

Infección por *Toxoplasma gondii* como factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia: revisión de la literatura

Toxoplasma gondii as a Risk Factor for Developing Schizophrenia: Review of the Literature

Recibido: 22 agosto 2022 | Aceptado: 22 marzo 2023

FELIPE BOTERO-RODRÍGUEZ^a

Médico estudiante de la Especialización en Psiquiatría, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1537-5211>

ANA MARÍA ZÁRATE-VELASCO

Estudiante Maestría en Bioética, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá,
Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7591-5374>

DAMARIS COTE MARTÍNEZ

Residente de Psiquiatría General, Universidad de los Andes en asociación con la
Fundación Santa Fe de Bogotá y la Clínica La Inmaculada, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-3699>

CARLOS GÓMEZ-RESTREPO

Profesor titular de los departamentos de Epidemiología Clínica y Bioestadística y
del de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Javeriana, Bogotá. Psiquiatra del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá,
Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9013-5384>

ANDRÉS DUARTE OSORIO

Director del Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de
Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-6799>

^a Autor de correspondencia: felipe.botero@javeriana.edu.co

Cómo citar: Botero-Rodríguez F, Zárate-Velasco AM, Cote Martínez D, Gómez-Restrepo C, Duarte Osorio A. Infección por *Toxoplasma gondii* como factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia: revisión de la literatura. *Univ. Med.* 2022;64(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-2.gond>

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno incapacitante del neurodesarrollo con una prevalencia a lo largo de la vida del 1%. Algunos estudios han relacionado diversas enfermedades infecciosas con su incidencia y curso clínico, incluida la infección por *Toxoplasma gondii*. Este artículo es una revisión narrativa de la literatura, sobre la posible asociación entre la infección por *T. gondii* y la esquizofrenia. De 621 estudios, se utilizaron 34 que cumplieron con los criterios de selección. Se encontró una mayor incidencia de esquizofrenia en la descendencia de madres con antecedente de toxoplasmosis, a la vez que en adultos la infección se asoció con menor respuesta terapéutica, variación en días de hospitalización y mayor prevalencia. Sin embargo, las limitaciones metodológicas y los sesgos evidenciados en algunos de los estudios revisados sustentan la necesidad de conducir investigaciones que permitan determinar la validez de las asociaciones descritas.

Palabras clave

esquizofrenia; toxoplasma; toxoplasmosis; toxoplasmosis congénita; salud pública.

ABSTRACT

Schizophrenia is a disabling neurodevelopmental disorder with a prevalence of 1% in the lifetime. Some studies suggest the relationship between infection diseases with schizophrenia's incidence and clinical course, even the *Toxoplasma gondii* infection. This report summarizes a narrative review of the literature, about *T. gondii* and schizophrenia association. We got 621 studies; we used 34 that meet the inclusion criteria. A higher schizophrenia's incidence was found in the offspring of mothers with a history of toxoplasmosis, also, in adults, the infection was associated with worst therapeutic response, changes in hospitalization length of stay and higher prevalence. Furthermore, we found methodologic bias, then, is necessary to carry out more investigations that allows us to determine the association validity.

Keywords

schizophrenia; toxoplasma; toxoplasmosis; congenital toxoplasmosis; public health.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno incapacitante del neurodesarrollo. Su prevalencia de vida es de aproximadamente el 1% y la incidencia es de 0,16-0,42 casos por cada 1000 habitantes (1). Sus manifestaciones clínicas inician en la adolescencia o en la adultez temprana, con la afectación de múltiples funciones cerebrales (2). En quienes la padecen hay alteraciones del desarrollo personal o profesional, al punto de que, en algunos casos, son incapaces de vivir independientemente o de tener una vida productiva (3).

Diversos factores se han asociado con la etiología y el curso clínico de la esquizofrenia (4). Estos incluyen factores genéticos, exposición a toxinas, aspectos nutricionales, lesiones cerebrales, experiencias psicológicas traumáticas e infecciones congénitas o adquiridas (5,6), especialmente las relacionadas con herpes simple (7,8), citomegalovirus (9), *Chlamydia trachomatis* (10) y toxoplasma (11). Aunque se describen características psicosociales como factores predisponentes, no se ha encontrado una diferencia significativa en la prevalencia entre países (12).

La toxoplasmosis es particularmente interesante dado su neurotropismo. Por lo general, la infección se debe a la ingesta del parásito en forma de quistes (13), pero también

puede transmitirse por transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos y congénitamente. Su prevalencia difiere de acuerdo con la región, el clima, la dieta, la higiene y la susceptibilidad del huésped (14). Varía entre el 6,7% en Corea del Sur y el 68,6% en algunas regiones de Brasil (15). En la mayoría de los casos, cursa de forma asintomática, aunque también puede asociarse con una gran variedad de síntomas y signos clínicos, los cuales ocurren predominantemente en pacientes inmunocomprometidos (14).

Considerando su neurotropismo particular, este artículo tiene como propósito revisar la posible asociación entre la infección por *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia, así como los posibles mecanismos fisiopatológicos.

Metodología

Se condujo una revisión de la literatura utilizando términos referentes a toxoplasma, toxoplasmosis, esquizofrenia y trastornos esquizofrénicos (véase anexo). La búsqueda se realizó en Medline, Embase y OVID.

Se incluyeron artículos de investigación básica para documentar aspectos fisiopatológicos y estudios observacionales analíticos que exploraran la asociación del toxoplasma como un posible factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia o como una variable modificadora del curso de la enfermedad. No se excluyeron artículos por idioma ni se limitó la búsqueda por fecha de publicación.

Los títulos y los resúmenes de las referencias encontradas las revisaron de forma independiente tres autores (FB, AZ y DC), y la inclusión se definió por consenso. Cuando existieron dudas, se recurrió a la revisión del texto completo. Se eliminaron los artículos duplicados. Los datos los extrajeron conjuntamente los mismos autores.

Resultados

De la búsqueda inicial, se obtuvieron 621 referencias y se utilizaron 34 artículos (figura 1).

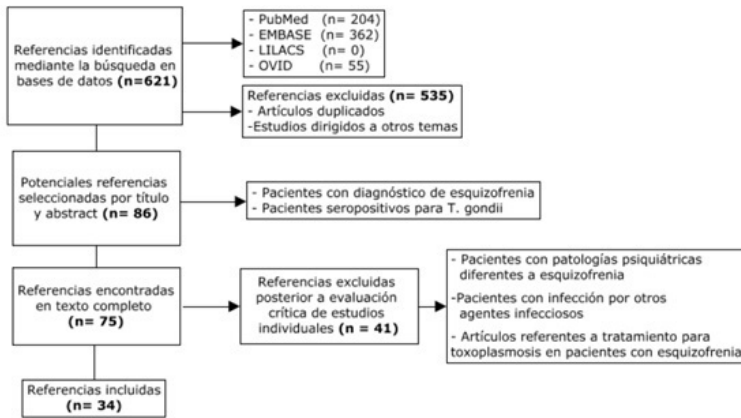


Figura 1.
Flujograma de búsqueda

Aspectos fisiopatológicos

Diversos estudios de investigación básica y de experimentación animal han explorado algunos de los mecanismos fisiopatológicos que pueden relacionar la infección por *T. gondii* con la esquizofrenia.

Respuesta del sistema inmune

Algunas variaciones de marcadores moleculares se han asociado con infecciones en pacientes psicóticos. Por ejemplo, se ha evidenciado una reducción de la interleucina-6 (IL-6), el factor de crecimiento epidérmico alfa, la enzima convertidora de angiotensina, entre otros, asociados con la presencia de anticuerpos contra *T. gondii* en el líquido cefalorraquídeo (7), en pacientes con esquizofrenia.

En experimentación murina, se demostró que la infección con *T. gondii* induce aumentos en la IL-12, la cual, al unirse con el receptor CCR-5, induce la activación de macrófagos, células dendríticas y células *natural killer*, que a la vez realizan una retroalimentación positiva, que aumentan más la producción de IL-12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estos mediadores de la inmunidad controlan el crecimiento parasitario e inducen la expansión de linfocitos T *helper* 1 y el desarrollo de linfocitos T CD8+ citolíticos. Dichos efectos se han asociado con el aumento de

reacciones glutamatérgicas y monoaminérgicas, que se evidencian en déficits comportamentales, similares a aquellos documentados en pacientes con esquizofrenia (16).

En humanos, las concentraciones elevadas de TNF- α en gestantes se han asociado con trastornos psicóticos en la descendencia (17,18), principalmente antes de los 18 años (19). Dentro de los mecanismos intrínsecos que explican esta asociación, se incluye la alteración en el neurodesarrollo fetal, debido a la respuesta inmune al agente infeccioso o a los anticuerpos, inducción de autoinmunidad, alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, interacción entre el huésped y el genoma del microorganismo, activación de mediadores de la infección aguda y la activación de citocinas inflamatorias (20,21).

En una revisión sobre infecciones en el periodo gestacional se describió que había un aumento del riesgo de presentar esquizofrenia en madres que se encontraban en el puerperio, lo cual se explicaba por una reacción cruzada de epítopes, los cuales pasan la barrera hematoencefálica y entran en el tejido cerebral, considerando que lo anterior se sustentaba por la presencia de cantidades elevadas de inmunoglobulina G (IgG) contra ciertos agentes infecciosos en los hijos y en madres (22).

Sistema nervioso central y neurotransmisores

En roedores, se evidenció que la infección por *T. gondii* estimula la degradación de triptófano, por medio de la ruta de la quinurenina, con cambios en los metabolitos activos producidos por la microglía y los astrocitos. Por estos cambios, se ha informado una disminución del 40% de las concentraciones de triptófano en ratones infectados con respecto a sus controles no infectados ($p < 0,05$). Teniendo en cuenta la disminución del triptófano cerebrales, se abre otra hipótesis fisiopatológica, pues en pacientes con esquizofrenia, se observan también estos cambios en el cerebro (23).

Otro neurotransmisor que entra en juego es la dopamina, particularmente con el desarrollo de síntomas positivos con su aumento. Gaskell

y cols. identificaron dos genes que afectaban la velocidad de síntesis de la dopamina, por su impacto sobre la enzima tirosina hidroxilasa dentro del genoma del *T. gondii*. Posteriormente, demostraron que dichos genes se expresaban en el cerebro de los huéspedes infectados por este parásito, y podrían ser los responsables de la sobreproducción de dopamina en los quistes tisulares en su cerebro (24). En la parte comportamental, se observó que estos ratones presentaban alteraciones en la sensopercepción, disminución en la memoria y capacidad espacial y reducción del miedo a los felinos, lo que explicaba el deterioro cognitivo que se ve en esquizofrenia (25).

Relación clínica en estudios observacionales

En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos de algunos estudios observacionales. Dentro de estos resultados, se diferencian algunos desenlaces, como el aumento en el riesgo de presentar esquizofrenia en caso de presentar la infección por *T. gondii*. Esta asociación se ha encontrado en poblaciones de neonatos (17,20,21,26,27), de mujeres en puerperio (22) y de adultos (28-34).

Tabla 1.
Tamaño del efecto descritos

Población de estudio	Medicaciones	Asociación del efecto	Desenlace	Referencia
Neonatos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 3,6 (IC95 %: 1,1-13,4)	Aumento en el riesgo	(26)
Neonatos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 2,61 (IC95 %: 1,00-6,82)	Aumento en el riesgo	(20)
Neonatos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	---	Aumento en el riesgo	(21)
Neonatos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG TNF- α	---	Aumento en el riesgo	(17)
Neonatos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 2,6 (IC95 %: 1,0-6,8)	Aumento en el riesgo	(27)
Neonatos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 1,79 (IC95 %: 1,01-3,15)	Aumento en el riesgo	(19)
Mujeres en puerperio	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	RR: 1,90 (IC95 %: 0,87-3,70)	Aumento en el riesgo	(22)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG Anti- <i>T. gondii</i> IgM	---	Aumento en el riesgo	(30-33)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG <i>T. gondii</i> ADN	OR: 2,83 (IC95 %: 2,2-10,5) OR: 9,06 (IC95 %: 2,17-10,5)	Aumento en el riesgo	(29)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG Anti- <i>T. gondii</i> IgM	OR: 2,99 (IC95 %: 1,65-5,41)	Aumento en el riesgo	(35)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 2,54*	Aumento en el riesgo	(34)
Mujeres adultas Hombres adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 0,68 (IC95 %: 0,33-1,39) OR: 3,94 (IC95 %: 1,75-8,89)	Aumento en el riesgo	(28)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG Anti- <i>T. gondii</i> IgM	OR: 2,22* OR: 5,1*	Aumento en severidad de discapacidad cognitiva	(36)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG Anti- <i>T. gondii</i> IgA	OR: 0,91 (IC95 %: 0,50-1,67)	Aumento en estancia hospitalaria	(37)
Adultos	Anti- <i>T. gondii</i> IgG	OR: 13,6 (IC95 %: 4,9-37,6)	Resistencia a tratamiento (necesidad de terapia electroconvulsiva)	(8)

*No aporta intervalo de confianza.

Sobre el curso de la enfermedad, los hallazgos sugieren una mayor relación en caso de infección crónica por *T. gondii* (30-34,38,39). En general, estas asociaciones se encontraron tanto en hombres como en mujeres; sin embargo Khademvatan et al. hallaron significancia estadística solamente en mujeres ($p < 0,001$), sin encontrar diferencias según su sitio de vivienda en área rural o urbana (28).

Otros hallazgos fueron: una mayor severidad de discapacidad cognitiva en pacientes con esquizofrenia que concomitantemente presentaban infección por *T. gondii* (36). Otro estudio encontró que los pacientes con infección latente por *T. gondii* tenían cambios en el tiempo de estancia hospitalaria, debido a una

mayor dificultad para controlar los síntomas de esquizofrenia, pese al tratamiento e, incluso, en algunos casos, se prolongaba la estancia hasta lograr un mejor control sintomático, además una mayor resistencia al tratamiento, pues se necesitó una mayor dosis de antipsicóticos para su estabilización (37), así como mayor necesidad de terapia electroconvulsiva (70% de los pacientes con infección concomitante) (8).

En contra de lo anterior, algunos artículos no encontraron una asociación directa con la infección por *T. gondii*, sino por otros agentes infecciosos (7-10). Por el contrario, otros estudios no sugieren relación alguna con el desarrollo de esquizofrenia (5,6).

Discusión

La infección por *Toxoplasma gondii* se ha asociado con el desarrollo de esquizofrenia. En la literatura se encontró una mayor prevalencia de esquizofrenia y un peor curso de esta, dado por un aumento de la resistencia al tratamiento, deterioro cognitivo y mayor carga de enfermedad.

Esta asociación se ha sustentado biológicamente por una mayor seroprevalencia de la IgG anti-*T. gondii* en individuos diagnosticados con esquizofrenia que en la población general. Sin embargo, no se encontraron elevaciones significativas en las concentraciones de la IgM contra *T. gondii*. Ello sugiere que, de haber una asociación entre ambas condiciones, esta se daría ante el antecedente de la infección, mas no por la infección aguda del patógeno.

Estos hallazgos se extienden para las gestantes y las madres en puerperio. Su plausibilidad biológica radica en concentraciones elevadas de IgG contra *T. gondii* tanto en los hijos que desarrollarían esquizofrenia durante su desarrollo, principalmente antes de los 18 años, como en las madres con este trastorno, cuyo curso clínico empeoraría.

En el ámbito clínico se encontró que la infección por *T. gondii* en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia estaba asociada con mayor discapacidad cognitiva, mayor estancia

hospitalaria, menor respuesta terapéutica y curso de la enfermedad menos favorable. Dados estos hallazgos, se plantean oportunidades para llenar las brechas de prevención primaria, diagnóstico precoz y tratamiento en esta población, las cuales deberán definirse en futuras investigaciones.

Asimismo, estudios recientes han señalado la asociación entre la infección por este parásito y otras enfermedades mentales, como es el caso de trastorno bipolar en adultos y jóvenes. El sustento de esta asociación es por medio de mecanismos fisiopatológicos similares a los encontrados en la asociación con esquizofrenia y medidos también por las concentraciones de IgG contra *T. gondii* (40-43). Incluso, en el trabajo de Galli et al. (41), los autores refieren una mayor prevalencia de estos anticuerpos en pacientes con trastorno bipolar respecto a los pacientes con esquizofrenia (32,5% vs. 20%, respectivamente). Según esta información, dicha asociación podría no ser exclusiva de la esquizofrenia, sino de los trastornos mentales, por lo que surge otro vacío en el conocimiento, sobre los factores que definen el desenlace.

Esta revisión no incluyó aspectos genéticos; no obstante, los últimos aportes señalan que, aun cuando todavía existen vacíos en el conocimiento, hay indicios de las vías fisiopatológicas por la cual puede producirse. Una aproximación se realizó con el Genome Wide Association Study; pero se requieren más estudios que analicen dicha asociación (41,44). Por otro lado, también sugieren disminuir la atención por la asociación enfocada en genes y dirigirla a las interacciones epigenéticas por cambios ambientales que puedan acelerar el progreso de la enfermedad (45). En esta línea, se ha investigado sobre hallazgos genéticos en pacientes con esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar, y se ha encontrado que los marcadores genéticos en las regiones AMBRA1, ANK3, ARNTL, CDH13, EFHD1, MHC, PLXNA2 y UGT1A1 se encontraban al menos dos muestras no superpuestas de pacientes con ambos diagnósticos (46).

Por otro lado, la interacción de los factores genéticos y del ambiente, o estresores, produce una metilación del ADN principalmente en

los dinucleótidos CpG, que ocurre por la catalización de la ADN metiltransferasa, para formar 5-metilcitosina, lo que bloquearía la unión de factores de transcripción al ADN. Las proteínas de unión a metil-CpG dirigen el silenciamiento de expresiones, al reconocer y unir ADN metilado y reclutar coinhibidores transcripcionales. Estas alteraciones se han descrito desde la etapa intrauterina hasta el final de la vida, pero con un mayor impacto en etapas perinatales (47). Ello lo ha estudiado el Epigenome Wide Association Study, y se han revelado al menos 23 genes que fueron diferencialmente metilados en pacientes con esquizofrenia, como lo son CACNB2 y PRKN (48). Tanto la hipermetilación como la hipometilación del ADN se ha encontrado en pacientes con esquizofrenia. La primera situación se asocia con vías de neurotransmisión, principalmente en receptores serotoninérgicos y en el promotor de la ácido glutámico descarboxilasa 1 (49).

Sumado a esto, se describe la vulnerabilidad de las histonas a modificaciones químicas como metilación y acetilación, que generan cambios en la reparación y transcripción de los genes. Un ejemplo es la acetilación de las histonas H3 en los genes promotores relacionados con esquizofrenia, como GAD78, PPM1E, entre otros, que se asocia con la expresión disminuida de genes asociados con esquizofrenia (47).

Dentro de las limitaciones de esta revisión y las encontradas en otras revisiones que buscan establecer la relación entre *T. gondii* y esquizofrenia, es que estas presentan sesgos de selección. Algunos estudios solo tienen en cuenta artículos en inglés o solo estudios publicados. En el análisis, pudimos encontrar sesgos como que algunos estudios incluidos se basaron en bases de datos poblacionales, por lo que puede haber factores de confusión. Algunos reportes tuvieron diseño, métodos de medición y desenlaces distintos, así como diferentes medidas de asociación para reportar los resultados, por lo que no es posible determinar la temporalidad de la seropositividad. Además, no fueron estratificados por región o utilizaron valores de laboratorio distintos. Por último, no se

puede descartar el sesgo de publicación. Dentro de las limitaciones propias de esta revisión, se destacan la carencia de evidencia para generar conclusiones propias, y limitarse a la descripción de los resultados identificados. No obstante, tiene como fortaleza ser una revisión amplia con el uso de diferentes bases de datos y una estrategia reproducible que le permite al lector profundizar en el tema si así lo desea; así como propone una nueva línea de investigación enfocada en detallar los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se podría dar esta asociación, ya que se encontró menos evidencia de este tema en la literatura. Por último, la asociación estudiada puede estar sesgada por otros factores. Esto, al considerar que hay factores de riesgo para ambas enfermedades, como menores estratos socioeconómicos; sin embargo, con una persistencia y distribución a lo largo de los países y de contextos sociales (12,50).

Conclusiones

Los hallazgos de la literatura parecen apoyar la asociación entre la infección por *T. gondii* con aumento en incidencia y peor curso clínico de la esquizofrenia, dado por mayores complicaciones, peor pronóstico y menor respuesta terapéutica de los pacientes con esquizofrenia. Debido al impacto de la toxoplasmosis y de la esquizofrenia en la salud pública y sus posibles secuelas, esta relación requiere mayores investigaciones que, eventualmente contribuyan a identificar formas novedosas para su enfoque y manejo, así como aprovechar los nuevos adelantos científicos para entender la interacción entre el ambiente, los estresores y los trastornos mentales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecerle a Juan Pablo Botero Rodríguez, BSc, PhD, y a Mauricio

Medina Rico, MD, por su apoyo y colaboración en el proceso de elaboración de este artículo.

Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección social de Colombia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación social de los adultos con esquizofrenia: guía para profesionales de la salud [internet]. Bogotá; 2014. Disponible en: https://www.medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2014/GP_C_29_Esquizofrenia.pdf
2. Murphy S, Irving CB, Adams CE, Driver R. Crisis intervention for people with severe mental illnesses. En: Murphy S, editor. *Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. CD001087.
3. Malone D, Marriott SVL, Newton-Howes G, Simmonds S, Tyrer P. Community mental health teams (CMHTs) for people with severe mental illnesses and disordered personality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3):CD000270. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000270.pub2>
4. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev*. 2000 Mar 1;31(2-3):106-12. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00027-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00027-2)
5. Li Y, Weber NS, Fisher JA, Yolken RH, Cowan DN, Larsen RA, et al. Association between antibodies to multiple infectious and food antigens and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(1-3):36-42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.00>
6. Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, et al. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Aug;11(5):739-43.
7. Hayes LN, Severance EG, Leek JT, Gressitt KL, Rohleder C, Coughlin JM, et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. *Schizophr Bull*. 2014 Sep;40(5):963-72.
8. Park MH, Kwon YJ, Jeong HY, Lee HY, Hwangbo Y, Yoon HJ, et al. Association between Intracellular Infectious Agents and Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012 Aug;10(2):117-23. <https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.2.117>
9. Wang HL, Wang GH, Li QY, Shu C, Jiang MS, Guo Y. Prevalence of Toxoplasma infection in first-episode schizophrenia and comparison between Toxoplasma-seropositive and Toxoplasma-seronegative schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Jul;114(1):40-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00780.x>
10. Holub D, Flegr J, Dragomirecka E, Rodriguez M, Preiss M, Novak T, et al. Differences in onset of disease and severity of psychopathology between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Mar;127(3):227-38. <https://doi.org/10.1111/acps.12031>
11. Bhadra R, Cobb DA, Weiss LM, Khan IA. Psychiatric disorders in toxoplasma seropositive patients--the CD8 connection. *Schizophr Bull*. 2013 May;39(3):485-9.
12. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022;399(10323):473-86.
13. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr

1;25(2):264-96. <https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>

14. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Pelloux H. Relevance of and new developments in serology for toxoplasmosis. *Trends Parasitol.* 2016 Jun 1;32(6):492-506.

15. Ahmadpour E, Daryani A, Sharif M, Sarvi S, Aarabi M, Mizani A, et al. Toxoplasmosis in immunocompromised patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries.* 2014 Dec 15;8(12):1503-10.

16. Henriquez SA, Brett R, Alexander J, Pratt J, Roberts CW. Neuropsychiatric disease and *Toxoplasma gondii* infection. *Neuroimmunomodulation.* 2009;16(2):122-33. <https://doi.org/10.1159/000180267>

17. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013 Feb;43(2):239-57.

18. Brown Jr. JS. Association of increased prenatal estrogen with risk factors for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37(5):946-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp161>

19. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CPJ, Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 2005 Apr;162(4):767-73.

20. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Nov;58(11):1032-7. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1032>

21. Blomström Å, Gardner RM, Dalman C, Yolken RH, Karlsson H. Influence of maternal infections on neonatal acute phase proteins and their interaction in the development of non-affective psychosis. *Transl Psychiatry.* 2015;5:e502-e502.

22. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006 Apr;32(2):200-2. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj052>

23. Notarangelo FM, Wilson EH, Horning KJ, Thomas MAR, Harris TH, Fang Q, et al. Evaluation of kynurenine pathway metabolism in *Toxoplasma gondii*-infected mice: implications for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Jan;152(1):261-7.

24. 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). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0004801>

25. Flegr J. Schizophrenia and *Toxoplasma gondii*: an undervalued association? Vol. 13, Expert review of anti-infective therapy. England; 2015. p. 817-20.

26. Nimgaonkar VL, Yolken RH. Neurotropic infectious agents and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1135-6.

27. Brown AS. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2011;2:63. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00063>

28. Khademvatan S, Saki J, Khajeddin N, Izadi-Mazidi M, Beladi R, Shafiee B, et al. *Toxoplasma gondii* exposure and the risk of schizophrenia. *Jundishapur J Microbiol.* 2014 Nov;7(11):e12776.

29. Omar A, Bakar OC, Adam NE, Osman H, Osman A, Suleiman AH, et al. Seropositivity and serointensity of *Toxoplasma gondii* antibodies

- and DNA among patients with schizophrenia. *Korean J Parasitol.* 2015 Feb;53(1):29-34. <https://doi.org/10.3347/kjp.2015.53.1.29>
30. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Penner JD, et al. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009 Jun;166(6):683-90.
31. Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sorensen TL, Hougaard D, Torrey EF, et al. Toxoplasma gondii as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar;61(5):688-93. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.024>
32. Daryani A, Sharif M, Hosseini SH, Karimi SA, Gholami S. Serological survey of Toxoplasma gondii in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed [internet].* 2010;27(3):476-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399589/>
33. Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN. Anti-Toxoplasma gondii antibodies in patients with schizophrenia--preliminary findings in a Turkish sample. *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):789-91.
34. Yuksel P, Alpay N, Babur C, Bayar R, Saribas S, Karakose AR, et al. The role of latent toxoplasmosis in the aetiopathogenesis of schizophrenia--the risk factor or an indication of a contact with cat? *Folia Parasitol (Praha).* 2010 Jun;57(2):121-8.
35. Nascimento FS, de Rosalmeida Dantas C, Netto MP, Mella LFB, Suzuki LA, Banzato CEM, et al. Prevalence of antibodies to Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):244-5. <https://10.1016/j.schres.2012.08.036>
36. Torrey EF, Yolken RH. Toxoplasma gondii and schizophrenia. *Emerg Infect Dis.* 2003 Nov;9(11):1375-80.
37. Celik T, Kartalci S, Aytas O, Akarsu GA, Gozukara H, Unal S. Association between latent toxoplasmosis and clinical course of schizophrenia - continuous course of the disease is characteristic for Toxoplasma gondii-infected patients. *Folia Parasitol (Praha).* 2015 Jan;62. <https://doi.org/10.14411/fp.2015.015>
38. Hamidinejat H, Ghorbanpoor M, Hosseini H, Alavi SM, Nabavi L, Jalali MHR, et al. Toxoplasma gondii infection in first-episode and inpatient individuals with schizophrenia. *Int J Infect Dis.* 2010 Nov;14(11):e978-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.018>
39. Eshhili A, Thabet S, Jemli A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, et al. Toxoplasma gondii infection in schizophrenia and associated clinical features. *Psychiatry Res.* 2016 Nov;245:327-32.
40. Chen X, Chen B, Hou X, Zheng C, Yang X, Ke J, et al. Association between Toxoplasma gondii infection and psychiatric disorders in Zhejiang, Southeastern China. *Acta Trop.* 2019 Apr 1;192:82-6.
41. Galli L, Del Grande C, Rindi L, Mangia C, Mangano V, Schiavi E, et al. Lack of circulating toxoplasma gondii DNA in seropositive patients with bipolar or schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2019 Mar 1;273:706-11.
42. 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 Jul 1;79:152-8.

43. Karlsson H, Dalman C. Epidemiological Studies of Prenatal and Childhood Infection and Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:35-47. https://doi.org/10.1007/7854_2018_87

44. Wang AW, Avramopoulos D, Lori A, Mulle J, Conneely K, Powers A, et al. Genome-wide association study in two populations to determine genetic variants associated with *Toxoplasma gondii* infection and relationship to schizophrenia risk. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Jun 8;92:133-47.

45. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies. *Psychiatry Res.* 2019 Aug 1;278:146-50.

46. Prata DP, Costa-Neves B, Cosme G, Vassos E. Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2019;114:178-207. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.007>

47. Chen Q, Li D, Jin W, Shi Y, Li Z, Ma P, et al. Research progress on the correlation between epigenetics and schizophrenia. *Front Neurosci.* 2021;15:784. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.688727>

48. Forero DA, González-Giraldo Y. Integrative in silico analysis of genome-wide DNA methylation profiles in schizophrenia. *J M Neurosci.* 2020;70(11):1887-93. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01585-w>

49. Tao R, Davis KN, Li C, Shin JH, Gao Y, Jaffe AE, et al. GAD1 alternative transcripts and DNA methylation in human prefrontal cortex and hippocampus in

brain development, schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2018;23(6):1496-505. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.105>

50. Bigna JJ, Tochie JN, Tounouga DN, Bekolo AO, Ymele NS, Youda EL, et al. Global, regional, and country seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in pregnant women: a systematic review, modelling and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69078-9>

Anexo. Estrategia de búsqueda

- #1: toxoplasma
- #2: *Toxoplasma gondii*
- #3: toxoplasmosis
- #4: #1 OR #2 OR #3
- #5: schizophrenia
- #6: schizophrenic disorders
- #7: #5 OR #6
- #8: #4 AND #7