

Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* y su relación con trastornos mentales en adultos

Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and its Relationship with Mental Disorders in the Adult Population

Lemus Buitrago, Luis Felipe; Osegueda Asencio, Diego José; Fuentes Rodríguez, Verónica Cecilia

-  **Luis Felipe Lemus Buitrago**
luislemusbmd@gmail.com
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Diego José Osegueda Asencio**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador
-  **Verónica Cecilia Fuentes Rodríguez**
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

Alerta
Ministerio de Salud, El Salvador
ISSN-e: 2617-5274
Periodicidad: Semestral
vol. 7, núm. 1, 2024
ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 30 Junio 2023
Aprobación: 17 Enero 2024
Publicación: 25 Enero 2024

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4194875016/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v7i1.16683>

Citación recomendada: Lemus Buitrago LF, Osegueda Asencio DJ, Fuentes Rodríguez VC. Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* y su relación con trastornos mentales en adultos. *Alerta*. 2024;7(1):111-117. DOI: 10.5377/alerta.v7i1.16683

Resumen: El *Toxoplasma gondii* es un parásito que se encuentra, aproximadamente, en el 30 % de la población humana. Durante los últimos años se ha evidenciado que la infección latente puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos mentales; particularmente para la esquizofrenia, ansiedad, trastornos bipolares y trastornos de conducta. La asociación con los trastornos neuropsiquiátricos pueden explicarse por la influencia que tiene el parásito sobre la expresión de múltiples neurotransmisores; entre ellos la dopamina. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y SciELO de 2015 a 2023, se seleccionaron artículos originales y de revisión de revistas científicas internacionales, en idiomas inglés y español con el objetivo de describir la relación entre la seroprevalencia de *T. gondii* y el desarrollo de trastornos mentales en población adulta. Existe relación entre los trastornos mentales en la población adulta con la infección por *Toxoplasma gondii* y este aumenta la posibilidad de desarrollar esquizofrenia y depresión en individuos sin historial previo, y que podría exacerbar cuadros psiquiátricos previos con dificultad en el tratamiento. Sin embargo, no todos los datos estadísticos establecen una relación directa, algunos estudios demuestran una asociación, ciertos datos son discordantes, lo que abre una puerta para futuras investigaciones.

Palabras clave: Toxoplasmosis, Trastornos mentales, Trastornos cognitivos, Esquizofrenia, *Toxoplasma gondii*.

INTRODUCCIÓN

El *Toxoplasma gondii* es un parásito protozoario que se encuentra en aproximadamente 30 % de la población humana, históricamente ha sido un problema en el contexto de toxoplasmosis congénita y enfermedad en pacientes inmunocomprometidos¹.

Algunos estudios han demostrado que este parásito produce alteraciones biológicas en el cerebro de los humanos². Así mismo, se ha evidenciado una asociación directa entre la seropositividad de los pacientes como un factor causal de desarrollo de enfermedades mentales³.

La toxoplasmosis latente se ha asociado como un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos mentales; particularmente de la esquizofrenia, la ansiedad, los trastornos bipolares y los trastornos de conducta^{4,5}. A nivel mundial, la esquizofrenia afecta una de cada 300 personas y disminuye la expectativa de vida de quienes la padecen⁶.

La alta tasa de incidencia de toxoplasmosis latente, contribuye a la dificultad para su diagnóstico clínico y tratamiento farmacológico específico, y lo convierte en un problema comunitario⁷. Las tasas de seropositividad han venido en incremento en los últimos años, hasta alcanzar un 90 % dependiendo del país o región^{8,9}. Debido al creciente número de asociaciones entre *T. gondii* con trastornos mentales, el impacto de este parásito en diferentes investigaciones ha sido subestimado en una gran medida por lo que se necesitan más estudios para poder fortalecer esta asociación⁶.

Se elaboró un artículo de revisión bibliográfica tipo narrativa para lo cual se realizó una búsqueda de artículos originales y de revisión en revistas científicas, en idiomas inglés y español, en bases de datos como PubMed, SciELO, y sitios de organizaciones internacionales relacionadas con el tema de interés. Los términos de búsqueda utilizados fueron «*Latent toxoplasmosis*», «*Mental disorders*», «*Seroprevalence of toxoplasmosis*», «*Cognitive disorders*», «*Schizophrenia*» y «*Toxoplasma gondii*»; con incorporación de operadores booleanos (AND, OR & NOT). Se citaron artículos originales, metaanálisis y de revisión que fueron publicados entre 2015 y 2023. Mediante este estudio se busca describir la relación entre la seroprevalencia de *T. gondii* y el desarrollo de trastornos mentales en población adulta.

DISCUSIÓN

Fisiopatología y efectos de *Toxoplasma gondii* a nivel cerebral

T. gondii utiliza un mecanismo complicado para ganar acceso al sistema nervioso central (SNC), cuando logra invadirlo, puede afectar a diferentes células cerebrales como los astrocitos y neuronas donde forman quistes¹⁰. El mecanismo de invasión al SNC no se ha estudiado de manera amplia y, aún no existe un consenso sobre la forma en que este parásito cruza la barrera hematoencefálica¹. Se han explorado distintos mecanismos que utiliza el *T. gondii* para atravesar la barrera hematoencefálica; uno de los mecanismos más conocidos es la migración transendotelial a través de las integrinas. Es también posible que el parásito ingrese al SNC por su propia cuenta por medio de transcitosis o parasitosis¹¹. Otro mecanismo que ha sido estudiado in vitro es el mecanismo de caballo de troya que consiste en el transporte del parásito mediante una célula, por ejemplo, un leucocito¹¹.

La asociación entre el *T. gondii* y los trastornos neuropsiquiátricos pueden explicarse en su mayor parte por la influencia que tiene el parásito sobre la expresión de múltiples neurotransmisores. El neurotransmisor dopamina es el que ha recibido más atención, debido a la habilidad que tiene el parásito de sintetizar tirosina hidrolasa, una enzima involucrada en la biosíntesis de dopamina¹². Los niveles incrementados de dopamina en los quistes del parásito y su alrededor que se genera por múltiples vías es el responsable por los síntomas positivos de esquizofrenia¹³. El *T. gondii* también altera la expresión de otros neurotransmisores como glutamato, ácido gamma-aminobutírico, serotonina y noradrenalina¹². Estos efectos sobre los neurotransmisores pueden ser explicados por el enquistamiento de los bradizoítos en células cerebrales especialmente microglías o células neuronales causando alteraciones en la neuroquímica del huésped y la expresión de receptores¹.

La presencia de este parásito en el parénquima cerebral está también relacionada con la secreción de citoquinas proinflamatorias y mediadores de neuronas, astrocitos y microglía. La neuroinflamación persistente también se ha relacionado con alteraciones en la liberación de neurotransmisores¹⁴.

Trastornos psiquiátricos asociados a la infección latente con *T. gondii*

Nessim *et al.* mencionan que el porcentaje de población asociada a seropositividad a *T. gondii* y esquizofrenia es de 20,4 %, trastorno bipolar 27,3 % y conductas suicidas de un 0,29 %, dichos porcentajes están sujetos a variaciones por área geográfica debido a los factores de riesgo prevalentes regionalmente. Por ejemplo, los factores de riesgo de toxoplasmosis asociados a enfermedades mentales fueron: en África, la contaminación del agua; y, en la región Europea, las condiciones de cocción de las carnes¹⁵.

Según Lindgren *et al.* existe una asociación entre la infección por *T. gondii* y síntomas psicóticos ($p = 0,001$) a la cabeza alucinaciones predominantemente auditivas; estos eventos aumentan considerablemente el riesgo de sufrir psicosis a futuro a pesar de que sean transitorios. Aunque no se llegue a desarrollar un cuadro diagnosticado según DSM-V de psicosis, estos eventos aislados se asocian inclusive a una peor capacidad funcional y de salud general en la población¹⁶.

La relación entre la toxoplasmosis y esquizofrenia ha sido demostrada por Stepanova *et al.*, en un estudio de prevalencia realizado en Rusia, donde existe una incidencia de esquizofrenia de 0,82 %¹⁷, y que evidenció que los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas de base, presentaron el doble de incidencia de estar infectados por *T. gondii* (40 %), comparado con el grupo control (25 %) con significancia estadística ($p = 0,007$). Sin embargo, aún es cuestionable el papel directo del parásito en la etiología. Son pocos los estudios longitudinales que han examinado la relación de causalidad entre el *T. gondii* y la esquizofrenia¹⁸.

Contopoulos-Ioannidis *et al.* evaluó 66 artículos publicados en las últimas dos décadas con 11 540 pacientes con esquizofrenia y 69 491 controles, en lo que se estudió la asociación entre el *T. gondii* y la esquizofrenia. Aunque hubo una heterogeneidad entre los estudios en cuanto a los tipos de exposición a la toxoplasmosis y los resultados de esquizofrenia, en promedio, el 45 % de los pacientes con esquizofrenia eran seropositivos para *Toxoplasma* IgG (o IgG/IgM) frente al 30 % del grupo control. La seropositividad de *Toxoplasma* IgG (o IgG/IgM) aumentó las probabilidades de esquizofrenia en 1,91 veces¹⁹.

Si bien la esquizofrenia es una enfermedad multicausal, se han determinado factores de riesgo para desarrollarla, entre ellos está la seropositividad a *T. gondii* (IgG). En un estudio de tipo «umbrella» realizado por Radua *et al.* en el cual se realizó la recopilación de múltiples revisiones sistemáticas y metanálisis publicados, en este, se encontró evidencia sugestiva clase III para la seropositividad a *T. gondii* (IgG)²⁰.

Los individuos con esquizofrenia que se encuentran con infección por *T. gondii*, tienden a presentar un empeoramiento considerable, en diversas esferas cognitivas; Guimarães *et al.* señala que los pacientes con IgG positivo para *T. gondii*, pueden evolucionar con deficiencias en la cognición social y aprendizaje verbal, e incluso en la memoria visual, a diferencia del aprendizaje cognitivo digital en los que desarrollaron una mejor adherencia²¹.

Veleva *et al.* en un estudio de tipo cohorte en que participaron 89 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia se encontró un deterioro mayor en la memoria visual y funciones ejecutivas en pacientes seropositivos, al mismo tiempo la seroprevalencia se asoció con una puntuación más alta en la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* que se utiliza para conocer la prevalencia de los síntomas positivos y negativos en esquizofrenia²².

Fong *et al.*, en un estudio de tipo cohorte en el que se analizaron diez centros comunitarios incluyendo 250 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia clínicamente estables, encontraron que la infección latente por *Toxoplasma gondii* está relacionado con un puntaje mayor en la escala *Positive and Negative Syndrome Scale*, siendo las ideas delirantes y alogia los síntomas más comunes. En este estudio no se encontró una asociación significativa entre la infección latente por *T. gondii* con la edad, el género, y la edad de inicio de la esquizofrenia²³.

Liu *et al.* presentan los resultados de su investigación donde identificaron que la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión y el trastorno depresivo recurrente se asociaron con la positividad serológica de *T. gondii*,

excepto para el trastorno depresivo disociativo. Así mismo, se encontró una asociación potencial entre la depresión o el trastorno depresivo recurrente y la infección por *T. gondii*, y se evidenció que la infección afecta la susceptibilidad y la severidad de la depresión en niños, adolescentes y mujeres embarazadas²⁴.

La etiología del trastorno depresivo mayor es de tipo multifactorial, y consiste en factores genéticos y ambientales²⁵. Según el manuscrito de Sapmaz *et al.* se evidenció una asociación significativa entre la seropositividad de *T. gondii* y la presencia de depresión clínica ($p = 0,046$) sumado a ello se encontraron datos que indican que los pacientes que reportaron intentos de suicidio e ideación suicida tenían niveles más altos de anticuerpos que podrían estar asociados²⁶.

En un estudio realizado por Nasirpour *et al.* se encontró una mayor prevalencia de anticuerpos contra *T. gondii* en pacientes con depresión, esto muestra el posible impacto de este parásito en la causa de la depresión y en la intensidad de sus síntomas. Por otra parte, se descubrió que la frecuencia de anticuerpos contra el *T. gondii* IgG, fue del 59,8 % en los pacientes con depresión y del 56,3 % en los grupos de control, y se determinó que el riesgo de depresión en las personas con pruebas de serología positivas es 1,5 veces más que con respuesta negativa²⁷.

En la actualidad la relación entre la seropositividad del *T. gondii* y la depresión está relacionada con el sitio geográfico de estudio y las condiciones de este. Lin *et al.* encontró que tanto la depresión clínica como la ansiedad tienen mayor riesgo de desarrollarse en pacientes infectados. Sin embargo, menciona que existen ciertas diferencias entre los resultados, debido a que la infección puede favorecer la depresión en grados de severidad diferentes a cada individuo²⁸.

Un estudio transversal de casos y controles en el que se incluyeron 384 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de depresión y 400 sujetos sanos se encontró que los pacientes con depresión actual tienen mayor positividad a anticuerpos anti G para *T. gondii* comparado con los individuos sanos. También se evidenció que los individuos seropositivos con depresión tienen un mayor índice de severidad con un riesgo mayor de sufrir un intento suicida y se ha evidenciado que la seroprevalencia de *T. gondii* está relacionado con mayores intentos suicidas a comparación con individuos sanos²⁹.

Bahceci *et al.* reclutó a 100 pacientes con diagnósticos de cuadros depresivos con ideaciones suicidas, 100 pacientes con depresión sin ideaciones suicidas y 100 pacientes sanos en quienes evaluó la depresión y el riesgo de suicidio con instrumentos de evaluación como la escala de Hamilton para depresión y escalas para suicidio. Se encontró que la seropositividad para *T. gondii* en pacientes con depresión con y sin ideaciones suicidas son mayor que en pacientes sanos³⁰. Así mismo, Bak *et al.* en un estudio de casos y control estudió 155 pacientes con intentos suicidas y 135 individuos sanos encontraron anticuerpos IgG para *T. gondii* en un 13,5 % en el grupo de casos comparado con un 5,9 % en los controles. También, se encontraron valores mayores en la severidad en los casos seropositivos comparado con los controles. Los resultados de este estudio sugieren una relación entre seropositividad y comportamiento suicida³¹.

Ha surgido evidencia que el tratamiento contra el *T. gondii* en pacientes seropositivos con enfermedad psiquiátrica de base, ha mejorado considerablemente la sintomatología del cuadro y ha demostrado una disminución de anticuerpos contra *toxoplasma* en enfermedades como depresión, trastorno obsesivo compulsivo y esquizofrenia. Así mismo se ha encontrado que ciertos fármacos como el valproato de sodio y antipsicóticos tienen efecto in vitro inhibiendo la replicación del parásito en cultivos celulares³².

Por otra parte, se ha demostrado que los fármacos antipsicóticos tales como el haloperidol, la clorpromazina y el ácido valproico inhiben el crecimiento in vitro del *T. gondii*, a pesar de esto, Kezai *et al.* describe que *T. gondii* podría interferir en la efectividad del tratamiento antipsicótico, los individuos con formas de esquizofrenia resistente a la terapia presentaban mayor prevalencia de anticuerpos anti-*toxoplasma*, a diferencia del grupo control con formas esquizofrénicas no resistente a farmacoterapia ($p = <0,01$)^{33,34}.

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y seroprevalencia para toxoplasmosis, los medicamentos antiparasitarios no han demostrado una mejoría clínica en la severidad de los síntomas de esquizofrenia^{35,36}.

Seroprevalencia de *T. gondii* y cambios cognitivos

Se ha demostrado la seroprevalencia de *T. gondii* está asociada a alteraciones en las funciones cognitivas principalmente en pruebas. Esto se identificó a través de un cuestionario denominado «*National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014*» a un grupo de adultos mayores de 60 años de edad con IgG positivo a *T. gondii*³⁷.

De igual manera, en un estudio comunitario en adultos entre 40 y 70 años, se afirmó que la seropositividad de *T. gondii* se relaciona con peor razonamiento y terminación de patrones, también con tareas numéricas. La función cognitiva afectada fue primordialmente el componente ejecutivo como la toma de decisiones y no la memoria, aunque se realizaron pocas pruebas para evaluación de memoria en esta población³⁸.

Haan *et al.* realizaron un metaanálisis que incluyó 13 estudios con 12 289 individuos sanos, es ellos se observó una asociación entre seropositividad a *Toxoplasma gondii* y un deterioro en las pruebas cognitivas que afectó la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo³⁹.

El papel de *T. gondii* en el desarrollo de enfermedades neurológicas que afectan la memoria todavía sigue sin ser claro, Mendy *et al.* analizó la base de datos del Centro para Control de Enfermedades de Estados Unidos en el que participaron 4485 personas mayores de 60 años, en quienes se observó una diferencia significativa de seroprevalencia de *T. gondii* con afectación de memoria a corto plazo, pero no a largo plazo⁴⁰. En contraste, Wyman *et al.* analizó a 117 adultos mayores sin diagnóstico de demencia sin encontrar evidencia de una asociación significativa entre seropositividad a *T. gondii* y alteraciones en la memoria⁴¹.

Otro estudio realizado en ratones de laboratorio, demostró que la infección por *T. gondii* altera notablemente el comportamiento, disminuye el miedo a los predadores, disminuye la ansiedad; y en consecuencia, produce reacciones inmunes e inflamatorias en el cerebro. En el humano, se han encontrado otro tipo de cambios conductuales tales como el aumento de comportamientos suicidas, agresividad, y mayor riesgo de accidentes de tráfico⁴².

Por otra parte, Zouei *et al.*, en su estudio demuestra que la población infectada por *T. gondii* tienen alteraciones a nivel hormonal, sin distinción del sexo, con un aumento significativo de los niveles de testosterona ($p = 0,02$ y $p = 0,04$ para hombres y mujeres, respectivamente) a diferencia del grupo control que no lo presenta. El aumento de testosterona se ha asociado a cambios conductuales, tales como, comportamientos antisociales, agresividad y conductas dominantes al igual que reacciones inmunosupresoras⁴³.

Postolache *et al.* menciona que en la población infectada por *T. gondii* con o sin enfermedad mental de base, presenta una tendencia mayor de riesgo de intento de suicidio, desde un 39 % a un 57 % en seropositivos. Así mismo, se ha relacionado la infección por *T. gondii* con la tendencia a conductas impulsivas durante su vida, esto determina un factor de riesgo en los intentos suicidas⁴⁴.

De igual forma, se ha evidenciado el impacto social que puede llegar a tener la infección por *T. gondii* en la población, bajo el estudio de Johnson *et al.* se describió la asociación de la infección con un estado de bajo miedo al fracaso, y con una tendencia mayor a la toma de riesgos en general. Bajo esa premisa, se encontró que la infección puede inclinar hacia actividades específicas y demuestra que el cambio de ciertas conductas puede afectar holísticamente al ser humano⁴⁵. Aunque no todos los datos estadísticos establecen una relación directa, algunos estudios demuestran una asociación, que constituye un problema de salud importante para futuras investigaciones.

CONCLUSIÓN

En la población adulta existe una relación entre los trastornos mentales con la infección por *Toxoplasma gondii*, que aumenta la posibilidad de desarrollar esquizofrenia y depresión en individuos sin historial previo, con un riesgo de exacerbación de cuadros psiquiátricos previos de difícil tratamiento. Los mecanismos fisiopatológicos que respaldan tales afirmaciones son en su mayoría basados en la habilidad que tiene el parásito de producir reacciones bioquímicas a nivel del SNC que incluye el aumento de neurotransmisores como dopamina, glutamato, ácido gamma-Aminobutírico, serotonina y noradrenalina. Estos cambios bioquímicos son los responsables de predisponer a conductas predominantemente impulsivas, agresivas, tendencias suicidas y cambios cognitivos como lo son alteración en la memoria, velocidad cognitiva y funcionamiento ejecutivo.

AGRADECIMIENTO

Al Comité de Investigación de la Universidad Dr. José Matías Delgado por el apoyo incondicional en el desarrollo de esta investigación.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milne G, Webster JP, Walker M. *Toxoplasma gondii*: An Underestimated Threat? Trends Parasitol. 2020;36(12):959-969. DOI: 10.1016/j.pt.2020.08.005
2. Xiao J, Li Y, Gressitt KL, He H, Kannan G, Schultz TL, *et al.* Cerebral complement C1q activation in chronic *Toxoplasma* infection. Brain. Behav. Immun. 2016;58:52-56. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.009
3. 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;79:152-158. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.01.026
4. Flegr J, Escudero DQ. Impaired health status and increased incidence of diseases in *Toxoplasma* -seropositive subjects - an explorative cross-sectional study. Parasitology. 2016;143(14):1974-1989. DOI: 10.1017/S0031182016001785
5. 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
6. World Health Organization. Mental disorders. World Health Organization. 2022. Fecha de consulta: 3 de noviembre de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
7. Sutterland AL, Mounir DA, Ribbens JJ, Kuiper B, van Gool T, de Haan L. *Toxoplasma gondii* Infection and Clinical Characteristics of Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr. Bull. Open. 2020;1(1). DOI: 10.1093/schizbullopen/sgaa042
8. Sanchez SG, Besteiro S. The pathogenicity and virulence of *Toxoplasma gondii*. Virulence. 2021;12(1):3095-3114. DOI: 10.1080/21505594.2021.2012346
9. Flegr J, Horáček J. Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. Front. Psychiatry. 2020;10:1012. DOI: 10.3389/fpsy.2019.01012

10. Nayeri Chegeni T, 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
11. Ross EC, Olivera GC, Barragan A. Early passage of *Toxoplasma gondii* across the blood-brain barrier. Trends Parasitol. 2022;38(6):450-461. DOI: 10.1016/j.pt.2022.02.003
12. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and Brawn: Toxoplasma Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. Trends Parasitol. 2017;33(7):519-531. DOI: 10.1016/j.pt.2017.04.001
13. Chaudhury A, Ramana BV. Schizophrenia and bipolar disorders: The Toxoplasma connection. Trop. Parasitol. 2019;9(2):71-76. DOI: 10.4103/tp.TP_28_19
14. Samojłowicz D, Twarowska-Małczyńska J, Borowska-Solonyňko A, Poniatowski ŁA, Sharma N, Olczak M. Presence of *Toxoplasma gondii* infection in brain as a potential cause of risky behavior: a report of 102 autopsy cases. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019;38(2):305-317. DOI: 10.1007/s10096-018-3427-z
15. Nessim J, Luna Ramirez JC, Moreno Gómez GA, Galvis Soto DM, Gomez Marin JE. Estimations of the number people with mental diseases associated with toxoplasmosis and identification of risk factors by continent. Psychiatry Res. 2023;323:115130. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115130
16. Lindgren M, Torniainen-Holm M, Härkänen T, Dickerson F, Yolken RH, Suvisaari J. The association between toxoplasma and the psychosis continuum in a general population setting. Schizophr. Res. 2018;193:329-335. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.052
17. World Health Organization. Mental Health ATLAS 2017. Geneva. World Health Organization. 2018. 62 p. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272735/9789241514019-eng.pdf?sequence=1>
18. Stepanova EV, Kondrashin AV, Sergiev VP, Morozova LF, Turbabina NA, Maksimova MS, *et al.* Toxoplasmosis and mental disorders in the Russian Federation (with special reference to schizophrenia). PLOS ONE. 2019;14(7):e0219454. DOI: 10.1371/journal.pone.0219454
19. Contopoulos-Ioannidis DG, Gianniki M, Ai-Nhi Truong A, Montoya JG. Toxoplasmosis and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. Psychiatr. Res. Clin. Pract. 2022;4(2):48-60. DOI: 10.1176/appi.prcp.20210041
20. Radua J, Ramella Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophathsanee N, Amir T, *et al.* What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. World Psychiatry. 2018;17(1):49-66. DOI: 10.1002/wps.20490
21. Guimarães AL, Araujo Coelho DR, Scoriels L, Mambrini J, Do Valle Antonelli LR, Henriques P, *et al.* Effects of *Toxoplasma gondii* infection on cognition, symptoms, and response to digital cognitive training in schizophrenia. Schizophrenia. 2022;8(1):104. DOI: 10.1038/s41537-022-00292-2
22. Veleva I, Stoychev K, Stoimenova Popova M, Stoyanov L, Mineva Dimitrova E, Angelov I. *Toxoplasma gondii* seropositivity and cognitive function in adults with schizophrenia. Schizophr. Res. Cogn. 2022;30:100269. DOI: 10.1016/j.scog.2022.100269
23. Fond G, Boyer L, Schürhoff F, Berna F, Godin O, Bulzacka E, *et al.* Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. Schizophr. Res. 2018;201:373-380. DOI: 10.1016/j.schres.2018.05.007
24. 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
25. Chand SP, Arif H. Depression. PubMed. 2023. Fecha de consulta: 22 de enero de 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613597/>
26. Yalın Sapmaz Ş, Şen S, Özkan Y, Kandemir H. Relationship between *Toxoplasma gondii* seropositivity and depression in children and adolescents. Psychiatry Res. 2019;278:263-267. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.031
27. 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):2689-2695. DOI: 10.1007/s00203-020-01993-x

28. Lin HA, Chien WC, Huang KY, Chung CH, Chen LC, Lin HC, *et al.* Infection with *Toxoplasma gondii* increases the risk of psychiatric disorders in Taiwan: a nationwide population-based cohort study. *Parasitology*. 2020;147(13):1577-1586. DOI: 10.1017/S0031182020001183
29. Kamal AM, Kamal AM, Abd AS, Rizk MM, Hassan EE. Latent Toxoplasmosis is Associated with Depression and Suicidal Behavior. *Arch. Suicide Res.* 2022;26(2):819-830. DOI: 10.1080/13811118.2020.1838368
30. Bahceci I, Bahceci B, Senturk S, Yildiz IE, Yazici ZA. Correlation of Suicidal Thoughts and Toxoplasmosis in Patients With Depression. *Cureus*. 2021;13(2): e13369. DOI: 10.7759/cureus.13369
31. Bak J, Shim SH, Kwon YJ, Lee HY, Kim JS, Yoon H, *et al.* The Association between Suicide Attempts and *Toxoplasma gondii* Infection. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2018;16(1):95-102. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1.95
32. Ibrahim I, Tobar S, Fathi W, ElSayed H, Yassein A, Eissa A, *et al.* Randomized controlled trial of adjunctive Valproate for cognitive remediation in early course schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2019;118:66-72. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.011
33. Daher D, Shaghlil A, Sobh E, Hamie M, Hassan ME, Moumneh MB, *et al.* Comprehensive Overview of *Toxoplasma gondii*-Induced and Associated Diseases. *Pathogens*. 2021;10(11):1351. DOI: 10.3390/pathogens10111351
34. Deeb A, Hassan AA, Tolba ME, Huseein EA. The Effects of Two Antipsychotic Drugs and Prolactin on *Toxoplasma gondii* Tachyzoites in Vivo. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2021;51(2):355-364. DOI: 10.21608/jesp.2021.193315
35. Kezai AM, Lecoecur C, Hot D, Bounechada M, Alouani ML, Marion S. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria. *Psychiatry Res.* 2020;291:113293. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113293
36. Chorlton SD. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: a review of published RCTs. *Parasitol. Res.* 2017;116(7):1793-1799. DOI: 10.1007/s00436-017-5478-y
37. Wiener RC, Waters C, Bhandari R. The association of *Toxoplasma gondii* IgG and cognitive function scores: NHANES 2013-2014. *Parasitol. Int.* 2020;78:102123. DOI: 10.1016/j.parint.2020.102123
38. Gale SD, Erickson LD, Thacker EL, Mitchell EL, Brown BL, Hedges DW. *Toxoplasma gondii* seropositivity and serointensity and cognitive function in adults. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(10):e0008733. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008733
39. Haan L de, Sutterland AL, Schotborgh JV, Schirmbeck F, Haan L de. Association of *Toxoplasma gondii* Seropositivity With Cognitive Function in Healthy People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1103-1112. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1590
40. Mendy A, Vieira ER, Albatineh AN, Gasana J. Immediate rather than delayed memory impairment in older adults with latent toxoplasmosis. *Brain. Behav. Immun.* 2015;45:36-40. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.12.006
41. Wyman CP, Gale SD, Hedges Muncy A, Erickson LD, Wilson E, Hedges DW. Association between *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Memory Function in Non-Demented Older Adults. *Neurobiol. Aging*. 2017;53:76-82. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.018
42. Boillat M, Hammoudi PM, Dogga SK, Pagès S, Goubran M, Rodriguez I, *et al.* Neuroinflammation-Associated Aspecific Manipulation of Mouse Predator Fear by *Toxoplasma gondii*. *Cell Rep.* 2020;30(2):320-334.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.019
43. Zouei N, Shojaee S, Mohebbali M, Keshavarz H. The association of latent toxoplasmosis and level of serum testosterone in humans. *BMC Res. Notes*. 2018;11(1):365. DOI: 10.1186/s13104-018-3468-5
44. 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;12:665682. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.665682
45. Johnson SK, Fitzma MA, Lerner DA, Calhoun DM, Beldon MA, Chan ET, *et al.* Risky business: *Toxoplasma gondii* infection and entrepreneurship behaviours across individuals and countries. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 2018;285(1883):20180822. DOI: 10.1098/rspb.2018.0822