

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Asociación entre *Toxoplasma gondii* y las enfermedades psiquiátricas

Revisión bibliográfica: Asociación entre *Toxoplasma gondii* e as enfermidades psiquiátricas

Literature review: Association between *Toxoplasma gondii* and psychiatric diseases



Louis Wain, pintor inglés (1860-1939) conocido por sus dibujos de gatos, en los que se puede observar la progresión de la esquizofrenia

Senda García González

Junio, 2023

Director Académico: D. José Enrique Torres Vaamonde

ÍNDICE

RESUMEN / RESUMO / ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE	3
1 INTRODUCCIÓN	4
2 OBJETIVOS	4
3 DESARROLLO DEL TEMA.....	4
3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE <i>TOXOPLASMA GONDII</i>	4
3.1.1 FORMAS DE VIDA	4
3.1.2 CICLO VITAL	5
3.1.3 VIAS DE TRANSMISIÓN	6
3.1.4 CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN.....	7
3.2 RELACIÓN ENTRE <i>TOXOPLASMA GONDII</i> Y ENFERMEDADES MENTALES...8	
3.2.1 ESQUIZOFRENIA.....	8
3.2.2 TRASTORNO BIPOLAR	8
3.2.3 TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO	9
3.2.4 TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA.....	9
3.2.5 TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.....	10
3.2.6 SUICIDIO	11
3.2.7 ALTERACIONES COMPORTAMENTALES.....	11
3.2.1 DIFERENCIAS POR GÉNERO.....	12
3.3 TRATAMIENTOS.....	13
3.3.1 FÁRMACOS.....	13
3.3.2 VACUNAS.....	13
3.3.3 PREVENCIÓN, EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN.....	14
4 CONCLUSIONES / CONCLUSIÓN S / CONCLUSIONS	14
5 BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por el microorganismo *Toxoplasma gondii* que afecta a aproximadamente un 25% de la población mundial. Posee un ciclo vital complejo, con una fase sexual en felinos y una asexual en hospedadores de sangre caliente, incluidos los humanos. Se transmite fundamentalmente a través de los ooquistes excretados en las heces de gatos y de los quistes tisulares presentes en la carne poco cocinada. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad inocua, salvo para embarazadas y pacientes inmunocomprometidos, la evidencia actual muestra que la infección a largo plazo puede provocar graves enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo y los intentos de suicidio, además de aumentar la agresividad, la impulsividad y la asunción de riesgos en sus huéspedes. Dado que todavía no existen vacunas ni fármacos eficaces contra la infección crónica por *T. gondii*, es necesario fomentar la investigación de nuevos tratamientos y divulgar entre el público general la potencial gravedad de la infección y las medidas existentes para prevenirla.

RESUMO

A toxoplasmosis é unha enfermidade causada polo microorganismo *Toxoplasma gondii* que afecta a aproximadamente un 25% da poboación mundial. Posúe un ciclo vital complexo, cunha fase sexual en felinos e unha asexual en hospedadores de sangue quente, incluídos humanos. Transmítese fundamentalmente a través dos ooquistes excretados nas feces de gatos e dos quistes tisulares presentes na carne pouco cociñada. Aínda que tradicionalmente se considerou unha enfermidade inocua, salvo para embarazadas e pacientes inmunocomprometidos, a evidencia actual mostra que a infección a longo prazo pode provocar graves enfermidades psiquiátricas como a esquizofrenia, o trastorno bipolar, o trastorno obsesivo-compulsivo e os intentos de suicidio, ademais de aumentar a agresividade, a impulsividade e a toma de riscos nas súas hóspedes. Dado que aínda non existen vacinas nin fármacos eficaces contra a infección crónica por *T. gondii*, cómpre fomentar a investigación de novos tratamentos e divulgar entre o público xeral a potencial gravidade da infección e as medidas existentes para previla.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a disease caused by the microorganism *Toxoplasma gondii* that affects approximately 25% of the world's population. It has a complex life cycle, with a sexual phase in felines and an asexual phase in warm-blooded hosts, including humans. It is transmitted mainly through oocysts excreted in cat feces and tissue cysts present in undercooked meat. Although traditionally considered a harmless disease, except for pregnant and immunocompromised patients, current evidence shows that long-term infection can lead to serious psychiatric illnesses such as schizophrenia, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder and suicide attempts, in addition to increasing aggressiveness, impulsivity and risk-taking in its hosts. Since there are still no effective vaccines or drugs against chronic *T. gondii* infection, there is a need to encourage research into new treatments and to disseminate to the general public the potential severity of the infection and existing measures to prevent it.

PALABRAS CLAVE

Toxoplasma gondii, toxoplasmosis, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad, depresión, agresión, impulsividad.

1 INTRODUCCIÓN

Toxoplasma gondii es un microorganismo perteneciente al filo Apicomplexa (protozoos) (1). Es uno de los parásitos más exitosos del mundo, capaz de infectar y multiplicarse en todos los animales de sangre caliente, incluido el ser humano (2). Se estima que aproximadamente un cuarto de la población mundial está infectado con *T. gondii* (3), aunque existen grandes diferencias de prevalencia entre países en función del clima, las condiciones higiénicas y las costumbres alimentarias.

La infección por *T. gondii* en el embarazo produce altas tasas de aborto y secuelas oculares y neurológicas en el feto. En los pacientes inmunocomprometidos, como los enfermos de SIDA, la infección crónica revierte a la fase aguda provocando encefalitis y daños neurológicos que frecuentemente incluyen síntomas psicóticos y alteraciones de personalidad características de la esquizofrenia. La relación entre estas dos enfermedades se propuso por primera vez en 1958, por Buentello y col. (4). Desde entonces, un gran número de publicaciones han propuesto la existencia de una asociación entre la toxoplasmosis crónica y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas. En este trabajo trataremos de resumir las principales conclusiones extraídas de esos estudios.

2 OBJETIVOS

- Describir las principales características de *T. gondii* y sus mecanismos de infección.
- Establecer la relación entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas y alteraciones conductuales en humanos.
- Referir posibles tratamientos basados en ese conocimiento.

3 DESARROLLO DEL TEMA

3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE *T. GONDII*

3.1.1 FORMAS DE VIDA

T. gondii existe en tres formas infecciosas diferentes: taquizoítos, bradizoítos y esporozoítos (fig. 1).

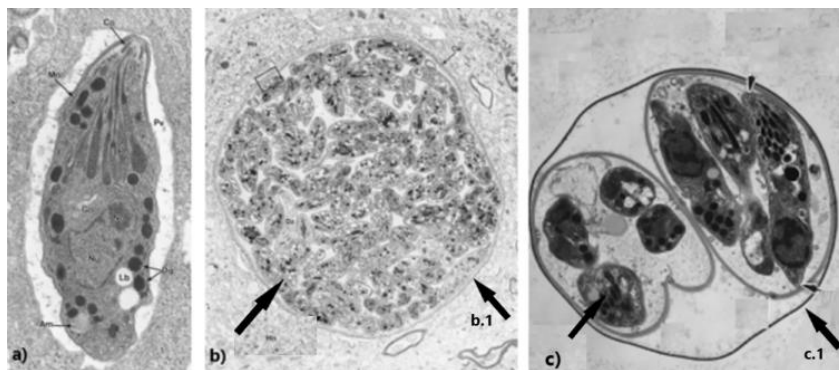


Figura 1. Estadios de *T. gondii*. Modificado a partir de (5).

Los taquizoítos (fig.1, a) son la forma característica de la infección aguda. Provocan la lisis de la célula infectada y la propagación de la infección a las células vecinas. En humanos esta fase es generalmente asintomática.

Los bradizoítos (fig.1, b) son la forma característica de la infección crónica. Se desarrollan a partir de la conversión de taquizoítos y forman quistes (fig. 1, b.1) en los tejidos neuronales y músculos esqueléticos para protegerse de las moléculas y células de la respuesta inmune, así como de los fármacos antiparasitarios. Son estructuralmente muy similares a los

taquizoítos, pero difieren en su metabolismo, que está latente y adaptado a la supervivencia a largo plazo dentro de las células huésped. Los bradizoítos se dividen lentamente dentro de los quistes tisulares, pudiendo persistir durante toda la vida del huésped sin causar una respuesta inflamatoria perceptible. Varían en tamaño desde quistes pequeños jóvenes, de aproximadamente 5 μm de diámetro (que contienen solo dos bradizoítos) hasta grandes quistes de tejido de 100 μm (más antiguos y que contienen cientos de bradizoítos). La pared del quiste es elástica, proporcionando resistencia a la pepsina ácida y facilitando la supervivencia de los bradizoítos a través del estómago de sus huéspedes (6).

Los esporozoítos (fig.1, c) son la forma infecciosa del parásito, formada por la fusión de los gametos durante el ciclo sexual, únicamente en el intestino felino. Son estructuralmente muy similares a los taquizoítos y bradizoítos, difiriendo solo en ciertos orgánulos y cuerpos de inclusión (5). Los esporozoítos se excretan en las heces de los gatos en formas no esporuladas, inmaduras y no infecciosas. La esporulación ocurre en el medio ambiente de 1 a 5 días después de la excreción, dependiendo de la aireación y la temperatura, y origina los ooquistes maduros esporulados (fig.1, c. 1). Los ooquistes poseen una estructura multicapa extremadamente robusta (7) que protege a los esporozoítos de las agresiones mecánicas y químicas. Pueden perdurar durante largos periodos, incluso años, en condiciones favorables y constituyen la forma de resistencia ambiental del parásito (6).

3.1.2 CICLO VITAL

T. gondii posee un ciclo de vida complejo con una fase sexual en su huésped definitivo felino y una fase asexual en huéspedes intermedios de sangre caliente (incluidos los humanos).

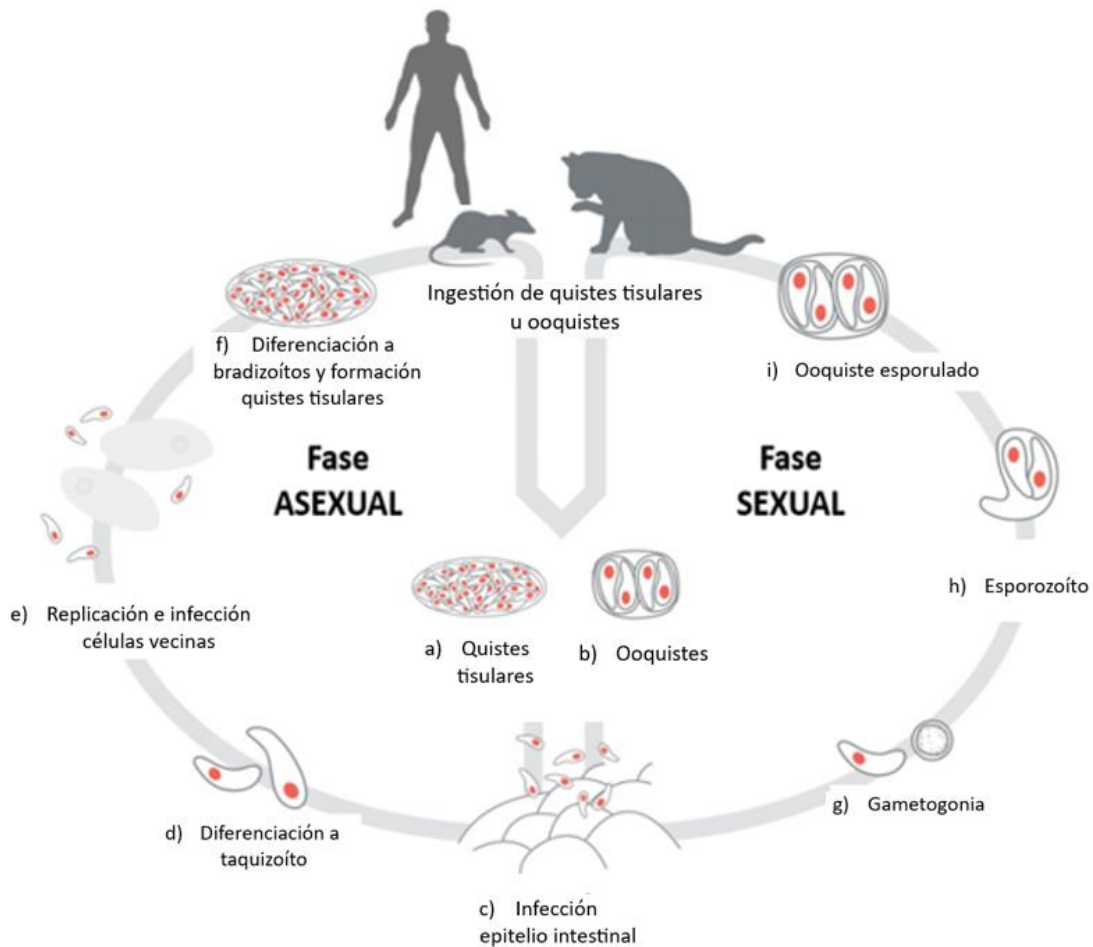


Figura 2. Ciclo vital de *T. gondii*. Modificado a partir de (8).

La fase asexual se inicia en humanos con la ingestión de quistes tisulares (fig. 2, a) en carne contaminada u ooquistes felinos (fig. 2, b) en agua o verduras. Los bradizoítos o esporozoítos liberados infectan el epitelio intestinal (fig. 2, c) y se diferencian de nuevo a la etapa de taquizoíto (fig. 2, d), diseminándose por todo el cuerpo y provocando la fase aguda de la infección (fig. 2, e). Posteriormente, los taquizoítos se diferencian de nuevo a la fase de bradizoítos y forman quistes tisulares (fig. 2, f), manteniendo la infección crónica (5).

La fase sexual se inicia cuando un felino ingiere quistes tisulares u ooquistes (fig. 2, a, b) a través de presas o agua. Una vez en el intestino, los bradizoítos o esporozoítos liberados penetran en las células epiteliales (fig. 2, c, d), donde desarrollan numerosas generaciones asexuales. Dos días después de la infección se produce la gametogonia, con la diferenciación de los gametos masculinos y femeninos (fig. 2, g). La fusión de ambos origina los esporozoítos (fig. 2, h), que se liberan en la luz intestinal y excretan en las heces del felino. Una vez en el medio ambiente, los esporozoítos se rodean de una multicapa resistente (esporulación) volviéndose infecciosos y formando el ooquiste (fig. 2, i) (5).

Las fases asexual y sexual del ciclo de vida son potencialmente independientes; en particular, la fase asexual teóricamente puede alternar entre huéspedes intermedios *ad infinitum*. Se desconoce el grado en que las porciones asexual y sexual del ciclo de vida general se alimentan entre sí en la naturaleza (9).

3.1.3 VIAS DE TRANSMISIÓN

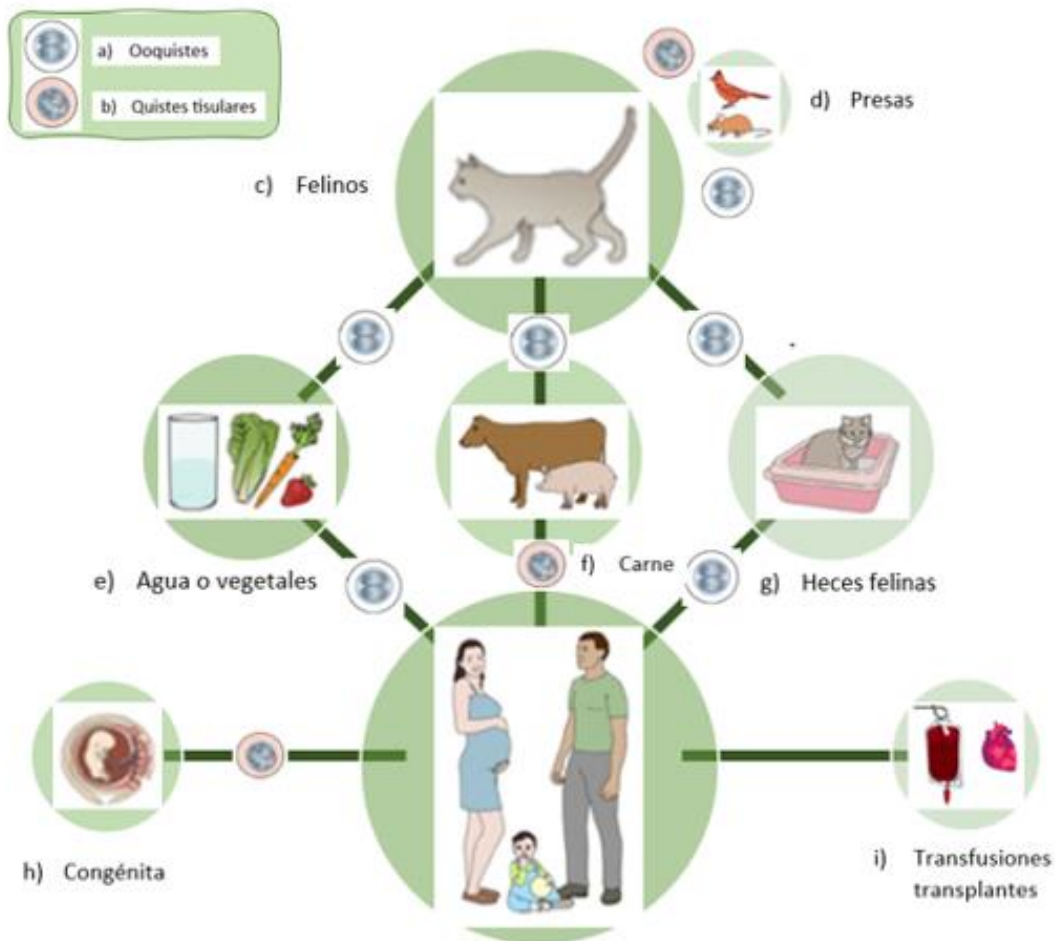


Figura 3. Vías de transmisión de *T. gondii*. Modificado a partir de (10).

Existen dos vías de transmisión fundamentales de *T. gondii* en humanos: los ooquistes provenientes de heces felinas (fig. 3, a) o los quistes tisulares en carne contaminada (fig.3, b).

En felinos (fig. 3, c) el contagio tiene lugar a través de ooquistes en el agua o de quistes tisulares en presas infectadas (fig. 3, d).

En humanos, las vías de transmisión principales son el consumo de agua o verduras y frutas contaminadas con ooquistes (fig. 3, e), el consumo de carne poco cocinada contaminada con quistes tisulares (fig. 3, f), y el contacto directo con heces felinas infectadas con ooquistes (fig. 3, g). También es frecuente la transmisión congénita (fig. 3, h), con graves consecuencias para el feto. El contagio a través de transfusiones o trasplantes de órganos (fig. e, i) es posible pero poco común. Aunque se han detectado taquizoítos en lágrimas, saliva, esputo, orina y semen, por el momento no existe evidencia de transmisión horizontal humana (11).

3.1.4 CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN

a. Alteración de neurotransmisores

Se ha demostrado que la infección por *T. gondii* altera los niveles de varios neurotransmisores, entre ellos la dopamina, el glutamato, la serotonina y la norepinefrina. Este proceso puede ser directo, a través de enzimas generadas por el propio parásito, o indirecto, a través de la respuesta del sistema inmune del hospedador.

- La dopamina regula la recompensa a estímulos, el placer y la dependencia, la motivación y cognición, y el miedo específico a estímulos (12). Se ha descubierto que el genoma de *T. gondii* codifica para una tirosina hidroxilasa (TH) (13), la enzima limitante de la velocidad de la síntesis de dopamina. Se considera que el aumento de los niveles este neurotransmisor es el principal responsable de los cambios de comportamiento asociados a la toxoplasmosis (14–16).
- El glutamato se considera el principal neurotransmisor excitador del SNC y sus niveles también se encuentran elevados en los pacientes infectados por *T. gondii* (17).
- La serotonina está implicada en la modulación de la respuesta al estrés. Sus niveles se encuentran reducidos en los infectados por *T. gondii* (18).
- La norepinefrina está relacionada con la reacción a estímulos aversivos y situaciones de estrés, participando en la consolidación de la memoria del medio. Durante la infección por *T. gondii* sus niveles se reducen, lo que puede alterar los procesos de aprendizaje y memoria en ratones (18).

b. Inflamación y respuesta del sistema inmune

La infección por *T. gondii* produce inflamación en los tejidos como respuesta defensiva del sistema inmune, lo que genera una serie de metabolitos que causan neurotoxicidad cerebral y que también alteran de manera indirecta los niveles de neurotransmisores.

La primera reacción del sistema inmune a la infección es la producción de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-12 (IL-12) y el interferón-gamma (IFN- γ) (19). Estos metabolitos a su vez activan la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO). La IDO favorece la conversión de triptófano en ácido quinurénico (KYNA), un metabolito con acción neurotóxica que inhibe y reduce la tasa de replicación de *T. gondii* (20), pero que también afecta a los niveles de dopamina, glutamato y serotonina (21), incrementando los dos primeros y reduciendo el último.

c. Distribución de los quistes en el cuerpo humano

T. gondii tiene un tropismo específico para el tejido cerebral, donde los taquizoítos invaden principalmente las neuronas y crean quistes en estas células (22). Los estudios en ratones han determinado que, aunque los quistes se distribuyen por todo el cerebro y no se ha observado tropismo específico hacia ningún sistema funcional particular, algunas regiones del cerebro están consistentemente más infectadas que otras, especialmente el hipocampo y la amígdala (23). En esta última estructura se localizan los neurocircuitos del miedo y de la ansiedad. Se considera que esta distribución heterogénea de los quistes en el cerebro es una de las causas por las que los huéspedes de *T. gondii* muestran alteraciones de comportamiento.

3.2 RELACIÓN ENTRE *T. GONDII* Y ENFERMEDADES MENTALES

3.2.1 ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una grave enfermedad psiquiátrica caracterizada por un conjunto variable de síntomas que incluyen delirio y alucinaciones, desorganización del pensamiento, reducción de las emociones, el lenguaje y la motivación, disminución de la función cognitiva y cambios en tono muscular y actividad (como en el síndrome catatónico). Los síntomas afectivos son muy comunes, particularmente la depresión. La esquizofrenia generalmente comienza durante la adolescencia o la adultez temprana y tiende a presentar un curso crónico fluctuante acompañado de incapacidad (24). Afecta aproximadamente al 0,32% de la población mundial (25).

La relación causal entre la infección crónica por *T. gondii* y el desarrollo de esquizofrenia está bien establecida desde hace más de 15 años. Uno de los estudios más relevantes es la revisión que realizaron Torrey y col. en 2007 sobre datos recopilados durante cinco décadas (1953-2005) en un total de 17 países. Este trabajo, que incluyó 3.873 pacientes con esquizofrenia y 7.046 controles, midió los anticuerpos anti-*T. gondii* y encontró una asociación significativa entre la infección por *T. gondii* y la enfermedad (26). Este estudio se actualizó por los mismos autores en 2012 con 15 estudios adicionales, confirmando sus resultados (27), y concluyendo que la infección por *T. gondii* aumenta la probabilidad de desarrollar esquizofrenia 2.7 veces (27). Estos resultados han sido confirmados por un gran número de estudios recientes (28–33).

Los anticuerpos anti-*T. gondii* hallados en estos pacientes son del tipo IgG (marcador de exposición de infección latente, en contraposición al IgM de exposición aguda), lo que indica que las infecciones son en su mayoría latentes o a largo plazo (28). También se ha observado que los pacientes con niveles más altos de anticuerpos IgG muestran síntomas más graves de psicosis y tienen mayor riesgo de mortalidad (32) que aquellos con cargas séricas más reducidas.

Los niveles de dopamina y glutamato (34), y de ácido quinurénico (KYNA) (35) se encuentran elevados en los pacientes esquizofrénicos de una manera compatible con la infección por *T. gondii*, considerándose los factores mediadores entre ambas enfermedades.

3.2.2 TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por episodios depresivos, maníacos y mixtos. Suele tener su inicio durante la juventud y afecta a alrededor del 1-2% de la población (36). Su curso crónico se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad, lo que lo convierte en una de las principales causas de discapacidad entre los jóvenes y las personas en edad laboral (37).

Se ha encontrado una fuerte asociación entre la toxoplasmosis y el desarrollo de TB. En 2022, Cossu y col. realizaron una revisión de 23 estudios independientes con un total de 12.690 participantes (4.021 con trastorno bipolar y 8.669 controles), encontrando que existe una fuerte relación entre la infección con *T. gondii* y el desarrollo de TB (38). Previamente, en 2017, Del Grande y col. calcularon que los pacientes seropositivos tenían de 2.3 a 3.6 más probabilidades de tener TB que los seronegativos (39).

Los estados maníacos o psicóticos del trastorno bipolar se han asociado con hiperactividad dopaminérgica (31), lo que concuerda con el aumento de este neurotransmisor por la infección de *T. gondii*. Parece también que existen patrones específicos de aumento de los niveles de citoquinas en las diferentes fases de los trastornos bipolares. Estos datos indican que las fases maníacas y, en menor grado, las fases depresivas del trastorno bipolar se relacionan con un estado proinflamatorio persistente y crónico de bajo grado (40), como el que causa la infección latente por *T. gondii*.

3.2.3 TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por la presencia de obsesiones y pensamientos repetitivos, intrusivos y persistentes normalmente acompañados de comportamientos compulsivos, rígidos, ritualísticos y repetitivos que tienen como finalidad disminuir la ansiedad o el malestar causado por los pensamientos obsesivos (41). Es uno de los trastornos mentales más prevalentes, afectando aproximadamente al 2-3% de la población mundial (42). Se estima que el TOC es una de las principales causas de discapacidad global, con aproximadamente un 40% de los pacientes que no responden a las estrategias terapéuticas estándar (43).

Se ha demostrado que existe relación entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de trastorno obsesivo-compulsivo. En 2019, Chegeni y col. realizaron una revisión de 12 estudios con 9.873 participantes, de los cuales 389 tenían TOC y 9.484 eran controles. Se reveló que existe una relación positiva entre la seropositividad a *T. gondii* y el desarrollo de trastorno obsesivo-compulsivo (44). Los sujetos infectados por *T. gondii* tienen aproximadamente 2.5 veces más probabilidades de desarrollar TOC que los controles (45). También se ha observado que la tasa de prevalencia de toxoplasmosis en pacientes con TOC que no responden al tratamiento es mayor que entre los pacientes que sí lo hacen (46).

En pacientes pediátricos no se ha encontrado una relación significativa entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de TOC (47). Esto podría ser debido a que la aparición de trastornos psiquiátricos se ha relacionado fundamentalmente con las formas crónicas de la infección, idea respaldada por la prevalencia de anticuerpos IgG respecto a IgM. Sin embargo, en 2001, Brynska y col. reportaron el caso de dos niños que desarrollaron TOC inmediatamente después de infectarse con *T. gondii*. En ambos casos el tratamiento farmacológico de la infección por *T. gondii* sin ningún tratamiento psicofarmacológico causó remisión o mejoría con respecto a los síntomas obsesivo-compulsivos (48).

Se ha demostrado que las vías de la dopamina, el glutamato y la serotonina (49) desempeñan un papel central en el origen y mantenimiento de los síntomas obsesivo-compulsivos y se encuentran alteradas de manera compatible con la infección por *T. gondii*. Los niveles de citoquinas inmunoinflamatorias también se hallan elevadas en estos pacientes (50).

3.2.4 TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se caracteriza por una serie de síntomas psíquicos como preocupación, temores sociales y de rendimiento, ataques de pánico,

ansiedad anticipatoria y comportamientos de evitación, y síntomas físicos como palpitations, dificultad para respirar y mareos. Los trastornos de ansiedad afectan aproximadamente al 34% de los adultos en los Estados Unidos y provocan angustia y un deterioro significativo en la vida de los pacientes (51).

Varios estudios han reportado asociación positiva entre la seropositividad para *T. gondii* y el trastorno de ansiedad generalizada (52–55). El estudio de Markowitz y col. en 2015 encontró que los individuos seropositivos a *T. gondii* tenían más del doble de probabilidades de informar TAG que los seronegativos y que además en los individuos con mayor nivel de anticuerpos esta probabilidad aumentaba hasta 3 veces, lo que indica una relación graduada entre la respuesta inmune del organismo a *T. gondii* y la probabilidad de desarrollar TAG (56). En 2016, Alvarado-Esquivel y col. encontraron también una relación positiva entre pacientes con cuadro de ansiedad mixta y depresión y seropositividad a *T. gondii*. En este estudio se encontró además diferencia entre géneros, siendo la seroprevalencia significativamente mayor entre mujeres (57). En 2019, Bay-Richter y col. hallaron niveles alterados de la relación triptófano / KYNA en ratones infectados con *T. gondii* y que desarrollaron síntomas análogos a la ansiedad humana (58), proponiendo uno de los posibles mecanismos fisiológicos de la relación.

Sin embargo, otros trabajos no han podido confirmar estos resultados. Un gran estudio transversal en 2016 con 1.846 participantes realizado por Gale y col. no encontró relación significativa entre la infección por *T. gondii* y el TAG o el trastorno de pánico (59). Markkula y col. publicaron en 2020 los resultados de seguir a una muestra de población finlandesa (8.028 adultos) durante 11 años, sin encontrar relación entre la seropositividad para *T. gondii* y la aparición de nuevos trastornos de ansiedad (60). El estudio de Bles y col. del 2020 tampoco encontró asociación entre *T. gondii* y el TAG (61).

Por lo tanto, todavía no se ha podido establecer con claridad la relación entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de trastorno de ansiedad generalizada. Estas discrepancias entre resultados pueden ser debidas a diferencias en el sexo y la edad de los participantes, las distintas cepas de *T. gondii* y las metodologías utilizadas en la medición del comportamiento. Son necesarias investigaciones adicionales para confirmar esta posible relación.

3.2.5 TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El trastorno depresivo mayor (o depresión) es un trastorno mental común en el que se experimentan sentimientos de tristeza, irritabilidad y pérdida del placer o interés por actividades durante al menos dos semanas (62). La prevalencia general del trastorno depresivo en Europa es del 6,38% (63). La depresión causa sufrimiento, disminuye la calidad de vida y causa deterioro en el funcionamiento social y ocupacional.

Numerosos estudios han encontrado una asociación positiva entre la seropositividad a *T. gondii* y el desarrollo de trastornos depresivos (53,55,64–66). El estudio de Groër y col. en 2011 halló una relación dosis-respuesta, con síntomas depresivos más graves en los pacientes con mayor carga sérica (55). También se encontraron diferencias en la seroprevalencia por género, siendo las mujeres con depresión y ansiedad mixta más afectadas por *T. gondii* que los hombres (57). Se ha propuesto la desregulación inmune (67) y la reducción de los niveles de serotonina como los mediadores fisiológicos de la asociación entre *T. gondii* y el trastorno depresivo mayor (68).

Sin embargo, otros estudios no han podido verificar esta relación (60,61). En 2019, Chegeni y col. realizaron una revisión de 29 estudios previos con 15.068 participantes cuyos resultados no permitieron establecer una relación significativa entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de trastorno depresivo (69).

Por lo tanto, todavía no existen evidencias claras sobre la existencia o no de una relación entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de depresión. Las discrepancias observadas pueden deberse a las diferentes técnicas de muestreo, edades y sexo, el número limitado de participantes en algunos estudios y las distintas cepas de *T. gondii* (69). Se deben realizar investigaciones adicionales para clarificar esta posible asociación.

3.2.6 SUICIDIO

Anualmente, 0,8 millones de personas en todo el mundo mueren por suicidio (70). Además, cada muerte por suicidio va acompañada de 10-20 intentos de suicidio, lo que lleva a un número anual de intentos de suicidio globales de ~ 10 millones (71).

La relación entre la infección por *T. gondii* y el aumento de los intentos de suicidio está bien establecida. En 2021, Postolache y col. realizaron una revisión de tres estudios previos que demostró una asociación positiva entre la infección por *T. gondii* y el intento de suicidio. Los individuos *T. gondii* -IgG positivos tienen una probabilidad entre 39 y 57% mayor de intentar suicidarse (72). En 2011, Ling y col. encontraron que la tasa de suicidio en mujeres seropositivas a *T. gondii* aumentaba con la edad. Ya que *T. gondii* se esconde con éxito dentro de las células y evita la erradicación por el sistema inmune, se espera que las poblaciones mayores tengan tasas más altas de seropositividad y una mayor incidencia de trastornos asociados a la infección (73). Se encontró también una relación graduada entre los niveles de anticuerpos *T. gondii* IgM y el número y la letalidad de los intentos de suicidio (72). Hubo una probabilidad particularmente fuerte de un historial de intento de suicidio en individuos que tenían niveles elevados de anticuerpos IgM tanto para *T. gondii* como para citomegalovirus, lo que sugiere un riesgo aditivo asociado en la infección por ambos parásitos (74).

Los rasgos de impulsividad y agresión, característicos del comportamiento suicida, también se han asociado positivamente con la seropositividad de *T. gondii* tanto en pacientes psiquiátricamente sanos como en pacientes con trastorno explosivo intermitente (72). Los niveles más altos de testosterona asociados a la infección por *T. gondii* pueden estar asociados con el mayor porcentaje de intentos de suicidio en hombres jóvenes a través de la asociación con la agresividad y la impulsividad (75).

Se considera que el aumento de citoquinas proinflamatorias como el interferón-gamma (IFN- γ), que reduce los niveles de serotonina (67), es el mecanismo fisiológico fundamental del aumento de los comportamientos suicidas observados en los pacientes infectados por *T. gondii* (68).

3.2.7 ALTERACIONES COMPORTAMENTALES

3.2.7.1 Agresividad e impulsividad

Se ha demostrado que existe asociación entre la presencia de anticuerpos IgG anti-*T. gondii* y el aumento de la agresividad y la impulsividad (72,76,77). Estos dos rasgos se relacionan además con la infección por *T. gondii* de una manera específica de género: en los hombres seropositivos aumenta la impulsividad y en las mujeres la agresión (77).

Estos rasgos de comportamiento se han relacionado con niveles bajos de serotonina y altos de glutamato (78), efectos ambos causados por la infección por *T. gondii*.

3.2.7.2 Tiempos de reacción y percepción de riesgo

Se ha observado que los tiempos de reacción aumentan significativamente en sujetos con toxoplasmosis latente en comparación con los controles. Además, existe una correlación positiva entre la duración de la infección y el tiempo medio de reacción, lo que sugiere que

los efectos lentos y acumulativos de la toxoplasmosis latente son responsables de la disminución del rendimiento psicomotor en los sujetos infectados (79).

También se ha hallado una fuerte correlación entre la infección latente por *T. gondii* y la participación en conductas de riesgo (accidentes de tráfico, suicidio, abuso de sustancias, ignorar precauciones de seguridad razonables) que conducen a la muerte (80).

El aumento de los tiempos de reacción, la disminución de la precaución y el aumento de la impulsividad puede conducir a un incremento del riesgo de sufrir accidentes de tráfico o laborales y al abuso de sustancias por parte de los individuos infectados por *T. gondii*.

a. Accidentes de tráfico

Existe una relación bien establecida entre la infección por *T. gondii* y el riesgo de tener accidentes de tráfico. En 2019, Sutterland y col. realizaron una revisión de 11 estudios previos que demostraron asociación positiva entre ambos factores. Además, cinco de esos estudios informaron serointensidad, es decir, que las probabilidades de tener un accidente de tráfico eran mayores en los individuos con niveles altos de anticuerpos (81). Esta relación ha sido validada por otros estudios recientes (72,82).

b. Accidentes de trabajo

También se ha encontrado evidencia de la relación entre la seropositividad a *T. gondii* y el riesgo de sufrir accidentes laborales (83).

c. Abuso de sustancias

Existe relación entre el abuso de sustancias y la infección por *T. gondii*. En 2017, Samońłowicz y col. encontraron que la seropositividad a *T. gondii* estaba relacionada con el abuso de sustancias psicoactivas, especialmente el alcohol. También observaron un aumento del suicidio bajo la influencia del alcohol en individuos infectados (80). En 2018, Elmorsy y col. encontraron también relación entre *T. gondii* y el abuso de tramadol, cannabis, opiáceos, barbitúricos y benzodiazepinas (84).

d. Riesgos empresariales

El aumento de la impulsividad y la mayor asunción de riesgos que propicia la infección (77), también se ha relacionado con una mayor predisposición a asumir riesgos empresariales. En 2018, Johnson y col. realizaron un estudio con 1.495 estudiantes de una universidad estadounidense en el que midieron los anticuerpos anti-*T. gondii*. Los resultados mostraron que la infección por *T. gondii* aumenta un 1.4x la probabilidad de especializarse en una disciplina relacionada con los negocios y que, dentro de esa especialidad, los seropositivos tenían un 1.7x más de probabilidades de especializarse en “gestión y emprendimiento” sobre otras especialidades de negocios. También encontraron que la probabilidad de los seropositivos de haber iniciado un negocio propio eran 1.8x mayores que en los seronegativos. Cuando combinaron los datos de seroprevalencia global con los comportamientos empresariales de 42 países, indicaron además que las mayores tasas de infección por *T. gondii* se correspondían con poblaciones con mayor emprendimiento empresarial y menor miedo al fracaso a la hora de iniciar un negocio (85).

Estos resultados indican una relación entre la toxoplasmosis y comportamientos humanos complejos, como la producción económica.

3.2.1 DIFERENCIAS POR GÉNERO

Se ha comprobado que la infección por *T. gondii* altera los niveles de testosterona de sus huéspedes, incrementándolos en los hombres y disminuyéndolos en las mujeres, en relación con los controles libres de *T. gondii*. La dirección opuesta del cambio de

testosterona podría explicar la especificidad de género observada en los cambios de comportamiento de los sujetos infectados (86). En 2016, Alvarado-Esquivel y col. encontraron que las mujeres seropositivas tenían mayor riesgo de depresión y ansiedad mixta que los hombres (57). La agresión también se relaciona con *T. gondii* en mayor proporción en mujeres. La impulsividad (77) y los intentos de suicidio son, sin embargo, más frecuentes en varones (75). Además, los hombres infectados por *T. gondii* tienen una mayor altura corporal que los controles y son percibidos como más dominantes y masculinos por las mujeres, un rasgo correlacionado positivamente con los niveles de testosterona (87).

Los experimentos *in vitro* han observado que la sobreexpresión de la enzima 17 α -hidroxilasa, que favorece la formación de testosterona, aumenta sustancialmente la tasa de crecimiento de *T. gondii* (88). Los niveles altos de hormonas esteroideas también se han asociado con una menor inmunidad celular (89).

3.3 TRATAMIENTO

3.3.1 FÁRMACOS

Hoy en día no existen fármacos eficaces en el tratamiento de la toxoplasmosis crónica. El tratamiento estándar para la toxoplasmosis aguda es la combinación de sulfadiazina, pirimetamina y ácido fólico, capaz de suprimir la proliferación de taquizoítos. Sin embargo, las tasas de fracaso de este tratamiento siguen siendo significativas (90).

Se ha demostrado que varios fármacos antipsicóticos utilizados comúnmente en el tratamiento de la esquizofrenia, como la flufenazina y el zuclopentixol, tienen alta actividad antitoxoplasmática en ensayos de cultivo celular y mejoran los cambios de comportamiento asociados con la infección crónica por *T. gondii* en ratas (91). También se observó la eficacia del ácido valproico, un fármaco estabilizador del ánimo utilizado en el trastorno bipolar, contra la neuroinflamación en ratones causada por *T. gondii* (92). En 2021, Evangelista y col. descubrieron que el tratamiento con rosuvastatina es capaz de reducir la carga de quistes tisulares en el cerebro de ratones y atenuar los signos de inflamación y daño cerebral asociados, disminuyendo así síntomas ansiosos (54). La administración de β -glucano también demostró eficacia para la ansiedad en ratones (93).

La investigación sobre el uso de fármacos psiquiátricos para reducir la inflamación y los daños neuronales causados por *T. gondii* supone una prometedora vía de tratamiento de la toxoplasmosis crónica en humanos.

3.3.2 VACUNAS

En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar vacunas contra *T. gondii* que permitan reducir la diseminación de ooquistes de gatos, la formación de quistes tisulares en mamíferos y la prevención de la enfermedad en humanos.

Desde 1993 existe una vacuna contra la toxoplasmosis congénita en ovejas, "Toxovax", que contiene la cepa S48 viva atenuada y disminuye la tasa de abortos, pero no erradica el parásito por completo (94). En 2019, Ramakrishnan y col. desarrollaron una vacuna que cuando se inocula en gatos impide totalmente la excreción de ooquistes después de la infección. La vacunación exitosa de gatos domésticos es un paso clave para reducir la transmisión ambiental de *T. gondii* a humanos y animales productores de alimentos (95).

El gran desarrollo experimentado en las últimas décadas en los campos de la inmunología, la biología molecular, la genética, la biotecnología, la proteómica y la bioinformática ha revolucionado nuestra comprensión de la fisiopatología de la toxoplasmosis, allanando el camino para el desarrollo de una vacuna segura y eficaz. Esta debe ser capaz de inducir

respuestas inmunes humorales y celulares dirigidas contra múltiples proteínas diferentes en diferentes etapas del ciclo de vida del parásito. Aunque muchas vacunas candidatas han sido probadas utilizando diversas estrategias en modelos animales, todavía no existe una vacuna eficaz y segura contra la toxoplasmosis para eliminar los quistes tisulares y/o bloquear completamente la transmisión vertical en humanos (96).

3.3.3 PREVENCIÓN, EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Dada la falta de tratamientos efectivos contra la infección por *T. gondii* y la ausencia de vacunas, la mejor estrategia actual es la prevención. Las recomendaciones fundamentales para evitar el contagio son (97):

- Consumir sólo carne cocinada al menos a 63 °C.
- La carne no cocinada debe congelarse a -20 °C durante al menos 48 h.
- Evitar el contacto con las membranas mucosas al manipular la carne cruda.
- Lavar las superficies y utensilios en contacto con alimentos crudos.
- Pelar o lavar bien las frutas y verduras antes de comerlas.
- Evitar beber leche no pasteurizada.
- Evitar ingerir mariscos crudos.
- Evitar beber el agua no tratada, incluida la de pozos.
- Evitar el contacto con material / suelo potencialmente contaminado con heces de gato, especialmente la manipulación de arena higiénica o la jardinería. Si esto no fuera posible, es necesario utilizar guantes desechables y realizar un posterior lavado de manos. La caja de arena para gatos debe cambiarse diariamente, ya que *T. gondii* se vuelve infeccioso de 1 a 5 días después de la excreción.
- Los gatos deben ser alimentados con alimentos comerciales enlatados o deshidratados, no con carnes crudas o poco cocinadas.

La discriminación de la vía de infección predominante en cada región y/o población específica supone un paso esencial para implementar con éxito las medidas de prevención (6).

Es además imprescindible divulgar entre la población general las graves consecuencias potenciales de la infección por *T. gondii* y las medidas a tomar para evitar su contagio, incluida la higiene de alimentos y la evitación de la exposición a fuentes ambientales contaminadas.

Los poderes públicos deben alentar y apoyar la investigación sobre nuevos fármacos y vacunas y de métodos para reducir la presencia del parásito en el medio y en la carne. Además, debemos seguir profundizando en nuestro conocimiento sobre la toxoplasmosis y su relación con las enfermedades psiquiátricas.

4 CONCLUSIONES

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por el microorganismo *Toxoplasma gondii*. Se considera uno de los parásitos más exitosos del mundo, infectando a un cuarto de la población mundial. Posee un ciclo vital complejo, con una fase sexual en felinos donde se generan las formas de resistencia ambiental del parásito. Se transmite principalmente a través de agua y verdura contaminada con ooquistes y de carne con quistes tisulares, además de por vía congénita. *T. gondii* es capaz de alterar la fisiología cerebral y la respuesta inmune de su huésped.

Tradicionalmente, la toxoplasmosis se ha considerado una enfermedad inocua para la población general, solo peligrosa para mujeres embarazadas y pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, en las últimas décadas ha surgido un sólido cuerpo de evidencia que identifica la infección crónica por *T. gondii* como un factor de riesgo importante para desarrollar varias enfermedades psiquiátricas graves, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo, los intentos de suicidio y distintas alteraciones comportamentales. Se observa frecuentemente serointensidad y diferencias por género. La relación con la ansiedad y depresión todavía no ha podido ser demostrada.

Actualmente no existen fármacos para el tratamiento de la toxoplasmosis crónica ni vacunas para humanos. Por ello, la mejor estrategia de la que disponemos es la educación, divulgando entre la población los graves efectos potenciales de la infección por *T. gondii* y las medidas de prevención para evitarla. Asimismo, es necesario proseguir la investigación de nuevos fármacos y vacunas y seguir profundizando en nuestro conocimiento sobre *Toxoplasma gondii* y su relación con la salud mental humana.

CONCLUSIÓNS

A toxoplasmose é unha enfermidade causada polo microorganismo *Toxoplasma gondii*. Considérase un dos parásitos máis exitosos do mundo, infectando un cuarto da poboación mundial. Posúe un ciclo vital complexo, cunha fase sexual en felinos onde se xeran as formas de resistencia ambiental do parásito. Transmítese principalmente a través de auga e verdura contaminada con oocistes e de carne con quistes tisulares, ademais de por vía conxénita. *T. gondii* é capaz de alterar a fisioloxía cerebral e a resposta inmune da súa hósede.

Tradicionalmente, a toxoplasmosis considerouse unha enfermidade inocua para a poboación xeral, só perigosa para mulleres embarazadas e pacientes inmunocomprometidos. Porén, nas últimas décadas xurdiu un sólido corpo de evidencia que identifica a infección crónica por *T. gondii* como un factor de risco importante para desenvolver varias enfermidades psiquiátricas graves, como a esquizofrenia, o trastorno bipolar, o trastorno obsesivo compulsivo, os intentos de suicidio e distintas alteracións comportamentais. Obsérvase frecuentemente serointensidade e diferenzas por xénero. A relación coa ansiedade e depresión aínda non puido ser demostrada.

A día de hoxe non existen fármacos para o tratamento da toxoplasmose crónica nin vacinas para humanos. Por iso, a mellor estratexia da que dispoñemos é a educación á poboación sobre os graves efectos potenciais da infección por *T. gondii* e as medidas de prevención para evitala. Así mesmo, cómpre proseguir a investigación de novos fármacos e vacinas e seguir afondando no noso coñecemento sobre a influencia da toxoplasmose na saúde mental humana.

CONCLUSIONS

Toxoplasmosis is a disease caused by the microorganism *Toxoplasma gondii*. It is considered one of the world's most successful parasites, infecting a quarter of the world's population. It has a complex life cycle, with a sexual phase in felines where the forms of environmental resistance of the parasite are generated. It is transmitted mainly through water and vegetables contaminated with oocysts and meat with tissue cysts, as well as congenitally. *T. gondii* is capable of altering the brain physiology and immune response of its host.

Traditionally, toxoplasmosis has been considered a harmless disease for the general population, only dangerous for pregnant women and immunocompromised patients.

However, in recent decades a strong body of evidence has emerged identifying chronic *T. gondii* infection as a major risk factor for developing several serious psychiatric illnesses, including schizophrenia, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, suicide attempts, and various behavioral disturbances. The relationship with anxiety and depression has not yet been demonstrated.

To date, there are no drugs for the treatment of chronic toxoplasmosis or vaccines for humans. Therefore, the best strategy available to us is to educate the population about the serious potential effects of *T. gondii* infection and prevention measures to avoid it. It is also necessary to continue the research of new drugs and vaccines and to further deepen our knowledge about the influence of toxoplasmosis on human mental health.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Kim K, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: the model apicomplexan. Int J Parasitol. 2004;9;34(3):423–32. doi:10.1016/j.ijpara.2003.12.009
2. Innes EA. A brief history and overview of *Toxoplasma gondii*. Zoonoses Public Health. 2010;57(1):1–7. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01276.x
3. Foroutan M, Fakhri Y, Riahi SM, Ebrahimpour S, Namroodi S, Taghipour A, et al. The global seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pigs: a systematic review and meta-analysis. Vet Parasitol. 2019;269:42–52. doi:10.1016/j.vetpar.2019.04.012
4. Buentello E. Preliminary observations on the relationship between toxoplasmosis, lysergic acid and schizophrenia. Gac Med Mex. 1958;88(10):693–708
5. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites and sporozoites and biology and development of tissue cysts. Clin Microbiol Rev. 1998;11(2):267–99. doi:10.1128/cmr.11.2.267
6. Bahia-Oliveira L, Gomez-Marin J, Shapiro K. *Toxoplasma gondii*. En: Rose JB, Jiménez-Cisneros B, editors. Water and sanitation for the 21st century: health and microbiological aspects of excreta and wastewater management (Global Water Pathogen Project). Lansing: Michigan State University; 2017. doi:10.14321/waterpathogens.37
7. Mai K, Sharman PA, Walker RA, Katrib M, de Souza D, McConville MJ, et al. Oocyst wall formation and composition in coccidian parasites. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(2):281–9. doi:10.1590/S0074-02762009000200022
8. Hansford, D. Dead end: when nature decides to call it quits [Internet]. Auckland: New Zealand Geographic; 2017 [citado el 1 de Junio de 2023]. <https://www.nzgeo.com/stories/dead-end>
9. Black MW, Boothroyd JC. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. Microbiol Mol Biol Rev. 2000;64(3):607–23. doi:10.1128/MMBR.64.3.607-623.2000
10. Esch KJ, Petersen CA. Transmission and epidemiology of zoonotic protozoal diseases of companion animals. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):58–85. doi:10.1128/cmr.00067-12
11. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int J Parasitol. 2000;30(12–13):1217–58. doi:10.1016/S0020-7519(00)00124-7
12. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. PLoS One. 2011;6(9):e23866. doi:10.1371/journal.pone.0023866

13. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. PLoS One. 2009;4(3):e4801. doi:10.1371/journal.pone.0004801
14. Flegr J. Effects of *Toxoplasma* on human behavior. Schizophr Bull. 2007;33(3):757–60. doi:10.1093/schbul/sbl074
15. Flegr J. Schizophrenia and *Toxoplasma gondii*: an undervalued association? Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(7):817–20. doi:10.1586/14787210.2015.1051033
16. Flegr J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy. Trends Parasitol. 2013;29(4):156–63. doi:10.1016/j.pt.2013.01.007
17. David CN, Frias ES, Szu JI, Vieira PA, Hubbard JA, Lovelace J, et al. GLT-1-dependent disruption of CNS glutamate homeostasis and neuronal function by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. PLoS Pathog. 2016;12(6):e1005643. doi:10.1371/journal.ppat.1005643
18. Ihara F, Nishimura M, Muroi Y, Mahmoud ME, Yokoyama N, Nagamune K, et al. *Toxoplasma gondii* infection in mice impairs long-term fear memory consolidation through dysfunction of the cortex and amygdala. Infect Immun. 2016;84(10):2861–70. doi:10.1128/iai.00217-16
19. Yap GS, Sher A. Cell-mediated immunity to *Toxoplasma gondii*: initiation, regulation and effector function. Immunobiology. 1999;201(2):240–7. doi:10.1016/S0171-2985(99)80064-3
20. Silva NM, Rodrigues CV, Santoro MM, Reis LFL, Alvarez-Leite JI, Gazzinelli RT. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, tryptophan degradation, and kynurenine formation during in vivo infection with *Toxoplasma gondii*: induction by endogenous gamma interferon and requirement of interferon regulatory factor 1. Infect Immun. 2002;70(2):859–68. doi:10.1128/iai.70.2.859-868.2002
21. Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;3;48:304–13. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.08.008
22. Cabral CM, Tuladhar S, Dietrich HK, Nguyen E, MacDonald WR, Trivedi T, et al. Neurons are the primary target cell for the brain-tropic intracellular parasite *Toxoplasma gondii*. PLoS Pathog. 2016;12(2):e1005447. doi:10.1371/journal.ppat.1005447
23. Berenreiterová M, Flegr J, Kuběna AA, Němec P. The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. PLoS One. 2011;6(12):e28925. doi:10.1371/journal.pone.0028925
24. Gejman PV, Sanders AR. La etiología de la esquizofrenia. Medicina (B Aires). 2012;72(3):227–34. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000300007
25. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra: OMS; 2023. Esquizofrenia; 2023 [citado el 30 de Mayo de 2023]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
26. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull. 2007;33(3):729–36. doi:10.1093/schbul/sbl050

27. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull.* 2012;38(3):642–7. doi:10.1093/schbul/sbs043
28. Liu T, Gao P, Bu D, Liu D. Association between *Toxoplasma gondii* infection and psychiatric disorders: a cross-sectional study in China. *Sci Rep.* 2022;12(1):15092. doi:10.1038/s41598-022-16420-y
29. El Mouhawass A, Hammoud A, Zoghbi M, Hallit S, Haddad C, El Haddad K, et al. Relationship between *Toxoplasma gondii* seropositivity and schizophrenia in the lebanese population: potential implication of genetic polymorphism of MMP-9. *BMC Psychiatry.* 2020;20:264. doi:10.1186/s12888-020-02683-0
30. Burgdorf KS, Trabjerg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB, et al. Large-scale study of *Toxoplasma* and cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 2019;79:152–8. doi:10.1016/j.bbi.2019.01.026
31. Fernandes SM, Dias AR, Miranda-Scippa Â. Association between exposure to toxoplasmosis and major psychiatric disorders: a systematic review. *Braz J Psychiatry.* 2021;43(4):438–45. doi:10.1590/1516-4446-2020-0904
32. Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. *Toxoplasma gondii* in individuals with schizophrenia: association with clinical and demographic factors and with mortality. *Schizophr Bull.* 2007;33(3):737–40. doi:10.1093/schbul/sbm005
33. Chaudhury A, Ramana BV. Schizophrenia and bipolar disorders: the *Toxoplasma* connection. *Trop Parasitol.* 2019;9(2):71–6. doi:10.4103/tp.TP_28_19
34. Buck SA, Erickson-Oberg MQ, Logan RW, Freyberg Z. Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2022;27(9):3583–91. doi:10.1038/s41380-022-01649-w
35. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;3;48:277–86. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.10.022
36. Müller JK, Leweke FM. Bipolar disorder: clinical overview. *Med Monatsschr Pharm.* 2016;1;39(9):363–9. <https://europepmc.org/article/med/29956510>
37. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2018;1;175(5):411–26. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17090972
38. Cossu G, Preti A, Gyppez D, Gureje O, Carta MG. Association between toxoplasmosis and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Res.* 2022;153:284–91. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.07.013
39. Del Grande C, Galli L, Schiavi E, Dell’Osso L, Bruschi F. Is *Toxoplasma gondii* a trigger of bipolar disorder? *Pathogens.* 2017;6(1):3. doi:10.3390/pathogens6010003
40. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;116(3):214–7. doi:10.1016/j.jad.2008.12.001
41. Bokor G, Anderson PD. Obsessive-compulsive disorder. *J Pharm Pract.* 2014;27(2):116–30. doi:10.1177/0897190014521996

42. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):327–37. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.11.001
43. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(2):181–91. doi:10.1017/S1461145702002900
44. Chegeni TN, Sarvi S, Amouei A, Moosazadeh M, Hosseini Z, Aghayan SA, et al. Relationship between toxoplasmosis and obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(4):e0007306. doi:10.1371/journal.pntd.0007306
45. Flegr J, Horáček J. *Toxoplasma*-infected subjects report an obsessive-compulsive disorder diagnosis more often and score higher in obsessive-compulsive inventory. *Eur Psychiatry*. 2017;40:82–7. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.09.001
46. Kazemi F, Sayyah M, Tavalla M, Arjmand R. Toxoplasmosis in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder patients. *Acta Parasitol*. 2022;67(1):356–61. doi:10.1007/s11686-021-00471-8
47. Çakin Memik N, Sönmez Tamer G, Ünver H, Yıldız Gündoğdu Ö. The relationship between pediatric obsessive-compulsive disorder and *Toxoplasma gondii*. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2015;7:24–8. doi:10.1016/j.jocrd.2015.08.004
48. Brynska A, Tomaszewicz-Libudzić E, Wolanczyk T. Obsessive-compulsive disorder and acquired toxoplasmosis in two children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001;10(3):200–4. doi:10.1007/s007870170027
49. Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Obsessive-compulsive disorder: etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain Behav*. 2023;e3000. doi:10.1002/brb3.3000
50. Gerentes M, Pelissolo A, Rajagopal K, Tamouza R, Hamdani N. Obsessive-compulsive disorder: autoimmunity and neuroinflammation. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):78. doi:10.1007/s11920-019-1062-8
51. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety disorders: a review. *JAMA*. 2022;328(24):2431–45. doi:10.1001/jama.2022.22744
52. Bay-Richter C, Petersen E, Liebenberg N, Elfving B, Wegener G. Latent toxoplasmosis aggravates anxiety and depressive-like behaviour and suggest a role of gene-environment interactions in the behavioural response to the parasite. *Behav Brain Res*. 2019;17;364:133–9. doi:10.1016/j.bbr.2019.02.018
53. Suvisaari J, Torniainen-Holm M, Lindgren M, Härkänen T, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* infection and common mental disorders in the Finnish general population. *J Affect Disord*. 2017;1;223:20–5. doi:10.1016/j.jad.2017.07.020
54. Evangelista FF, Costa-Ferreira W, Mantelo FM, Beletini LF, de Souza AH, Sant’Ana PL, et al. Rosuvastatin revert memory impairment and angiogenic-like effect in mice infected with the chronic ME-49 strain of *Toxoplasma gondii*. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250079. doi:10.1371/journal.pone.0250079
55. Groër MW, Yolken RH, Xiao JC, Beckstead JW, Fuchs D, Mohapatra SS, et al. Prenatal depression and anxiety in *Toxoplasma gondii*-positive women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(5):433.e1–7. doi:10.1016/j.ajog.2011.01.004

56. Markovitz AA, Simanek AM, Yolken RH, Galea S, Koenen KC, Chen S, et al. *Toxoplasma gondii* and anxiety disorders in a community-based sample. *Brain Behav Immun*. 2015;43:192–7. doi:10.1016/j.bbi.2014.08.001
57. Alvarado-Esquivel C, Sanchez-Anguiano LF, Hernandez-Tinoco J, Berumen-Segovia LO, Torres-Prieto YE, Estrada-Martinez S, et al. *Toxoplasma gondii* infection and mixed anxiety and depressive disorder: a case-control seroprevalence study in Durango, Mexico. *J Clin Med Res*. 2016;8(7):519–23. doi:10.14740/jocmr2576w
58. Bay-Richter C, Buttenschøn HN, Mors O, Eskelund A, Budac D, Kærlev L, et al. Latent toxoplasmosis and psychiatric symptoms – A role of tryptophan metabolism? *J Psychiatr Res*. 2019;110:45–50. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.12.016
59. Brown B, Gale SD, Berrett AN, Erickson LD, Hedges DW. No association between current depression and latent toxoplasmosis in adults. *Folia Parasitol (Praha)*. 2016;63:032. doi:10.14411/fp.2016.032
60. Markkula N, Lindgren M, Yolken RH, Suvisaari J. Association of exposure to *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus type 1 and cytomegalovirus with new-onset depressive and anxiety disorders: an 11-year follow-up study. *Brain Behav Immun*. 2020;87:238–42. doi:10.1016/j.bbi.2019.12.001
61. de Bles NJ, van der Does JEH, Kortbeek LM, Hofhuis A, van Grootheest G, Vollaard AM, et al. *Toxoplasma gondii* seropositivity in patients with depressive and anxiety disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2021;11:100197. doi:10.1016/j.bbih.2020.100197
62. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ginebra: OMS; 2023. Depresión; 2023 [citado el 30 de Mayo de 2023]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
63. Arias-de la Torre J, Vilagut G, Ronaldson A, Serrano-Blanco A, Martín V, Peters M, et al. Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 european countries: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2021;6(10):e729–38. doi:10.1016/S2468-2667(21)00047-5
64. Alvarado-Esquivel C, Mendoza-Larios LA, García-Dolores F, Sánchez-Anguiano LF, Antuna-Salcido EI, Hernández-Tinoco J, et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection in brain and a history of depression in suicide decedents: a cross-sectional study. *Pathogens*. 2021;10(10):1313. doi:10.3390/pathogens10101313
65. Kamal AM, Kamal AM, Abd El-Fatah AS, Rizk MM, Hassan EE. Latent toxoplasmosis is associated with depression and suicidal behavior. *Arch Suicide Res*. 2022;26(2):819–30. doi:10.1080/13811118.2020.1838368
66. Nasirpour S, Kheirandish F, Fallahi S. Depression and *Toxoplasma gondii* infection: assess the possible relationship through a seromolecular case-control study. *Arch Microbiol*. 2020;202(10):2689–95. doi:10.1007/s00203-020-01993-x
67. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;3;48:268–76. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.10.006
68. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(10):819–28. doi:10.1038/nrn1220
69. Chegeni TN, Sharif M, Sarvi S, Moosazadeh M, Montazeri M, Aghayan SA, et al. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and depression? A systematic

review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(6):e0218524. doi:10.1371/journal.pone.0218524

70. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;16–22;390(10100):1151–210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9

71. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, et al. Suicide and suicide risk. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):74. doi:10.1038/s41572-019-0121-0

72. Postolache TT, Wadhawan A, Rujescu D, Hoisington AJ, Dagdag A, Baca-Garcia E, et al. *Toxoplasma gondii*, suicidal behavior, and intermediate phenotypes for suicidal behavior. Front Psychiatry. 2021;11;12:665682. doi:10.3389/fpsy.2021.665682

73. Ling VJ, Lester D, Mortensen PB, Langenberg PW, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* seropositivity and suicide rates in women. J Nerv Ment Dis. 2011;199(7):440–4. doi:10.1097/NMD.0b013e318221416e

74. Dickerson F, Wilcox HC, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, et al. Suicide attempts and markers of immune response in individuals with serious mental illness. J Psychiatr Res. 2017;87:37–43. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.11.011

75. Stefansson J, Chatzittofis A, Nordström P, Arver S, Åsberg M, Jokinen J. CSF and plasma testosterone in attempted suicide. Psychoneuroendocrinology. 2016;74:1–6. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.08.009

76. Coccaro EF, Lee R, Groer MW, Can A, Coussons-Read M, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* infection: relationship with aggression in psychiatric subjects. J Clin Psychiatry. 2016;77(3):334–341. doi:10.4088/JCP.14m09621

77. Cook TB, Brenner LA, Cloninger CR, Langenberg P, Igbide A, Giegling I, et al. “Latent” infection with *Toxoplasma gondii*: association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. J Psychiatr Res. 2015;60:87–94. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.09.019

78. Coccaro EF, Lee R, Vezina P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. J Psychiatr Res. 2013;47(9):1247–53. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.001

79. Havlíček J, Gašová Z, Smith AP, Zvára K, Flegr J. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent ‘asymptomatic’ toxoplasmosis. Parasitology. 2001;122(5):515–20. doi:10.1017/S0031182001007624

80. Samoļłowicz D, Borowska-Solonyanko A, Kruczyk M. New, previously unreported correlations between latent *Toxoplasma gondii* infection and excessive ethanol consumption. Forensic Sci Int. 2017;280:49–54. doi:10.1016/j.forsciint.2017.09.009

81. Sutterland AL, Kuin A, Kuiper B, van Gool T, Leboyer M, Fond G, et al. Driving us mad: the association of *Toxoplasma gondii* with suicide attempts and traffic accidents – a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2019;49(10):1608–23. doi:10.1017/S0033291719000813

82. Gohardehi S, Sharif M, Sarvi S, Moosazadeh M, Alizadeh-Navaei R, Hosseini SA, et al. The potential risk of toxoplasmosis for traffic accidents: a systematic review and meta-analysis. Exp Parasitol. 2018;191:19–24. doi:10.1016/j.exppara.2018.06.003

83. Alvarado-Esquivel C, Torres-Castorena A, Liesenfeld O, Estrada-Martínez S, Urbina-Álvarez JD. High seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in a subset of mexican

- patients with work accidents and low socioeconomic status. *Parasit Vectors*. 2012;5:13. doi:10.1186/1756-3305-5-13
84. Elmorsy E, Mahmoud EM, Rakha S, Shoaib M. An association between latent toxoplasmosis and substance abuse: an egyptian center study. *J Addict Dis*. 2018;2;37(3–4):165–72. doi:10.1080/10550887.2019.1641378
85. Johnson SK, Fitzma MA, Lerner DA, Calhoun DM, Beldon MA, Chan ET, et al. Risky business: linking *Toxoplasma gondii* infection and entrepreneurship behaviours across individuals and countries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;25;285(1883):20180822. doi:10.1098/rspb.2018.0822
86. Flegr J, Lindová J, Kodým P. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology*. 2008;135(4):427–31. doi:10.1017/S0031182007004064
87. Hodková H, Kolbeková P, Skallová A, Lindová J, Flegr J. Higher perceived dominance in *Toxoplasma* infected men--a new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis-associated changes in human behavior. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(2):110–4. <https://www.nel.edu/higher-perceived-dominance-in-toxoplasma-infected-men-a-new-evidence-for-role-of-increased-level-of-testosterone-in-toxoplasmosis-associated-changes-in-human-behavior-1633>
88. Kamerkar S, Davis PH. *Toxoplasma* on the brain: understanding host-pathogen interactions in chronic CNS infection. *J Parasitol Res*. 2012;2012:589295. doi:10.1155/2012/589295
89. Roberts CW, Walker W, Alexander J. Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):476–88. doi:10.1128/cmr.14.3.476-488.2001
90. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00057-17. doi:10.1128/cmr.00057-17
91. Fond G, Macgregor A, Tamouza R, Hamdani N, Meary A, Leboyer M, et al. Comparative analysis of anti-toxoplasmic activity of antipsychotic drugs and valproate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;15;264(2):179–83. doi:10.1007/s00406-013-0413-4
92. Enshaeieh M, Saadatnia G, Babaie J, Golkar M, Choopani S, Sayyah M. Valproic acid inhibits chronic *Toxoplasma* infection and associated brain inflammation in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(10):e0100321. doi:10.1128/aac.01003-21
93. Xu D, Yan Z, Zhou Y, He Y, Liu S, Gao Z, et al. β -Glucan ameliorates anxiety-like behavior in mice chronically infected with the *Toxoplasma gondii* Wh6 strain. *Parasitol Res*. 2022;121(12):3513–21. doi:10.1007/s00436-022-07675-5
94. Buxton D, Thomson KM, Maley S, Wright S, Bos HJ. Experimental challenge of sheep 18 months after vaccination with a live (S48) *Toxoplasma gondii* vaccine. *Vet Rec*. 1993;133(13):310–2. doi:10.1136/vr.133.13.310
95. Ramakrishnan C, Maier S, Walker RA, Rehrauer H, Joekel DE, Winiger RR, et al. An experimental genetically attenuated live vaccine to prevent transmission of *Toxoplasma gondii* by cats. *Sci Rep*. 2019;9:1474. doi:10.1038/s41598-018-37671-8
96. Wang JL, Zhang NZ, Li TT, He JJ, Elsheikha HM, Zhu XQ. Advances in the development of anti-*Toxoplasma gondii* vaccines: challenges, opportunities, and perspectives. *Trends Parasitol*. 2019;35(3):239–53. doi:10.1016/j.pt.2019.01.005

97. Espinoza-Rojas J, López-Mora E, Dabanch-Peña J, Cruz-Choappa R. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Toxoplasma gondii*. Rev Chilena Infectol. 2022;39(2):132–7. doi:10.4067/S0716-10182022000200132