos los casos de seroconversión para *Toxoplasma* durante la gestación, independientemente del momento en el que haya tenido lugar, se debe realizar un seguimiento postnatal del recién nacido, teniendo en cuenta que las alteraciones oculares pueden aparecer más tarde.

Referencias

1. Saksouk N, Sautel C, Musset K, Cesbron-Delauw MF, Hakimi MA. Epigenetic control of stage conversion in *Toxoplasma gondii*. Eighth International Congress on Toxoplasmosis, 2005.
2. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 May 29; 353(9167):1829-33.
3. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy. *Ann Pediatr* 1984 Nov;31(10):805-9.
4. Carter AO, Gelmon SB, Wells GA, Toepell AP. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect* 1989 Dec;103(3):539-45.
5. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy: an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* 2004;32(3):211-4.
6. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a Polymerase-Chain-Reaction Test on Amniotic Fluid. *N Engl J Med* 1994 Sept 15. Vol 331: 695-9.
7. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, Drier de Laforte T, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Pren Diag* 2003 Volume 23, Issue 7: 558-60.
8. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, Daffos F. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991 Jul 1; 1(4):241-4.
9. Safadi MA, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2003 Oct ;7(5) :325-31.
10. Gratzl R, Sodeck K, Platzar P, Jäger W, Graf J, Pollak A, Thalhammer T. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: Concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, vol.21, n° 1:12-6.
11. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicentre study of impact on foetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410-5.
12. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent treatment. *Drug Saf* 2007; 30 (6): 481-501.
13. *Drugs used in parasitic diseases*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1995.
14. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 Suppl B:193-200.
15. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scan J Infect Dis Suppl* 1992 ; 84 :23-31.
16. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999 Jun 5;318(7197):1511-4.
17. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.
18. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, Kortbeek T, Peyron F, Pollak A, Petersen E. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001 Aug 127 (1):113-20.
19. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001 Dec 30(6) :1309-13.
20. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001 Dec 30 (6):1303-8.
21. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110(2):112-20.
22. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1721-31.