

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del tratamiento prenatal con espiramicina en la frecuencia de retinocoroiditis por toxoplasmosis congénita en una cohorte colombiana

Liliana María Zuluaga¹, John Camilo Hernández¹, Carlos Felipe Castaño¹, Jorge Hernando Donado^{1,2}

¹ Grupo de Investigación en Oftalmología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

² Departamento de Investigación, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Introducción. La toxoplasmosis de la gestación es frecuente y grave. Hasta ahora no hay consenso sobre la utilidad del tratamiento para prevenir complicaciones oculares en el neonato. En la actualidad, uno de los medicamentos utilizados en las madres diagnosticadas es la espiramicina oral. Infortunadamente, en algunas mujeres gestantes no se hace el diagnóstico prenatal y, por esta u otras razones, no reciben el tratamiento.

Objetivo. Describir la relación entre el tratamiento con espiramicina durante el embarazo en madres con toxoplasmosis de la gestación y la presentación de toxoplasmosis ocular en los recién nacidos.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de serie de casos. Se evaluó una serie prospectiva de pacientes con toxoplasmosis de la gestación durante tres años de seguimiento en el Servicio de Retinología de la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín.

Resultados. Se registraron 23 madres con diagnóstico de toxoplasmosis de la gestación. Quince de ellas (65 %) recibieron durante la gestación tratamiento con espiramicina en dosis de 3 g al día; uno de los neonatos (6,6 %) presentó toxoplasmosis ocular. De las ocho (35 %) pacientes que no recibieron tratamiento, cinco (62,5 %) tuvieron hijos con compromiso ocular por toxoplasma. La razón de momios (*odds ratio*, OR) del efecto protector contra dicho compromiso en los pacientes cuyas madres recibieron tratamiento fue de 0,04 (IC_{95%} 0,00-0,67), con valor de p menor de 0,01 en la prueba exacta de Fisher. Solo se evidenció compromiso del sistema nervioso central por toxoplasmosis mediante las imágenes de tomografía o ecografía cerebral en dos (14 %) pacientes de las 14 en quienes se hicieron estos estudios. Los dos pacientes presentaron, además, compromiso ocular; ambos fueron diagnosticados en el momento del nacimiento y sus madres no habían recibido tratamiento prenatal.

Conclusiones. Estos resultados evidencian que el tratamiento con espiramicina durante el embarazo en la toxoplasmosis de la gestación redujo en 96 % (IC_{95%} 33-100 %) el riesgo relativo de presentar la enfermedad en el recién nacido.

Palabras clave: toxoplasmosis ocular; toxoplasmosis congénita; embarazo; terapéutica; espiramicina.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2818>

Effect of antenatal spiramycin treatment on the frequency of retinochoroiditis due to congenital toxoplasmosis in a Colombian cohort

Introduction: Gestational toxoplasmosis is frequent and severe. There is still debate about the benefits of treatment against ocular manifestations in the newborn. Spiramycin treatment is used for this purpose, unfortunately prenatal diagnosis is sometimes delayed and pregnant women are not treated.

Objective: To describe the relationship between treatment with spiramycin during pregnancy in mothers with gestational toxoplasmosis and development of ocular toxoplasmosis in newborns.

Materials and methods: We conducted a descriptive study of a case series. We evaluated a prospective cohort of patients diagnosed with gestational toxoplasmosis during three years at the Retinology Service at the *Clínica Universitaria Bolivariana* in Medellín.

Results: Gestational toxoplasmosis was found in 23 mothers; 15 (65%) were treated during pregnancy with 3 g per day of spiramycin, eight (35%) patients were untreated. In the treated group just one newborn developed ocular toxoplasmosis (6.6%), in contrast with five (62.5%) of the eight patients who did not receive treatment. These results suggest that pregnancy treatment reduces the relative risk of ocular toxoplasmosis in the newborn by 96% (95% CI: 33 - 100%). Only two (14%) of the patients

Contribución de los autores:

Los autores declaran que participaron en el proceso de concepción, diseño, recolección de datos, escritura, revisión y aprobación final del artículo.

who were evaluated, had nervous system involvement related to toxoplasmosis in CT scan or cerebral ultrasound. These two patients also developed ocular pathology and were diagnosed at the time of birth, so they did not received antenatal treatment.

Conclusions: A protective effect was found against the ocular involvement in patients whose mother received treatment with spiramycin (OR=0.04;95% CI: 0.00-0.67), $p<0.01$ (Fisher's Exact Test).

Key words: Toxoplasmosis, ocular; toxoplasmosis, congenital; pregnancy; therapeutics; spiramycin.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2818>

La toxoplasmosis es una parasitosis frecuente, causada por el parásito intracelular obligado *Toxoplasma gondii*, la cual puede comprometer el sistema nervioso central, el oído y el ojo (1). Su prevalencia es mayor en los países del trópico, como Colombia, donde la seropositividad alcanza el 65 % y se han detectado lesiones inactivas en retina en 6 % de la población (2).

La infección puede adquirirse por la ingestión de ooquistes excretados en las heces de los gatos, por la de quistes que sobreviven en la carne cruda o mal cocida, o por transmisión vertical cuando hay infección materna durante la gestación (3,4). La forma infecciosa, el taquizoíto, puede atravesar la placenta (5,6). La primoinfección materna, especialmente durante el tercer trimestre, se ha asociado con tasas de transmisión vertical superiores a 50 % (6).

En el departamento del Quindío en Colombia se ha reportado una frecuencia 0,6 % de toxoplasmosis congénita y de 36 % de compromiso ocular, en niños infectados durante la gestación (7). Las secuelas oftalmológicas y sistémicas de la toxoplasmosis tienen un impacto importante en la salud pública a nivel mundial (1,6).

Uno de los fármacos que se han utilizado para el tratamiento durante el embarazo es la espiramicina, puesto que alcanza concentraciones altas en la placenta, pero no en el líquido amniótico, y su uso es seguro para el feto. Los estudios en que se han evaluado la efectividad y la seguridad de la espiramicina han sido, en su mayoría, de tipo observacional, por lo que sus resultados son difíciles de interpretar o comparar (8).

En el presente estudio, se evaluó el riesgo diferencial para desarrollar toxoplasmosis ocular en una serie de casos de recién nacidos de madres tratadas y no tratadas durante el embarazo.

Materiales y métodos

Se revisaron los registros médicos de los neonatos evaluados en el Servicio de Retinología de la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, una institución de tercer nivel de complejidad con énfasis en la atención materno-infantil, con 187 camas y tres unidades de atención neonatal especializada.

Los pacientes fueron evaluados en el momento del nacimiento, como parte del protocolo institucional o cuando lo solicitó el Servicio de Neonatología (sospecha clínica, antecedente de madre tratada o presencia de anticuerpos positivos para toxoplasmosis en el neonato). El seguimiento se hizo entre el primero de agosto de 2011 y el 31 de agosto de 2014.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes cuyas madres tuvieron diagnóstico de toxoplasmosis confirmada serológicamente mediante anticuerpos IgG e IgM durante el embarazo, y aquellos en quienes se hizo diagnóstico clínico o serológico durante el período neonatal.

Las variables estudiadas incluyeron el momento del diagnóstico, la presencia o ausencia de tratamiento y los hallazgos en el examen de fondo de ojo bajo dilatación. El compromiso oftalmológico atribuible a la toxoplasmosis fue evaluado por un especialista en retinología y se definió como la presencia de sinequias posteriores, catarata, vitreítis o lesiones coriorretinianas activas o inactivas en la mácula o la periferia. Se tuvieron en cuenta, además, el peso al nacer, la edad de gestación en el momento del diagnóstico, la presencia de enfermedades concomitantes y los hallazgos en el sistema nervioso central mediante imágenes en el recién nacido. Dependiendo de la edad de gestación en el momento del diagnóstico, en algunos pacientes se utilizó, además, el test de avidéz. Es importante aclarar que en ningún caso se practicó amniocentesis para confirmar la infección.

Dado el diseño observacional retrospectivo del estudio, una de sus limitaciones fue que resultó imposible establecer con exactitud el trimestre de adquisición de la infección en algunos pacientes y no se contó con datos de seroconversión.

Correspondencia:

Liliana María Zuluaga, Carrera 48 N° 19 A-40, consultorio 1320, Medellín, Colombia

Teléfono : (574) 581 1113

lizulujj@gmail.com

Recibido: 17/06/15; aceptado: 13/07/16

Todos los datos se tabularon en una base de datos en Microsoft Excel 2011®. En el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, y las variables continuas, en medianas y rangos intercuartílicos. Se estimó la razón de momios (*odds ratio*, OR) de presentar toxoplasmosis ocular congénita entre los hijos de las madres que recibieron tratamiento durante la gestación y las que no lo recibieron, mediante el programa Epi-Info, versión 6.04, con su respectivo intervalo de confianza (IC) de 95 % y el valor de *p* de la prueba exacta de Fischer.

Consideraciones éticas

Los investigadores se adhirieron a los principios de la declaración de Helsinki en su versión de 2013. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Resultados

Durante los tres años de seguimiento, se incluyeron en el estudio 25 neonatos, pero los datos de dos de ellos estaban incompletos, por lo cual fueron excluidos. Veintiún pacientes nacieron de madres

con diagnóstico de toxoplasmosis confirmado por serología durante el embarazo; la edad de gestación promedio en el momento del diagnóstico fue de 22 semanas (rango de 4 a 32); en dos casos el diagnóstico se hizo en el momento del parto.

Quince (65 %) pacientes recibieron tratamiento con 3 g al día de espiramicina desde el momento del diagnóstico hasta el final del embarazo. Se encontraron 6 (26 %) casos de toxoplasmosis ocular (cuadro 1), uno (6,6 %) en el grupo que había recibido tratamiento y 5 (62,5 %) en el grupo de quienes no recibieron tratamiento, con una OR para presentar toxoplasmosis ocular congénita de 0,04 (IC_{95%} 0-0,67) y un valor de *p* en la prueba exacta de Fisher de 0 (cuadro 2).

La mediana del peso de los 12 niños evaluados fue de 2.390 gramos (rango intercuartílico: 2.010 a 3.090 g).

En 14 neonatos se hizo serología para *T. gondii*, y solo uno (7 %) de ellos presentó un valor positivo de inmunoglobulina M. Este paciente presentó, además, compromiso ocular bilateral grave, con coriorretinitis en un ojo y desprendimiento de retina

Cuadro 1. Hallazgos oftalmológicos, enfermedades concomitantes y tiempo de diagnóstico de casos de toxoplasmosis congénita

Casos de toxoplasmosis congénita (n=6)	Número	Examen de fondo de ojo (durante el primer mes de vida)	Momento del diagnóstico	Enfermedades concomitantes
Sí recibió tratamiento durante la gestación.	1	Dos lesiones coriorretinianas inactivas en mácula en ambos ojos	Semana 33	No
No recibieron tratamiento durante la gestación.	2	Cicatriz macular y foveal coriorretiniana en el ojo derecho; ojo izquierdo sin hallazgos	En el momento del nacimiento	Ictericia Neumonía Síndrome de dificultad respiratoria
	3	Sinequias de 360° en ambos ojos Vitreítis, cicatriz coriorretiniana periférica en el ojo derecho Cicatriz coriorretiniana en mácula del ojo izquierdo	Semana 30	Ictericia Retardo en el crecimiento intrauterino
	4	Cicatriz inactiva en el ojo derecho Lesión de coriorretinitis activa más vitreítis en el ojo izquierdo Microftalmos del ojo izquierdo	En el momento del nacimiento	Ascitis Hidrocefalia
	5	Precipitados queráticos y vitreítis en ambos ojos Dos lesiones de coriorretinitis activas en el ojo derecho Desprendimiento de retina en el ojo izquierdo	Semana 30	Retardo en el crecimiento intrauterino Ventriculomegalia Hemorragia de vías digestivas altas Ictericia Sepsis Microcefalia Trombocitopenia Agujero oval permeable
	6	Vitreítis, cicatriz coriorretiniana periférica en el ojo derecho	Semana 17	Ictericia Sepsis

Cuadro 2. Relación del tratamiento con espiramicina durante la gestación y los hallazgos de toxoplasmosis ocular en el neonato

Tratamiento de la toxoplasmosis ocular	Sí n (%)	No n (%)	Total
Presente	1 (16,6)	5 (83,4)	6
Ausente	14 (82,4)	3 (17,6)	17
Total	15	8	23

en el otro. Dos de los 14 (14 %) pacientes evaluados presentaron compromiso del sistema nervioso central asociado a la toxoplasmosis. Los hallazgos incluyeron calcificaciones endocraniales y en los ganglios basales, y en un caso, hidrocefalia secundaria. Ambos pacientes, cuyas madres no recibieron tratamiento durante la gestación y tuvieron un diagnóstico tardío, presentaron toxoplasmosis ocular.

Discusión

La infección por *T. gondii* es una parasitosis frecuente en el ser humano. El compromiso ocular en la forma congénita es usual y las complicaciones se manifiestan a lo largo de la vida (1,9,10). Aunque se desconoce su prevalencia exacta, se sabe que está ligada a algunos hábitos propios de la población, especialmente el consumo de carne o agua sin tratar (11,12), aunque también influyen otros factores socioeconómicos y las cepas circulantes del parásito (12). Se sabe que es más frecuente en Suramérica, en el Caribe y en el África tropical, y que las cepas circulantes en Suramérica son más agresivas (12). En muchos países, la retinocoroiditis por toxoplasma es la forma más común de uveítis posterior (3). A principios de los años 90, en Estados Unidos se estimó una prevalencia de anticuerpos IgG anti-*T.gondii* en mujeres embarazadas de 22,5 %, en tanto que en París (67,3 %) y en Ibadan (Nigeria) (78 %) fue mucho más alta (13). En un estudio en el sur de Brasil se informaron seroprevalencias en niños de 10 a 15 años de hasta 98 % (14).

La prevalencia de toxoplasmosis congénita es también difícil de estimar. Entre 2009 y 2010, Gómez-Marín, *et al.*, recogieron muestras de cordón umbilical en 19 centros hospitalarios de Colombia, 61 (0,39 %) de las cuales fueron positivas para IgM y nueve (0,5 %) para IgA (15). En cuanto a los datos sobre la seroprevalencia durante la gestación en nuestro medio, se cuenta con los del estudio de Rosso, *et al.*, quienes evaluaron 955 mujeres gestantes en quienes encontraron una seroprevalencia de IgG de 45,8 % y de IgM de 2,8 %

(16). En el estudio se evidenció, además, que la prevalencia aumentaba con la edad y en los estratos sociales menos favorecidos (16). En un estudio brasileño, la tasa de transmisión vertical en mujeres gestantes con riesgo de toxoplasmosis fue de 5,5 % (8).

Dada la alta prevalencia, la agresividad de las cepas locales y el impacto en la salud de los recién nacidos, resulta pertinente la implementación de programas de tamización en los recién nacidos de nuestro país, especialmente porque la mayoría de los casos pueden ser asintomáticos (17). El tratamiento adecuado depende de un diagnóstico acertado y precoz (18). Sin embargo, existe controversia sobre el beneficio de los programas de tamización para la toxoplasmosis congénita en los recién nacidos, sobre todo en países con menor incidencia, pues no se ha podido confirmar suficientemente el beneficio del tratamiento (6,19-23). En países como Canadá, no se aconseja la evaluación de las mujeres asintomáticas con bajo riesgo.

En cuanto al tratamiento, a pesar de que no hay datos provenientes de estudios de asignación aleatoria, algunos grupos están a favor según la gravedad del caso y su epidemiología particular, sobre todo en países con alta incidencia (1,6,20, 21,23,24). Quienes defienden la necesidad del tratamiento aducen las complicaciones oculares y sistémicas propias de la enfermedad y se basan en los numerosos reportes observacionales que sugieren que el tratamiento es efectivo.

Avelino, *et al.*, evaluaron una cohorte prospectiva de 246 recién nacidos en Goiânia, Brasil, y encontraron que el riesgo de transmisión era menor en las pacientes tratadas con espiramicina, en tanto que el riesgo de presentar complicaciones neurológicas fue mayor en las no tratadas. Encontraron, además, que la presencia de IgM fetal o IgA en el recién nacido era un factor de riesgo para el mal pronóstico (8). Cortina-Borja, *et al.*, publicaron en el 2010 los resultados de un estudio multicéntrico europeo que incluyó 293 niños a quienes se les hizo seguimiento durante cuatro años; encontraron que el tratamiento prenatal con espiramicina o sulfonamida y pirimetamina redujo el riesgo de secuelas neurológicas graves (incluido el compromiso ocular) (25). Valentini, *et al.*, trataron a 76 madres infectadas con una mezcla de espiramicina, clotrimazol y ácido fólico, y la tasa de transmisión fue tan solo de 2,6 %, y no hubo reacciones secundarias que obligaran a la suspensión del medicamento (26).

La Guía de Atención Integral Basada en la Evidencia del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Colombiana de Infectología recomiendan el tratamiento farmacológico con espiramicina (3 g/día) para la infección confirmada por toxoplasma en la mujer gestante (27,28). Estos y otros reportes sugieren que el tratamiento prenatal es una herramienta útil para disminuir la transmisión de madre a hijo y prevenir complicaciones.

Por otro lado, quienes no aprueban el tratamiento argumentan que no existe evidencia científica sólida que respalde su utilidad. Se trata, sobre todo, de autores europeos o norteamericanos, en cuyos países la epidemiología es diferente a la de los países latinoamericanos. En evaluaciones retrospectivas, como la del grupo de estudio SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*), en la cual se resumió la evidencia de 26 estudios observacionales de cohorte, no se encontró evidencia de que el tratamiento prenatal redujera las manifestaciones clínicas en 550 pacientes tratadas (OR=1,11; IC_{95%} 0,61-2,02), pero sí se reducía la transmisión materno-fetal cuando el tratamiento se iniciaba tres semanas después de la seroconversión, comparado con el iniciado ocho semanas más tarde, o más (OR=0,48; IC_{95%} 0,28-0,80) (p=0,05) (29).

Este estudio constituye un nuevo aporte a la discusión sobre el tratamiento con espiramicina de la toxoplasmosis de la gestación. Los resultados sugieren su efecto protector contra la toxoplasmosis ocular congénita, aunque se requieren estudios de tipo experimental que puedan comprobar dicho beneficio. Por otro lado, se encontró que el compromiso más grave se presentó en niños en quienes el diagnóstico no se pudo hacer durante el período de gestación.

Dado que la epidemiología local es diferente a la de otras latitudes y que la toxoplasmosis congénita es una enfermedad frecuente, detectable y tratable, pero con secuelas graves, es muy importante implementar programas de tamización para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, con lo cual se evitarían las complicaciones y secuelas graves en neonatos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

El presente artículo se financió con recursos propios de los autores.

Referencias

1. **Baquero-Artigao F, del Castillo-Martín F, Fuentes-Corripio I, Goncé-Mellgren A, Fortuny-Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al.** The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:116.e1-116.e16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.12.001>
2. **De la Torre A, González G, Díaz-Ramírez J, Gómez-Marín JE.** Screening by ophthalmoscopy for *Toxoplasma retinochoroiditis* in Colombia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:354-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.09.048>
3. **Arévalo JF, Belfort R Jr, Muccioli C, Espinoza JV.** Ocular toxoplasmosis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50:57-69. <http://dx.doi.org/10.1097/IIO.0b013e3181d26bf4>
4. **Hernández DL, Donado JH, De La Cruz C, Montoya JC.** Antibióticos sistémicos para retinocoroiditis por toxoplasmosis. Revisión sistemática de la literatura. *Medicina UPB*. 2012;31:170-80.
5. **Montoya JG, Remington JS.** Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554-66. <http://dx.doi.org/10.1086/590149>
6. **Kieffer F, Wallon M.** Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3>
7. **Gómez-Marín JE.** Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. *Infectio*. 2005;9:16-23.
8. **Avelino MM, Amaral WN, Rodrigues IM, Rassi AR, Gomes MB, Costa TL, et al.** Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014;18:14-33. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-33>
9. **Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, et al.** Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics*. 2014;133:e601-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2153>
10. **Faucher B, García-Meric P, Franck J, Minodier P, Francois P, Gonnet S, et al.** Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: A prospective cohort of treated children. *J Infect*. 2012;64:104-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.10.008>
11. **Kijlstra A, Petersen E.** Epidemiology, pathophysiology, and the future of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:138-47. <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2013.823214>
12. **Petersen E, Kijlstra A, Stanford M.** Epidemiology of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:68-75. <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2012.661115>
13. **Holland GN.** Ocular toxoplasmosis: A global reassessment. Part I: Epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:973-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2003.09.040>
14. **Silveira C, Belfort RJ, Burnier MJ, Nussenblatt R.** Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988;106:362-4.

15. **Gómez-Marín JE, De la Torre A, Ángel-Muller E, Rubio J, Arenas J, Osorio E, et al.** First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1195. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001195>
16. **Rosso F, Les JT, Agudelo A, Villalobos C, Chaves JA, Tunubala GA, et al.** Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:504-8.
17. **Gómez-Marín JE, González MM, Montoya MT, Giraldo A, Castaño JC.** A newborn screening programme for congenital toxoplasmosis in the setting of a country with less income. *Arch Dis Child.* 2007;92:88. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.106922>
18. **Díaz A, Aristizábal BH.** Métodos tradicionales y moleculares en el diagnóstico de la toxoplasmosis y su aplicación en el contexto clínico. *Medicina UPB.* 2013;32:54-67.
19. **Gilbert R, Dezateux C.** Newborn screening for congenital toxoplasmosis: Feasible, but benefits are not established. *Arch Dis Child.* 2006;91:629-31. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.094870>
20. **Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM.** Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis.* 2014;14:349. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-349>.
21. **Paquet C, Yudin MH.** Toxoplasmosis in pregnancy: Prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35:78-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)31053-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)31053-7)
22. **Mandelbrot L.** Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Perspectives. *Gynecol Obstet Fertil.* 2012;40: 591-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.07.033>
23. **Serranti D, Buonsenso D, Valentini P.** Congenital toxoplasmosis treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15: 193-8.
24. **Gómez-Marín JE, De la Torre A.** Positive benefit of post-natal treatment in congenital toxoplasmosis. *Arch Dis Child.* 2007;92:88-9.
25. **Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al.** Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010;7. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000351>.
26. **Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, et al.** Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:297-300. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-008-0612-5>
27. **Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo I, Álvarez MI, et al.** Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. *Infectio.* 2012;16:230-46.
28. **Gómez JE, Ruiz B, Silva P, Beltrán S, Cortés J, Montoya J, et al.** Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia. *Infectio.* 2007;11:129-41.
29. **SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R.** Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007;369:115-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)