



**Universidad del  
Rosario**

***Toxoplasma gondii* y esquizofrenia: evidencia inmunológica y clínica de un estudio  
de casos y controles en Colombia**

Autor

**Juan Fernando Cano Romero**

Directores de la Tesis

**Ligia Alejandra de la Torre, Jorge Enrique Gómez Marín**

Título por el que opta

**Doctor en Investigación Clínica**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Doctorado en Investigación Clínica**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá - Colombia**

**2026**

## Tabla de contenido

<b>Portada</b>	1
<b>Tabla de contenido</b>	2
<b><u>Presentación</u></b>	3
<b><u>Introducción</u></b>	5
<b><u>Discusión integradora</u></b>	16
<b><u>Conclusiones</u></b>	24
<b><u>Implicaciones clínicas</u></b>	26
<b><u>Bibliografía</u></b>	28

## Presentación

Este trabajo presenta los resultados de una línea de investigación orientada a explorar la posible relación entre la infección por *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia, integrando enfoques epidemiológicos, inmunológicos y clínicos. La tesis se desarrolló en la modalidad de compendio de publicaciones e incluye cuatro artículos científicos derivados del mismo programa de investigación.

Los estudios abarcan diferentes niveles de análisis: (1) exploración de posibles mecanismos inmunológicos mediante bioinformática, (2) síntesis de la evidencia clínica disponible sobre tratamientos anti-*Toxoplasma* en esquizofrenia, (3) un estudio de casos y controles realizado en población colombiana y (4) un análisis secundario de cognición social en la misma cohorte.

1. Cano JF, Bernal-Valencia MA, Vargas-Acevedo P, Mejía-Salgado G, Sánchez A, Correa-Jiménez O, Múnera M, de-la-Torre A. Molecular Mimicry Between *Toxoplasma gondii* B-Cell Epitopes and Human Antigens Related to Schizophrenia: An In Silico Approach. Int J Mol Sci. 2025 Oct 23;26(21):10321. doi: 10.3390/ijms262110321[1]. (publicado)
2. Cano JF, Galindo-Pita S, Sarmiento AF, Méndez D, Briceño B, Mejía-Salgado G, de-la-Torre A. Efficacy of Anti-*Toxoplasma* Medications in Symptom Severity and Cognition in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: Systematic

Review and Meta-analysis. Braz J Psychiatry. 2025 Sep 14. doi: 10.47626/1516-4446-2025-4185[2]. (publicado)

3. Cano JF, Galindo-Pita S, Méndez D, Vallejo-Silva A, Córdoba R, Mejía-Salgado G, Nessim J, Torres-Morales E, Valencia MC, Gómez-Marín JE, de-la-Torre A. Association between *Toxoplasma gondii* IgG seropositivity and schizophrenia: A case-control study in Colombia. Schizophrenia Research. 2026 Jun 79-87. doi:10.1016/j.schres.2026.03.007[3]. (publicado)
4. Cano JF, González-Díaz JM, Barrero-Contreras JA, Olarte-Armenta AF, de-la-Torre A. Emotional intelligence deficits in schizophrenia: A case-control study in Bogota, Colombia. Revista Colombiana de Psiquiatría [4]. (manuscrito sometido)

## **Introducción**

### **1. La esquizofrenia como trastorno neuropsiquiátrico complejo**

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por alteraciones de la percepción, el pensamiento, la cognición, la emoción y la conducta [5]. Clínicamente se manifiesta mediante síntomas positivos —como alucinaciones y delirios—, síntomas negativos —como el aplanamiento afectivo, la abulia y el retraimiento social— y alteraciones cognitivas que afectan la memoria, la atención y las funciones ejecutivas [6]. Estas manifestaciones se asocian con un deterioro significativo del funcionamiento social, ocupacional y familiar de los pacientes.

A nivel epidemiológico, la esquizofrenia afecta aproximadamente al 0.75 % de la población mundial y constituye una de las principales causas de discapacidad asociada a enfermedad mental [7,8]. A pesar de su relativamente baja prevalencia, su impacto sobre los sistemas de salud y la calidad de vida de los pacientes y sus familias es considerable, debido a su curso crónico, la recurrencia de episodios psicóticos y la necesidad de tratamientos prolongados [9].

La etiología de la esquizofrenia es multifactorial y compleja [9,10]. La evidencia acumulada señala una contribución genética sustancial en la esquizofrenia, con la identificación de múltiples loci genéticos asociados al riesgo de la enfermedad [11,12]. Sin embargo, los factores genéticos por sí solos no explican por completo su aparición, lo que ha llevado a proponer modelos etiológicos que integran factores ambientales,

neurobiológicos y del desarrollo [13–15]. Entre estos factores ambientales se han descrito el estrés prenatal, las complicaciones obstétricas, el consumo de sustancias psicoactivas, la residencia o la migración a entornos urbanos, así como diversas infecciones perinatales o crónicas [15–18].

En las últimas décadas, el estudio de los factores infecciosos ha cobrado particular relevancia entre las hipótesis etiopatogénicas de la esquizofrenia [16,19]. En este contexto, la denominada hipótesis neuroinmunológica plantea que determinadas infecciones podrían desencadenar procesos inflamatorios o inmunológicos capaces de alterar el desarrollo o funcionamiento del sistema nervioso central, contribuyendo así a la aparición de trastornos psiquiátricos [19].

## **2. Infecciones y trastornos psiquiátricos: el papel emergente de la neuroinmunología**

El sistema nervioso central mantiene una estrecha interacción con el sistema inmunológico [19]. Como consecuencia de esta interacción, procesos inflamatorios sistémicos o infecciones persistentes pueden modificar la función neuronal mediante múltiples mecanismos, incluyendo la activación de la microglía, la liberación de citocinas proinflamatorias y la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica [19,20].

Diversos estudios han documentado asociaciones entre infecciones virales, bacterianas o parasitarias y el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos [21,22]. Estas observaciones han llevado al desarrollo de modelos etiopatogénicos que integran

factores infecciosos en un marco más amplio de la interacción entre la genética, la inmunidad y el desarrollo cerebral [19,23].

En este contexto, *T. gondii* ha emergido como uno de los agentes infecciosos más estudiados en relación con la esquizofrenia [24,25]. Este protozooario intracelular posee características biológicas que lo convierten en un candidato plausible para influir en procesos neuropsiquiátricos, incluida su capacidad de infectar el sistema nervioso central y de persistir en él durante largos periodos [26,27].

### **3. *Toxoplasma gondii*: características biológicas y relevancia epidemiológica**

*T. gondii* es un parásito intracelular obligado de distribución mundial [27,28]. Se estima que aproximadamente un tercio de la población global ha estado expuesta al parásito, aunque la prevalencia varía ampliamente entre regiones geográficas dependiendo de factores culturales, climáticos y socioeconómicos [28,29].

El ciclo de vida de *T. gondii* involucra felinos como hospederos definitivos —en los que ocurre la reproducción sexual del parásito— y múltiples hospederos intermediarios, incluidos los humanos [29,30]. La infección humana ocurre generalmente por ingestión de quistes tisulares presentes en carne cruda o poco cocida, por consumo de agua o de alimentos contaminados con ooquistes, o por transmisión congénita [31].

En individuos inmunocompetentes, la infección suele ser asintomática o producir síntomas leves [32]. Sin embargo, el parásito tiene la capacidad de persistir en tejidos,

en particular en el sistema nervioso central, la retina y el músculo, donde forma quistes tisulares que pueden permanecer durante toda la vida del hospedero [33,34].

Esta persistencia ha generado interés en el posible papel del parásito en diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas [24,35]. Estudios experimentales han demostrado que la infección por *T. gondii* puede alterar el comportamiento de los animales infectados, incluyendo cambios en las respuestas de miedo y en la interacción con depredadores, lo que sugiere que el parásito puede influir en circuitos neuronales específicos [36,37].

#### **4. Evidencia epidemiológica de la asociación entre toxoplasmosis y esquizofrenia**

Desde mediados del siglo XX se han publicado numerosos estudios que investigan la posible asociación entre la infección por *T. gondii* y la esquizofrenia [25,38,39]. Muchos de estos estudios han encontrado una mayor prevalencia de anticuerpos IgG contra el parásito en pacientes con esquizofrenia que en controles sanos [25,40].

Metaanálisis realizados en diferentes regiones del mundo han reportado incrementos moderados en el riesgo de esquizofrenia asociados a la seropositividad para *T. gondii*. Sin embargo, los resultados han sido heterogéneos y algunos estudios no han encontrado asociaciones significativas [25,39,41].

Las diferencias metodológicas entre estudios, la variabilidad en los métodos diagnósticos, las características poblacionales y los factores ambientales podrían

explicar parte de estas discrepancias [25,40–42]. Además, la diversidad genética de las cepas del parásito y las diferencias en la respuesta inmunológica del huésped podrían modificar el efecto de la infección sobre el riesgo de enfermedad [43–45].

En América Latina, donde circulan cepas de *T. gondii* con mayor diversidad genética y mayor potencial de virulencia que en Europa o Norteamérica, la evidencia sobre la relación entre la toxoplasmosis y la esquizofrenia es aún limitada [45–47]. Esta situación resalta la importancia de realizar estudios epidemiológicos en contextos regionales específicos.

## **5. Mecanismos biológicos potenciales que vinculan toxoplasmosis y esquizofrenia**

Diversos mecanismos biológicos han sido propuestos para explicar cómo la infección por *T. gondii* podría influir en la fisiopatología de la esquizofrenia [48].

Uno de los mecanismos más estudiados involucra la alteración de los sistemas de neurotransmisión, en particular de la dopamina [49]. Se ha observado que el genoma del parásito contiene genes capaces de influir en la expresión de la tirosina hidroxilasa, una enzima clave en la biosíntesis de dopamina [49,50]. Este hallazgo resulta particularmente relevante, ya que las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica constituyen uno de los modelos neurobiológicos clásicos de la psicosis [14].

Otro mecanismo potencial involucra la activación de procesos neuroinflamatorios. La infección por *T. gondii* puede inducir la producción de citocinas proinflamatorias y activar células inmunológicas dentro del sistema nervioso central, lo que podría alterar la función neuronal y la plasticidad sináptica [48,51,52].

Asimismo, se ha propuesto la participación de la vía metabólica del triptófano-quinurenina, que puede activarse durante procesos inflamatorios crónicos. La activación de la enzima indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) desvía el metabolismo del triptófano hacia la producción de metabolitos neuroactivos, incluyendo ácido quinolínico y ácido quinurénico, capaces de modular la neurotransmisión glutamatérgica y la función de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), mecanismos ampliamente implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia [53,54].

Finalmente, el fenómeno de mimetismo molecular se ha propuesto como un mecanismo adicional. En este contexto, similitudes estructurales entre proteínas del parásito y antígenos humanos podrían inducir respuestas inmunológicas cruzadas que afecten tejidos del sistema nervioso [55]. Este posible mecanismo ha sido explorado mediante enfoques bioinformáticos orientados a identificar similitudes estructurales entre proteínas parasitarias y antígenos humanos.

## **6. Implicaciones terapéuticas y evidencia clínica disponible**

La posible participación de *T. gondii* en la fisiopatología de la esquizofrenia ha llevado a explorar el uso de medicamentos con actividad anti-*Toxoplasma* como tratamiento adyuvante en pacientes con trastornos psicóticos [48,56].

Diversos estudios clínicos han evaluado antibióticos como minociclina, azitromicina o compuestos derivados de artemisinina, que poseen actividad contra el parásito y además, presentan propiedades antiinflamatorias o neuroprotectoras [56–60]. Algunos estudios han reportado mejorías en síntomas negativos o en funciones cognitivas, mientras que otros no han encontrado efectos significativos [56,61]. Estos resultados heterogéneos han generado interés en evaluar de manera sistemática la evidencia disponible sobre el posible efecto de medicamentos con actividad anti-*Toxoplasma* en pacientes con trastornos psicóticos.

## **7. Justificación del programa de investigación**

A pesar del creciente número de estudios sobre la relación entre *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia, persisten importantes vacíos de conocimiento. Entre ellos se encuentran la evidencia limitada en poblaciones latinoamericanas, la falta de integración entre estudios mecanísticos y epidemiológicos, y la escasa caracterización clínica de los pacientes evaluados en este contexto.

El presente programa de investigación se diseñó con el objetivo de abordar estas limitaciones mediante un enfoque multidimensional que integra distintos niveles de análisis. Este enfoque incluye la exploración de mecanismos inmunológicos potenciales, la síntesis sistemática de la evidencia clínica disponible y la realización de estudios epidemiológicos en la población colombiana.

El componente central del programa consistió en un estudio de casos y controles destinado a evaluar la asociación entre la seropositividad para IgG de *T. gondii* y la

esquizofrenia en una muestra de pacientes colombianos. Este estudio incluyó dos grupos de comparación: controles genéticos (familiares biológicos sin diagnóstico de esquizofrenia) y controles ambientales pareados por edad y entorno, lo que permitió explorar con mayor precisión la posible contribución relativa de factores genéticos y ambientales.

Adicionalmente, se realizó un análisis secundario de la cohorte del estudio para explorar las dimensiones cognitivas y socioemocionales en pacientes con esquizofrenia. En particular, se evaluó la inteligencia emocional como aproximación al dominio de cognición social mediante la prueba MSCEIT incluida en la batería MATRICS.

## **8. Estructura de la tesis**

El presente trabajo doctoral se desarrolló en la modalidad de compendio de publicaciones y reúne un conjunto de estudios que abordan la relación entre la infección por *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia desde diferentes niveles de análisis. Aunque cada uno de los artículos incluidos en esta tesis responde a preguntas específicas, todos forman parte de un mismo programa de investigación orientado a comprender la posible interacción entre infecciones, procesos inmunológicos y trastornos psiquiátricos.

El punto de partida conceptual de este programa se basa en la hipótesis de que ciertos factores ambientales, incluidos las infecciones crónicas o adquiridas durante etapas críticas del desarrollo, podrían contribuir a la fisiopatología de la esquizofrenia mediante mecanismos inmunológicos o neurobiológicos. Entre estos factores, la infección por *T.*

*gondii* ha sido ampliamente investigada debido a su neurotropismo, su alta prevalencia global y su capacidad de persistir en el sistema nervioso central.

Sin embargo, la evidencia disponible sobre esta asociación ha sido heterogénea. Mientras algunos estudios epidemiológicos han reportado una mayor prevalencia de anticuerpos contra *T. gondii* en pacientes con esquizofrenia, otros no han encontrado asociaciones significativas. Además, los mecanismos biológicos que podrían explicar esta relación permanecen en gran medida desconocidos.

Frente a estas incertidumbres, el programa de investigación desarrollado en esta tesis se estructuró en torno a una aproximación escalonada que aborda la hipótesis desde cuatro perspectivas complementarias: mecanismos biológicos potenciales, evidencia clínica disponible, análisis epidemiológico en la población colombiana y caracterización cognitiva de la cohorte estudiada.

El primer componente del programa se centró en la exploración de posibles mecanismos inmunológicos que podrían vincular la infección por *T. gondii* con la fisiopatología de la esquizofrenia. Para ello se realizó un análisis *in silico* orientado a identificar similitudes estructurales entre proteínas del parásito y autoantígenos humanos relacionados con la enfermedad. El estudio incluyó el análisis bioinformático de epítomos de células B derivados de proteínas de *T. gondii* y su comparación con proteínas humanas previamente implicadas en la esquizofrenia. Se emplearon herramientas de alineamiento y predicción estructural para identificar similitudes potencialmente inmunogénicas entre proteínas parasitarias y autoantígenos humanos. Este enfoque permitió explorar la hipótesis del mimetismo molecular como posible vía

mediante la cual la infección podría desencadenar respuestas inmunológicas capaces de afectar al sistema nervioso central [1].

El segundo componente del programa consistió en una revisión sistemática con metaanálisis destinada a evaluar la evidencia clínica disponible sobre el uso de medicamentos con actividad anti-*Toxoplasma* en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se incluyeron ensayos clínicos que evaluaron este tipo de intervenciones en dichas poblaciones. Los desenlaces principales incluyeron severidad de síntomas y desempeño cognitivo, realizándose metaanálisis bajo modelos de efectos aleatorios. Este análisis buscó determinar si la modulación farmacológica de la infección o de procesos inflamatorios asociados podría afectar la severidad de los síntomas psicóticos o de funciones cognitivas relevantes para la enfermedad [2].

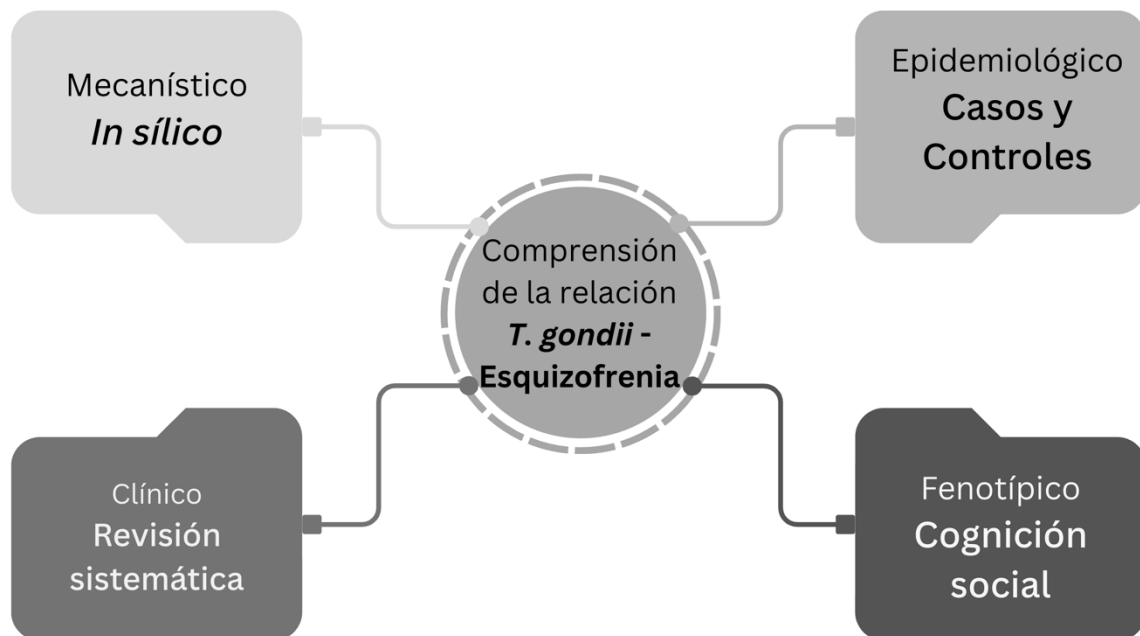
El tercer componente correspondió al estudio epidemiológico central de esta tesis: un estudio de casos y controles diseñado para evaluar la asociación entre seropositividad IgG para *Toxoplasma gondii* y esquizofrenia en una muestra de pacientes colombianos. El estudio incluyó 100 pacientes con esquizofrenia, 97 controles genéticos y 100 controles ambientales, reclutados en Bogotá, Colombia. El tamaño de muestra fue calculado para detectar diferencias esperadas en seroprevalencia IgG anti-*Toxoplasma gondii* entre casos y controles. Se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas, incluyendo síntomas positivos y negativos, funcionamiento global, inteligencia emocional y desempeño cognitivo evaluados mediante la batería MATRICS. Este estudio incorporó dos grupos de comparación —controles genéticos y controles ambientales— con el fin de explorar con mayor precisión la posible contribución relativa de factores genéticos y ambientales en la relación entre infección y enfermedad [3].

Finalmente, el cuarto componente del programa consistió en un análisis secundario derivado de la cohorte principal del estudio de casos y controles, centrado en la evaluación de la inteligencia emocional como aproximación al dominio de cognición social en pacientes con esquizofrenia. Este análisis incluyó una submuestra integrada por 98 pacientes con esquizofrenia y 24 controles ambientales con disponibilidad de evaluación en cognición social. Esta dimensión fue evaluada mediante la prueba MSCEIT incluida en la batería MATRICS, junto con escalas clínicas y funcionales. Aunque este análisis no se orientó directamente a evaluar la relación con la infección por *Toxoplasma gondii*, permitió caracterizar dimensiones cognitivas y socioemocionales relevantes de la cohorte y aportó información complementaria sobre el fenotipo clínico de los pacientes incluidos en la investigación [4].

De esta manera, los cuatro artículos que conforman esta tesis representan etapas sucesivas dentro de un mismo proceso de investigación. El análisis mecanístico inicial explora la plausibilidad biológica de la hipótesis; la revisión sistemática examina la evidencia clínica disponible; el estudio de casos y controles evalúa la asociación epidemiológica en un contexto poblacional específico; y el análisis de cognición social contribuye a la caracterización clínica de la cohorte estudiada.

En conjunto, este enfoque permite integrar diferentes niveles de evidencia para comprender de manera más amplia la posible relación entre *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia, así como identificar áreas de incertidumbre que requieren investigación futura.

**Figura 1. Estructura de la tesis**



## **Discusión integradora**

### **1. Integración general de los hallazgos**

Este programa de investigación abordó la relación entre *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia mediante un enfoque multidimensional que combinó aproximaciones mecánicas, la síntesis de evidencia clínica y el análisis epidemiológico en población colombiana. Este enfoque permitió examinar una pregunta central: hasta qué punto la

infección por *T. gondii* podría contribuir a la fisiopatología o al curso clínico de la esquizofrenia.

Los estudios incluidos en este compendio permiten analizar esta relación a partir de distintos niveles de evidencia, integrando perspectivas inmunológicas, terapéuticas, epidemiológicas y clínicas.

Los resultados obtenidos muestran un panorama complejo. Por una parte, el análisis *in silico* identificó similitudes estructurales entre proteínas del parásito y autoantígenos humanos relacionados con procesos neurobiológicos implicados en la esquizofrenia, lo que sugiere un posible mecanismo inmunológico basado en el mimetismo molecular. Entre las proteínas identificadas se encontraron antígenos relacionados con funciones neuronales, metabólicas y sinápticas previamente implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia [1]. Por otra parte, la revisión sistemática con metaanálisis evidenció que algunos medicamentos con actividad anti-*Toxoplasma* podrían tener efectos modestos sobre la severidad de los síntomas en pacientes con esquizofrenia, aunque con resultados heterogéneos entre los estudios [2].

Sin embargo, el estudio epidemiológico principal de esta investigación —un estudio de casos y controles realizado en población colombiana— no encontró evidencia de una asociación positiva entre la seropositividad para *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia [3]. De hecho, la seroprevalencia fue menor en los pacientes con esquizofrenia que en los controles del estudio.

Adicionalmente, el análisis secundario centrado en la cognición social permitió caracterizar déficits significativos de inteligencia emocional en pacientes con esquizofrenia, en particular en relación con la severidad de los síntomas negativos [4]. Aunque este hallazgo no se relaciona directamente con la infección por *Toxoplasma*, aporta información relevante sobre dimensiones clínicas fundamentales en la enfermedad y contribuye a la caracterización de la cohorte estudiada.

En conjunto, estos resultados reflejan la complejidad de la relación entre infecciones crónicas, procesos inmunológicos y trastornos psiquiátricos, y resaltan la necesidad de interpretar la evidencia disponible en un marco integrador que considere múltiples niveles de análisis.

## **2. Interpretación de los mecanismos inmunológicos propuestos**

Uno de los aportes conceptuales de esta tesis se centra en la exploración de posibles mecanismos inmunológicos que podrían vincular la infección por *Toxoplasma gondii* con la fisiopatología de la esquizofrenia. El análisis *in silico* identificó similitudes estructurales entre proteínas del parásito y diversas proteínas humanas previamente implicadas en procesos neurobiológicos relevantes para la enfermedad. Entre las proteínas humanas identificadas se encontraron moléculas relacionadas con funciones neuronales, metabólicas y sinápticas previamente implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia [1].

El fenómeno de mimetismo molecular ha sido ampliamente descrito en enfermedades autoinmunes, donde las similitudes entre antígenos microbianos y proteínas del

huésped pueden inducir respuestas inmunológicas cruzadas [55]. En el contexto de trastornos neuropsiquiátricos, se ha propuesto que este mecanismo pudiera contribuir a procesos neuroinflamatorios o autoinmunes capaces de alterar la función neuronal [19].

Los resultados obtenidos sugieren que ciertas proteínas del parásito comparten epítomos potencialmente inmunogénicos con proteínas humanas implicadas en funciones neuronales o metabólicas [1]. Si bien estos hallazgos no demuestran por sí mismos la existencia de reactividad cruzada inmunológica, proporcionan evidencia preliminar que respalda la plausibilidad biológica de esta hipótesis.

No obstante, es importante señalar que los resultados de los análisis bioinformáticos requieren validación experimental mediante estudios inmunológicos y celulares que permitan confirmar la existencia de respuestas inmunológicas cruzadas en modelos biológicos o en muestras humanas.

### **3. Evidencia clínica sobre terapias con actividad anti-*Toxoplasma***

La revisión sistemática y el metaanálisis incluido en esta tesis permitieron sintetizar la evidencia clínica disponible sobre el uso de medicamentos con actividad anti-*Toxoplasma* en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Los resultados mostraron que algunos antibióticos, en particular la minociclina, han sido evaluados como tratamientos adyuvantes en ensayos clínicos. En algunos estudios

se observaron mejoras en síntomas negativos o en funciones cognitivas, mientras que otros no encontraron diferencias significativas frente al placebo [2].

El metaanálisis reveló un efecto global modesto en la mejoría de los síntomas, acompañado de una heterogeneidad importante entre los estudios [2]. Esta variabilidad podría explicarse por diferencias en el diseño de los ensayos, el tamaño de las muestras, la duración del tratamiento, las características clínicas de los pacientes y la ausencia de estratificación según la serología de *T. gondii*.

Otro aspecto relevante es que varios de estos medicamentos poseen propiedades antiinflamatorias independientes de su actividad antiparasitaria. Por ejemplo, la minociclina ha sido estudiada en diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos debido a sus efectos moduladores sobre la microglía y la inflamación neuronal [62]. Por lo tanto, los posibles beneficios observados en algunos estudios podrían estar relacionados tanto con efectos antiinflamatorios como con actividad antiparasitaria.

Estos hallazgos resaltan la necesidad de futuros ensayos clínicos que incorporen biomarcadores inmunológicos o serológicos que permitan identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de este tipo de intervenciones.

#### **4. Interpretación del estudio epidemiológico principal**

El estudio de casos y controles realizado en el marco de esta tesis constituye uno de los pocos estudios epidemiológicos que examinan la asociación entre *Toxoplasma gondii* y esquizofrenia en la población colombiana. A diferencia de muchos estudios previos

realizados en Europa, Asia o Norteamérica, los resultados obtenidos no respaldaron la hipótesis de una asociación positiva entre la infección y la enfermedad [3].

De manera notable, la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *T. gondii* fue menor en los pacientes con esquizofrenia que en los controles incluidos en el estudio. Este hallazgo plantea interrogantes importantes sobre la generalización de los resultados reportados en otras regiones del mundo [3].

Una posible explicación de esta discrepancia podría deberse a diferencias en la diversidad genética de las cepas de *T. gondii* presentes en distintas regiones geográficas [45]. En América Latina se ha documentado una mayor diversidad genética del parásito en comparación con Europa o Norteamérica, lo que podría influir en la virulencia de las cepas, en la respuesta inmunológica del huésped y en las manifestaciones clínicas de la infección [46,63].

Otra posible explicación se relaciona con el momento de la exposición a la infección. Algunos modelos etiopatogénicos proponen que la exposición prenatal o durante etapas tempranas del desarrollo podría tener efectos distintos a los de la infección adquirida en la vida adulta [64].

Asimismo, factores socioambientales, conductuales o inmunológicos propios de la población estudiada podrían modificar la relación entre la infección y el riesgo de enfermedad [65–67]. En este sentido, los resultados obtenidos resaltan la importancia de considerar la variabilidad regional en los estudios sobre factores ambientales asociados a la esquizofrenia.

## **5. Cognición social e inteligencia emocional en la cohorte estudiada**

El análisis secundario realizado en la cohorte del estudio permitió explorar la inteligencia emocional como aproximación al dominio de la cognición social en pacientes con esquizofrenia.

Los resultados mostraron déficits significativos en inteligencia emocional en comparación con controles comunitarios, con tamaños de efecto elevados. Además, se observó una asociación entre menores puntajes en inteligencia emocional y mayor severidad de síntomas negativos [4].

Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente que señala que las alteraciones en la cognición social constituyen un componente central de la esquizofrenia y contribuyen de manera significativa al deterioro funcional de los pacientes [68,69].

Si bien este análisis no fue diseñado para evaluar directamente la relación entre la cognición social y la infección por *Toxoplasma gondii*, proporciona información valiosa sobre características clínicas relevantes de la cohorte y abre la posibilidad de futuras investigaciones que exploren interacciones entre factores infecciosos, procesos inmunológicos y dominios cognitivos específicos.

## **6. Fortalezas y limitaciones del programa de investigación**

Entre las principales fortalezas de esta investigación se encuentra el enfoque multidimensional adoptado para abordar la relación entre *Toxoplasma gondii* y la

esquizofrenia. La integración de estudios mecanísticos, revisiones sistemáticas y análisis epidemiológicos permite obtener una visión más completa del problema que no podría lograrse con un único tipo de estudio.

Otra fortaleza importante es el diseño del estudio de casos y controles, que incluyó dos grupos de comparación —controles genéticos y controles ambientales—, lo que permitió explorar diferentes dimensiones del riesgo asociado a la enfermedad.

Asimismo, el uso de baterías neurocognitivas estandarizadas como MATRICS permitió evaluar dimensiones clínicas relevantes de la esquizofrenia, incluida la cognición social.

A pesar de estas fortalezas, esta investigación presenta también algunas limitaciones. El tamaño de la muestra en el estudio de casos y controles podría limitar la capacidad de detectar asociaciones de pequeño tamaño de efecto. Además, el diseño transversal no permite establecer relaciones causales entre la exposición y el inicio de la enfermedad.

Adicionalmente, la naturaleza multifactorial de la esquizofrenia y la elevada prevalencia global de la exposición a *T. gondii* plantean importantes desafíos epidemiológicos y epistemológicos para establecer relaciones causales robustas entre infección y esquizofrenia. La heterogeneidad genética del huésped y del parásito, así como la interacción con múltiples factores ambientales, probablemente contribuyen a la inconsistencia observada entre estudios y poblaciones.

Finalmente, los resultados del análisis *in silico* requieren validación experimental, y los hallazgos de la revisión sistemática se ven condicionados por la calidad metodológica de los estudios incluidos.

## **7. Implicaciones para la investigación futura**

Los resultados obtenidos en esta tesis resaltan la necesidad de continuar investigando la relación entre infecciones crónicas y trastornos psiquiátricos mediante enfoques interdisciplinarios que integren epidemiología, inmunología, genética y neurociencias.

En particular, futuros estudios podrían beneficiarse de diseños longitudinales que permitan evaluar la temporalidad entre la infección y el desarrollo de síntomas psicóticos. Asimismo, la incorporación de técnicas de genotipificación del parásito podría contribuir a esclarecer el papel de diferentes cepas de *Toxoplasma gondii* en la modulación del riesgo de enfermedad.

Finalmente, la identificación de biomarcadores inmunológicos o inflamatorios podría ayudar a definir subgrupos biológicos de pacientes en los que las infecciones crónicas puedan desempeñar un papel más relevante en la fisiopatología del trastorno.

## **Conclusiones**

La presente tesis doctoral exploró la relación entre la infección por *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia mediante un enfoque multidimensional que integró análisis mecanísticos, síntesis de evidencia clínica, investigación epidemiológica y caracterización cognitiva en una cohorte de pacientes colombianos.

En primer lugar, el análisis bioinformático permitió identificar similitudes estructurales entre proteínas de *T. gondii* y autoantígenos humanos previamente asociados a procesos neurobiológicos implicados en la esquizofrenia. Estos hallazgos sugieren que el mimetismo molecular podría constituir un mecanismo biológico plausible que contribuya a la interacción entre infecciones crónicas y procesos inmunológicos relevantes para la enfermedad. No obstante, la naturaleza *in silico* de estos resultados resalta la necesidad de estudios experimentales que permitan validar dichas observaciones en modelos biológicos.

En segundo lugar, la revisión sistemática con metaanálisis evidenció que algunos medicamentos con actividad anti-*Toxoplasma* han sido evaluados como tratamientos adyuvantes en pacientes con esquizofrenia, mostrando efectos modestos y heterogéneos sobre la severidad de los síntomas y la función cognitiva. Estos resultados sugieren que la modulación de procesos inflamatorios o infecciosos podría tener implicaciones terapéuticas en subgrupos específicos de pacientes, aunque la evidencia disponible continúa siendo limitada y requiere confirmación mediante ensayos clínicos de mayor tamaño y mejor diseño metodológico.

El estudio epidemiológico principal de esta tesis, basado en un diseño de casos y controles en población colombiana, no encontró evidencia de una asociación positiva entre la seropositividad para *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia. Este hallazgo contrasta con parte de la literatura internacional y sugiere que factores regionales, como la diversidad genética de las cepas del parásito, las características inmunológicas del huésped o el momento de la exposición a la infección, podrían modificar la relación entre la toxoplasmosis y los trastornos psicóticos.

Adicionalmente, el análisis secundario de la cohorte permitió caracterizar déficits significativos de inteligencia emocional en pacientes con esquizofrenia, en particular en relación con la severidad de los síntomas negativos. Estos resultados refuerzan la relevancia de la cognición social como dimensión central de la enfermedad y resaltan la importancia de incorporar su evaluación sistemática tanto en la investigación clínica como en la práctica psiquiátrica.

En conjunto, los estudios que conforman esta tesis aportan evidencia que contribuye a una comprensión más matizada de la relación entre las infecciones crónicas y los trastornos psiquiátricos. Si bien los resultados no respaldan una asociación epidemiológica directa entre *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia en la población estudiada, sí destacan la complejidad de los mecanismos biológicos y clínicos que podrían vincular procesos infecciosos, inmunológicos y neuropsiquiátricos.

Finalmente, esta investigación subraya la necesidad de continuar desarrollando estudios interdisciplinarios que integren epidemiología, inmunología, genética y neurociencias para comprender mejor los determinantes biológicos y ambientales de la esquizofrenia. En particular, futuros estudios longitudinales, investigaciones sobre la diversidad genética de *T. gondii* y análisis que incorporen biomarcadores inmunológicos podrían contribuir a esclarecer el papel de las infecciones en la fisiopatología de los trastornos psicóticos.

## **Implicaciones clínicas**

Los resultados de esta tesis aportan elementos relevantes para la comprensión de la interacción entre factores infecciosos, procesos inmunológicos y trastornos psiquiátricos. Aunque el estudio epidemiológico realizado no encontró evidencia de una asociación positiva entre la seropositividad para *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia en la población colombiana analizada, los hallazgos obtenidos resaltan la importancia de continuar explorando los procesos neuroinmunológicos en la fisiopatología de los trastornos psicóticos.

Desde una perspectiva clínica, los resultados sugieren que la relación entre infecciones crónicas y esquizofrenia probablemente no puede explicarse mediante un único mecanismo causal simple, sino que debe entenderse dentro de un marco más amplio que considere la interacción entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Esto refuerza la necesidad de abordar la investigación en psiquiatría mediante modelos integradores que incluyan la biología de sistemas y la medicina traslacional.

En el ámbito terapéutico, la evidencia sintetizada en la revisión sistemática sugiere que la modulación de procesos inflamatorios o inmunológicos podría constituir una línea de investigación prometedora para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, en particular en subgrupos de pacientes con perfiles biológicos específicos.

Asimismo, los hallazgos relacionados con la inteligencia emocional y la cognición social resaltan la relevancia de estos dominios para la caracterización clínica de la esquizofrenia y respaldan la incorporación de herramientas estandarizadas para su evaluación en contextos clínicos y de investigación.

## Bibliografía

- [1] Cano JF, Bernal-Valencia MA, Vargas-Acevedo P, Mejía-Salgado G, Sánchez A, Correa-Jiménez O, et al. Molecular Mimicry Between *Toxoplasma gondii* B-Cell Epitopes and Human Antigens Related to Schizophrenia: An In Silico Approach. *Int J Mol Sci* 2025;26:10321. <https://doi.org/10.3390/ijms262110321>.
- [2] Cano JF, Galindo-Pita S, Sarmiento AF, Méndez D, Briceño B, Mejía-Salgado G, et al. Efficacy of Anti-*Toxoplasma* Medications in Symptom Severity and Cognition in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: Systematic Review and Meta-analysis. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2025. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2025-4185>.
- [3] Cano JF, Galindo-Pita S, Méndez D, Vallejo-Silva A, Córdoba R, Mejía-Salgado G, et al. Association between *Toxoplasma gondii* IgG seropositivity and schizophrenia: A case-control study in Colombia. *Schizophr Res* 2026;292:79–87. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2026.03.007>.
- [4] Cano JF, González-Díaz JM, Barrero-Contreras J, Olarte-Armenta AF, de-la-Torre A. Emotional intelligence deficits in schizophrenia: A case-control study in Bogota, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr* 2026:XX–XX.
- [5] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing; 2022. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>.
- [6] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet* 2022;399:473–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X).
- [7] Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>.
- [8] Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017;390:1211–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- [9] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet* 2016;388:86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).
- [10] Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophthasanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>.
- [11] van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, Tsuang MT. Genetics of Schizophrenia, 2016, p. 99–141. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2016.08.001>.
- [12] Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421–7. <https://doi.org/10.1038/nature13595>.

- [13] Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus* 2022. <https://doi.org/10.7759/cureus.23959>.
- [14] Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549–62. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>.
- [15] van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions. *Schizophr Bull* 2008;34:1066–82. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn117>.
- [16] Brown AS, Patterson PH. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. *Schizophr Bull* 2011;37:284–90. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq146>.
- [17] Brown AS. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:200–2. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj052>.
- [18] van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203–12. <https://doi.org/10.1038/nature09563>.
- [19] Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med* 2017;47:2229–37. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000745>.
- [20] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016;16:22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
- [21] 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;43:239–57. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>.
- [22] Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1262:56–66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06638.x>.
- [23] Birnbaum R, Weinberger DR. A Genetics Perspective on the Role of the (Neuro)Immune System in Schizophrenia. *Schizophr Res* 2020;217:105–13. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.005>.
- [24] Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and Schizophrenia. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1375–80. <https://doi.org/10.3201/eid0911.030143>.
- [25] Sutherland 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. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa042>.
- [26] Tedford E, McConkey G. Neurophysiological Changes Induced by Chronic *Toxoplasma gondii* Infection. *Pathogens* 2017;6:19. <https://doi.org/10.3390/pathogens6020019>.

- [27] Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* 2010;26:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.01.009>.
- [28] Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009;39:1385–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>.
- [29] Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet* 2004;363:1965–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X).
- [30] Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* 2009;39:877–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.01.005>.
- [31] Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical Microbiology and Infection* 2002;8:634–40. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x>.
- [32] Hill DE, Chirukandoth S, Dubey JP. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. *Anim Health Res Rev* 2005;6:41–61. <https://doi.org/10.1079/AHR2005100>.
- [33] Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations *Int J Parasitol* 2009;39:895-901. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.004>.
- [34] Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:133–48. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200003>.
- [35] Flegr J. Effects of *Toxoplasma* on Human Behavior. *Schizophr Bull* 2007;33:757–60. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl074>.
- [36] Berdoy M, Webster JP, Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2000;267:1591–4. <https://doi.org/10.1098/rspb.2000.1182>.
- [37] Vyas A, Kim S-K, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104:6442–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608310104>.
- [38] Kozar Z. [Studies on toxoplasmosis in mental diseases]. *Biuletyn Panstwowego Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdansk* *Biulleten' Gosudarstvennogo Instituta Morskoi i Tropicheskoi Meditsiny v Gdan'ske Bulletin of the State Institute of Marine and Tropical Medicine in Gdansk, Pola.* 1953;5:134–7; English transl.
- [39] Oncu-Oner T, Can S. Meta-analysis of the relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Ann Parasitol* 2022;68:103–10. <https://doi.org/10.17420/ap6801.414>.

- [40] Torrey EF, Bartko JJ, Lun Z-R, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2007;33:729–36. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl050>.
- [41] 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. *Psychiatric Research and Clinical Practice* 2022;4:48–60. <https://doi.org/10.1176/appi.prcp.20210041>.
- [42] Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, van Gool T, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:161–79. <https://doi.org/10.1111/acps.12423>.
- [43] 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;33:737–40. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm005>.
- [44] Naranjo-Galvis CA, McLeod R, Gómez-Marín JE, de-la-Torre A, Rocha-Roa C, Cardona N, et al. Genetic Variations in the Purinergic P2X7 Receptor Are Associated with the Immune Response to Ocular Toxoplasmosis in Colombia. *Microorganisms* 2023;11:2508. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102508>.
- [45] Peyron F, Lobry JR, Musset K, Ferrandiz J, Gomez-Marin JE, Petersen E, et al. Serotyping of *Toxoplasma gondii* in chronically infected pregnant women: predominance of type II in Europe and types I and III in Colombia (South America). *Microbes Infect* 2006;8:2333–40. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.03.023>.
- [46] Pena HFJ, Gennari SM, Dubey JP, Su C. Population structure and mouse-virulence of *Toxoplasma gondii* in Brazil. *Int J Parasitol* 2008;38:561–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.09.004>.
- [47] Naranjo-Galvis CA, de-la-Torre A, Mantilla-Muriel LE, Beltrán-Angarita L, Elcoroaristizabal-Martín X, McLeod R, et al. Genetic Polymorphisms in Cytokine Genes in Colombian Patients with Ocular Toxoplasmosis. *Infect Immun* 2018;86. <https://doi.org/10.1128/IAI.00597-17>.
- [48] Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol* 2009;31:706–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01131.x>.
- [49] Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The Neurotropic Parasite *Toxoplasma Gondii* Increases Dopamine Metabolism. *PLoS One* 2011;6:e23866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023866>.
- [50] Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A Unique Dual Activity Amino Acid Hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One* 2009;4:e4801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004801>.

- [51] Severance EG, Yolken RH. Role of Immune and Autoimmune Dysfunction in Schizophrenia, 2016, p. 501–16. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800981-9.00029-8>.
- [52] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663–71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>.
- [53] Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? *Schizophr Bull* 2007;33:652–3. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm030>.
- [54] 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;152:261–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.011>.
- [55] Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:102–11. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8294-7>.
- [56] Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A Double-Blind, Randomized Study of Minocycline for the Treatment of Negative and Cognitive Symptoms in Early-Phase Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:138–49. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04666yel>.
- [57] Dickerson F, Stallings C, Vaughan C, Origoni A, Goga J, Khushalani S, et al. Artemisinin reduces the level of antibodies to gliadin in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;129:196–200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.010>.
- [58] Dickerson FB, Stallings CR, Boronow JJ, Origoni AE, Yolken RH. A double-blind trial of adjunctive azithromycin in individuals with schizophrenia who are seropositive for Toxoplasma gondii. *Schizophr Res* 2009;112:198–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.05.005>.
- [59] Zhang L, Zheng H, Wu R, Zhu F, Kosten TR, Zhang X-Y, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;85:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.04.004>.
- [60] Zhang L, Zheng H, Wu R, Kosten TR, Zhang X-Y, Zhao J. The effect of minocycline on amelioration of cognitive deficits and pro-inflammatory cytokines levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2019;212:92–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.005>.
- [61] Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2012;26:1185–93. <https://doi.org/10.1177/0269881112444941>.

- [62] Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol* 2013;169:337–52. <https://doi.org/10.1111/bph.12139>.
- [63] Galal L, Hamidović A, Dardé ML, Mercier M. Diversity of *Toxoplasma gondii* strains at the global level and its determinants. *Food Waterborne Parasitol* 2019;15:e00052. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00052>.
- [64] Yolken RH, Torrey EF. INFECTIOUS AGENTS AND SCHIZOPHRENIA. In: Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats; Knobler SL, O'Connor S, Lemon SM, et al., editors. *The Infectious Etiology of Chronic Diseases: Defining the Relationship, Enhancing the Research, and Mitigating the Effects: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83686/>.
- [65] Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Schweinfurth L, Savage C, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and Cognitive Functioning in Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Nonpsychiatric Controls. *Journal of Nervous & Mental Disease* 2014;202:589–93. <https://doi.org/10.1097/NMD.000000000000166>.
- [66] Khan A, Su C, German M, Storch GA, Clifford DB, Sibley LD. Genotyping of *Toxoplasma gondii* Strains from Immunocompromised Patients Reveals High Prevalence of Type I Strains. *J Clin Microbiol* 2005;43:5881–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.5881-5887.2005>.
- [67] Velasco-Velásquez S, Celis-Giraldo D, Botero Hincapié A, Alejandro Hincapie Erika D, Sofia Cordero López S, Marulanda Orozco N, et al. Clinical, Socio-economic and Environmental Factors Related with Recurrences in Ocular Toxoplasmosis in Quindío, Colombia. *Ophthalmic Epidemiol* 2021;28:258–64. <https://doi.org/10.1080/09286586.2020.1839509>.
- [68] Nakagami E, Xie B, Hoe M, Brekke JS. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: Testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res* 2008;105:95–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.015>.
- [69] Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>.