



Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación

Centro Rosarista de Salud Mental (CeRSame)

Semillero de investigación

Línea de investigación

Toxoplasmosis y su asociación con esquizofrenia: Descripción fenotípica e inmunológica

Autores:

Juan Fernando Cano Romero

Daniela Méndez López

Sebastian Camilo Galindo Pita

Informe presentado como requisito para optar al título de

Psiquiatra general

Bogotá - Colombia

2024

Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación

Semillero de Investigación en Salud Mental (SOMA)

Semillero de investigación

Semillero de Investigación en Salud Mental (SOMA)

Línea de investigación

Toxoplasmosis y su asociación con esquizofrenia: Descripción fenotípica e inmunológica

Autor:

Daniela Méndez López

Sebastian Camilo Galindo Pita

Investigador a cargo y/o Director del Grupo de investigación

Juan Fernando Cano Romero

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Psiquiatría

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2024

Contenido

1	Introducción	4-5
2	Desarrollo	6
3	Conclusiones	7
4	Productos año 1	8-32
4.1	Cursos, certificados de presentación en eventos académicos	8-9
	Presentación poster: “Asociación entre el consumo de alcohol y trabajo infantil en Colombia: Estudio analítico de corte transversal basado en la Encuesta Nacional de Salud Mental 2015”	
	Estudio analítico de corte transversal, presentado en el LX Congreso Colombiano de Psiquiatría (Bucaramanga) en el año 2022.	
4.2	Protocolo/plan del producto a desarrollar	10-32
4.3	Participación y responsabilidades del residente en la investigación	32
4.4	Participación en seminarios o talleres del grupo de investigación para este año	32
5	Productos año 2	33
5.1.1	Resumen narrativo	33
5.2	Evidencia de presentaciones	33-34
5.3	Avances del producto de ciencia y tecnología a desarrollar	35-6
5.4	Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año	37
6	Productos año 3	38
6.1	Artículos académicos	38
6.1.1	Resumen	38
6.1.2	Introducción	39-40
6.1.3	Métodos	40- 46
6.1.4	Resultados	46-48
6.1.5	Discusión	48-51
6.1.6	Captura de pantalla de primera página del artículo o notificación de aceptación por parte de la revista	51-52
6.2	Avance del producto desarrollado y su participación	52-53
6.3	Monografías, capítulos de libro	53
6.4	Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año	53
6.5	Cursos, certificados de presentación en eventos académicos	53-54
	Referencias	54-62

1 Introducción

El objetivo de este proyecto es caracterizar la asociación entre toxoplasmosis y esquizofrenia en pacientes colombianos. Varios estudios en diferentes países han demostrado una fuerte relación entre anticuerpos para *Toxoplasma* y esquizofrenia, lo que ha llevado a plantear diversas hipótesis y una nueva perspectiva sobre la fisiopatología implicada en el desarrollo de la esquizofrenia, especialmente en el deterioro cognitivo de los individuos con la infección.

Hasta el momento, no se han realizado estudios en Colombia sobre la asociación entre esquizofrenia y toxoplasmosis, y tampoco se ha reportado la respuesta inmune generada por las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de pacientes esquizofrénicos a la infección *ex vivo* por *T. gondii* en otros países, a pesar de la alta prevalencia. Por lo tanto, este proyecto busca abordar esta laguna en la investigación.

Para alcanzar nuestro objetivo, llevaremos a cabo un estudio de casos y controles que incluirá el análisis de factores de riesgo genéticos y sociales, así como el perfil de la evolución de la enfermedad, los síntomas prevalentes y el nivel de compromiso cognitivo y funcional en los pacientes. También se investigará la presencia del factor de virulencia ROP 18 en los parásitos infectantes en nuestra población y su relación con la enfermedad.

En una etapa posterior del proyecto, evaluaremos el perfil de respuesta de citoquinas en muestras de PBMCs de cuatro subgrupos de sujetos tomados de la muestra principal (incluyendo individuos con y sin esquizofrenia, tanto positivos como negativos para toxoplasma). Esto nos permitirá explorar si existen vías de respuesta inmune alteradas cuando existe esquizofrenia y toxoplasmosis.

Con este proyecto, esperamos contribuir al conocimiento científico sobre la relación entre toxoplasmosis y esquizofrenia, así como identificar posibles biomarcadores que puedan facilitar un diagnóstico temprano y un enfoque más preciso en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Además, los resultados obtenidos podrían tener implicaciones

importantes para la salud pública en Colombia y en otros lugares con alta prevalencia de toxoplasmosis.

Durante el estudio se participará en la recolección y evaluación de pacientes aplicando una batería de instrumentos y escalas de evaluación determinadas en el protocolo del estudio. Así mismo se deberá aportar en la tabulación y depuración de datos en la respectiva base de datos. Finalmente se participará del proceso de elaboración del artículo final, así como de la interpretación y discusión de los resultados obtenidos. Adicionalmente a esto, en el curso del proyecto se realizará un artículo de revisión narrativa de la literatura sobre un tema seleccionado en conjunto con el investigador a cargo.

Instrumentos de evaluación aplicados:

- Confirmación diagnóstica DSM 5
- Evaluación Serológico de los individuos por un método ELFA
- Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)
- Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SAPS)
- Escala de Evaluación del Funcionamiento Global (EEAG)
- La Escala del Desempeño Personal y Social (PSP)
- La Batería Cognitiva MATRICS (MCCB)
- Entrevista diagnóstica DIGS

2 Desarrollo

Esta revisión sistemática y metanálisis explora la eficacia de los medicamentos anti-Toxoplasma en el tratamiento de los síntomas de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Dada la creciente evidencia que vincula la infección por *Toxoplasma gondii* con la esquizofrenia, comprender estos resultados podría orientar tratamientos dirigidos a pacientes infectados con *Toxoplasma gondii* y que padecen esquizofrenia.

Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva siguiendo las directrices PRISMA en las bases de datos PubMed, Scopus y Lilacs para identificar estudios que examinaran los efectos de los antibióticos anti-Toxoplasma en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los criterios de inclusión se centraron en estudios primarios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con al menos 10 participantes. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando herramientas adecuadas. Se realizaron metanálisis de las diferencias de medias estandarizadas para comparar los cambios en las puntuaciones de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) desde el inicio hasta después del tratamiento. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando R versión 4.3.1. Se emplearon gráficos en embudo y pruebas de Egger para evaluar posibles sesgos de publicación.

Resultados: De 5,491 estudios iniciales, 19 cumplieron con los criterios de inclusión, incluyendo 13 ECA, cuatro análisis secundarios, un estudio transversal y un estudio de cohorte. La minociclina mostró resultados mixtos: algunos estudios indicaron mejoras significativas en los síntomas negativos y la función cognitiva, mientras que otros no encontraron efectos. Otros antibióticos, como la azitromicina y la artemisinina, generalmente mostraron beneficios limitados, excepto el arteméter en pacientes IgG+ para *T. gondii*. Un metanálisis de los ECA reveló un efecto mínimo de los antibióticos en la mejora de los síntomas (-3.12, IC 95%: -5.82 a -0.41). La minociclina, el antibiótico más estudiado, demostró un efecto modesto (-3.99, IC 95%: -8.15 a 0.18). Los efectos sobre los síntomas negativos fueron más pronunciados en estudios con un mayor tiempo de seguimiento. No se detectó sesgo de publicación.

3 Conclusiones

La minociclina podría tener potencial como tratamiento complementario para la esquizofrenia, especialmente en pacientes con síntomas negativos resistentes. Sin embargo, la heterogeneidad y las limitaciones metodológicas dificultan su interpretación. Son necesarios futuros ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para definir el papel de los antibióticos anti-Toxoplasma en el tratamiento de la esquizofrenia, con un enfoque en subgrupos como aquellos con perfiles inflamatorios específicos o esquizofrenia en etapas tempranas.

Palabras clave:

Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo, *Toxoplasma gondii*, Medicamentos Anti-Toxoplasma, Revisión Sistemática.

4 Productos año 1

4.1 Cursos, certificados de presentación en eventos académicos

Presentación poster: “Asociación entre el consumo de alcohol y trabajo infantil en Colombia: Estudio analítico de corte transversal basado en la Encuesta Nacional de Salud Mental 2015”

Estudio analítico de corte transversal, presentado en el LX Congreso Colombiano de Psiquiatría (Bucaramanga) en el año 2022.



Asociación entre consumo de alcohol y trabajo infantil en Colombia: Estudio analítico de corte transversal basado en la Encuesta Nacional de Salud Mental 2015

Bibiana Briceño, Laura Aldana, Sebastián Galindo, Daniela Méndez, Juan Fernando Cano y Leonardo Briceño
 Semillero de Investigación en Salud Mental - SOMA | Centro Rosarista de Salud Mental - CeRSaM | Grupo de Investigación en Salud Pública | Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - EMCS, Universidad del Rosario.
 Contacto: bibiana.briceño@urosario.edu.co

Introducción:

El trabajo infantil es parte de una problemática marcada en Latinoamérica y aunque ha disminuido aproximadamente un 38%, todavía existen alrededor de 152 millones de niños a nivel mundial que se encuentran en estas condiciones. Lo anterior se asocia a múltiples consecuencias desfavorables a nivel físico y mental de forma directa o indirecta. Su asociación a factores de riesgo psicosocial, sus consecuencias en salud mental y exposición a adicciones, entre otras, llevan a desenlaces desfavorables en la edad adulta.
 En Colombia, cerca de 7 millones de personas entre los 12-65 años son consumidoras de alcohol (el 35% de la población en este rango de edad), 2.4 millones presentan consumos de riesgo o perjudiciales. El objetivo del estudio fue analizar la relación entre trabajo infantil y las diferentes condiciones socioeconómicas, demográficas y riesgos de exposición en la población infantil en Colombia.



Metodología:

Se realizó un estudio analítico de corte transversal con fuente de información secundaria a través de un estudio transversal poblacional denominado Encuesta Nacional de Salud Mental del año 2015 (ENSM 2015), analizando específicamente los datos entre los 12 y 17 años por medio de un análisis bivariado con prueba exacta de Fisher donde se buscó probar la interdependencia entre trastornos de la conducta, uso de sustancias psicoactivas y niños trabajadores. Adicionalmente se realizó un análisis multivariado con el fin de conocer la fuerza de asociación entre las variables de interés, aplicando un modelo de regresión logística utilizando el paquete estadístico R.

Discusión:

El análisis de los datos del presente estudio permitió establecer una asociación directa entre el consumo de alcohol y el trabajo infantil. Esta correlación se ha estudiado en otros lugares de América Latina, como se observó en un estudio de cohorte en población brasileña donde se pudo establecer que aumenta la prevalencia de consumo de alcohol entre mayor cantidad de situaciones adversas y experimentadas en la infancia, además se estableció que el porcentaje de adolescentes con consumo de alcohol es de aproximadamente 25%. Los resultados expuestos concuerdan con datos de prevalencia de trabajo infantil, y se corresponden con otros estudios realizados en Latinoamérica.

La importancia de este análisis de datos yace en la información que aporta y que podría ser orientada para la creación y fomentación de programas en salud pública para disminuir el trabajo infantil por medio de la intervención de los factores de riesgo, mejorando la calidad de vida y oportunidades a futuro de la población.

Resultados:

Se tomaron los datos de población infantil entre los 12 y 17 años de edad, con una muestra de 1.754 en la cual se encontraron 217 individuos en condición de trabajo infantil de acuerdo a la definición de la ILO, para una prevalencia del 12,37% de la población estudiada (gráfico 1). De esta población, 12 individuos (5,5%) trabajaban más de una hora en un negocio familiar sin recibir retribución económica, y 23 individuos (10,59%) trabajaron por al menos dos semanas consecutivas en el último año. La población corresponde a personas presentes en el momento de la realización de la encuesta en los hogares, por lo que es vulnerable a sesgos de memoria. La encuesta fue aplicada desde un formato predeterminado y único para todos los hogares encuestados, eliminando posibles sesgos del evaluador.



Gráfico 1. Prevalencia de trabajo infantil en ENSM 2015

Se evidenció una asociación estadísticamente significativa con la frecuencia de consumo y el trabajo infantil ($p = 0.014$), que el hogar en donde vive la persona tenga un índice de pobreza multidimensional alto ($p = 3.6e-10$) y que la persona no este escolarizada ($p = 0.021$) (tabla 1).

Categoría	ESTIMADO	ERROR ESTANDAR	VALOR Z	P<=90
Consumo de bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses	0.33628	0.29776	1.133	0.2614
Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas	1.22387	0.49862	2.437	0.0140
Problemas emocionales, ansiedad o psicológicos en los últimos 12 meses	-13.18649	2549.58226	-0.007	0.9944
Problemas emocionales, ansiedad o psicológicos en los últimos 12 meses	-14.15246	3936.18029	-0.004	0.9973
Acceso a servicios de salud mental	0.34070	0.57516	0.076	0.9392
Índice de pobreza en hogar rural	-0.90210	0.43120	-2.303	0.0214
Índice de pobreza en hogar urbano	-1.68018	0.22040	-4.271	3.8e-09
Personas no escolarizadas	0.41019	0.27338	2.261	0.0226

Tabla 1. Análisis multivariado de consumo de alcohol en niños trabajadores de la ENSM 2015

Conclusión

El trabajo infantil facilita el consumo de ciertas sustancias, entre ellas la de mayor importancia es el consumo de alcohol, que llevan a la perpetuación del ciclo y facilita el consumo de las demás sustancias. Las políticas en contra del trabajo infantil, asociado a medidas de facilitación de la educación y reorientación de la población podrían ayudar a romper dicho ciclo.

Referencias:

1. Organización Internacional del Trabajo. *Trabajo infantil y trabajo forzoso en el mundo 2014*. Ginebra: OIT; 2014. Disponible en:



4.2 Protocolo/plan del producto a desarrollar

Toxoplasmosis y su asociación con esquizofrenia: descripción fenotípica e inmunológica

Resumen: El objetivo de este proyecto es caracterizar la asociación entre toxoplasmosis y esquizofrenia en pacientes colombianos. Varios estudios en diferentes países han demostrado una fuerte relación entre anticuerpos para *Toxoplasma* y esquizofrenia, lo que ha llevado a plantear diversas hipótesis y una nueva perspectiva sobre la fisiopatología implicada en el desarrollo de la esquizofrenia, especialmente en el deterioro cognitivo de los individuos con la infección.

Hasta el momento, no se han realizado estudios en Colombia sobre la asociación entre esquizofrenia y toxoplasmosis, y tampoco se ha reportado la respuesta inmune generada por las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs por sus siglas en inglés) de pacientes esquizofrénicos a la infección *ex vivo* por *T. gondii* en otros países, a pesar de la alta prevalencia. Por lo tanto, este proyecto busca abordar esta laguna en la investigación.

Para alcanzar nuestro objetivo, llevaremos a cabo un estudio de casos y controles que incluirá el análisis de factores de riesgo genéticos y sociales, así como el perfil de la evolución de la enfermedad, los síntomas prevalentes y el nivel de compromiso cognitivo y funcional en los pacientes. También se investigará la presencia del factor de virulencia ROP18 en los parásitos infectantes en nuestra población y su relación con la enfermedad.

En una etapa posterior del proyecto, evaluaremos el perfil de respuesta de citoquinas en muestras de PBMCs de cuatro subgrupos de sujetos (con esquizofrenia y sin esquizofrenia, tanto positivos como negativos para toxoplasma). Esto nos permitirá explorar si existen vías de respuesta inmune alteradas cuando existe esquizofrenia y toxoplasmosis.

Con este proyecto, esperamos contribuir al conocimiento científico sobre la relación entre toxoplasmosis y esquizofrenia, así como identificar posibles biomarcadores que puedan facilitar un diagnóstico temprano y un enfoque más preciso en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Además, los resultados obtenidos podrían tener implicaciones importantes para la salud pública en Colombia y en otros lugares con alta prevalencia de toxoplasmosis.

Palabras Clave: Esquizofrenia, discapacidad, disfunción cognitiva, *Toxoplasma gondii*, inmunoglobulinas, Colombia, estudio de casos y controles.

Planteamiento del problema y pregunta de investigación:

La toxoplasmosis y la esquizofrenia han sido objeto de estudio durante varias décadas, y diversas hipótesis han surgido sobre la posible relación entre ambas condiciones (14-15,

26). Estudios de cohorte sugieren que la exposición materna a la toxoplasmosis durante el embarazo podría estar relacionada con el desarrollo de esquizofrenia en la descendencia en etapas posteriores de la vida. Asimismo, investigaciones transversales han observado una posible asociación entre la infección crónica por *T. gondii* y la esquizofrenia en individuos con susceptibilidad genética en la respuesta inmune innata (9).

Aunque persisten controversias en estudios con población adulta en cuanto al origen de la esquizofrenia y la primoinfección, los experimentos en modelos murinos han demostrado la presencia del parásito neurotrópico en el tejido cerebral de ratones infectados con cepas tipo I y II, lo que lleva a cambios en los neurotransmisores de dopamina a través de la vía de kinurenina (80).

Por otro lado, se ha observado que el tratamiento para la toxoplasmosis mejora los síntomas psicóticos y el deterioro cognitivo en pacientes esquizofrénicos que son seropositivos para toxoplasma. Además, ciertos medicamentos antipsicóticos de primera generación han mostrado tener efecto anti-toxoplasma, inhibiendo la replicación del parásito (89). Esto respalda la hipótesis de que el tratamiento contra el patógeno podría mejorar los síntomas psicóticos en pacientes seropositivos con esquizofrenia.

A pesar de la alta prevalencia de la infección por *T. gondii* en fuentes de agua, vegetales y carnes para consumo humano (36-38), y de ser una enfermedad de vigilancia epidemiológica estricta en gestantes debido a los riesgos neurológicos que implica para los neonatos y pacientes inmunosuprimidos (35), y considerando los recientes hallazgos sobre toxoplasmosis ocular como una posible afectación en el sistema neurológico de adultos infectados (35), hasta el momento no se han realizado estudios en población colombiana con esquizofrenia.

En vista de esta situación, surge la necesidad de abordar las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la prevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-Toxoplasma gondii en pacientes con esquizofrenia en comparación con controles familiares o ambientales?
2. ¿Existe una relación entre las características clínicas de los pacientes con esquizofrenia y la seropositividad para toxoplasmosis o la presencia del factor de virulencia ROP18?
3. ¿Cuáles citoquinas se encuentran aumentadas después de un estímulo ex vivo por los PBMCs de sangre periférica obtenidos de pacientes con esquizofrenia y toxoplasmosis?

Mediante el abordaje de estas preguntas, se pretende obtener una mejor comprensión de la asociación entre toxoplasmosis y esquizofrenia en la población colombiana, así como identificar posibles factores clínicos y moleculares que puedan estar involucrados en esta relación. Los resultados de este estudio podrían tener importantes implicaciones para la salud pública y el enfoque terapéutico en pacientes con esquizofrenia.

Marco conceptual

La esquizofrenia es un síndrome complejo y heterogéneo que involucra anomalías en el área cognitiva y comportamental, “presenta una serie de síntomas positivos y negativos característicos, un deterioro en el desempeño laboral, social y de relaciones interpersonales y la presencia de signos continuos de la enfermedad durante, por lo menos, seis meses” [46]. Algunas de sus manifestaciones principales son: la alteración en el juicio de realidad, alteraciones sensorceptivas como alucinaciones, ideas delirantes, trastornos cognitivos (memoria ejecutiva, atención) y de las emociones.

Los factores de riesgo identificados para esta enfermedad se dividen en ambientales y genéticos. Incluyen estudios de condiciones maternas perinatales adversas en particular infecciones, factores estresantes a partir de las etapas postnatales, y el efecto de éstos en variables conductuales y neurobiológicas que modelarían el desarrollo de la esquizofrenia [53]. Dentro de los factores ambientales se han identificado infecciones prenatales (rubéola, influenza en el primer trimestre, toxoplasma gondii), carencias nutricionales, complicaciones obstétricas (preeclampsia, hipoxia incompatibilidad RH), periodo estacional en el que se dio el nacimiento (nacer en invierno), lugar de nacimiento especialmente urbano, ser inmigrante y uso de sustancias psicoactivas particularmente cannabis [54]. El hecho de encontrar esta multiplicidad de agentes en estudios realizados da cuenta de la dificultad de controlar factores de confusión [54].

Factores genéticos que incluyen historia familiar en primer y segundo grado, aumento de riesgo a mayor edad paterna, que dan lugar a una contribución mínima de distintos genes que podría configurar el complejo sindromático de la esquizofrenia, siendo este patrón de las enfermedades genéticas no mendelianas. Estudios de asociación genética en esquizofrenia GWAS, muestran cada vez mayores contribuciones de una multiplicidad de genes. Dentro de los principales candidatos se encuentran los genes involucrados en el desarrollo del lóbulo frontal, mielinización, función sináptica y transmisión de glutamato. Compartidos con otros trastornos neuropsiquiátricos. Algunos trastornos genéticos han sido relacionados como el síndrome de delección 22q11.2 también llamado Velo-Cardio-Facial o síndrome de Klinefelter (síndrome de XXY), y se han descrito variantes estructurales como microdelecciones y microduplicaciones. Sin embargo, como el cuadro clínico no está determinado por la secuencia genética (genotipo), sino por los genes que se expresan (epigenética), la interacción entre factores genéticos y ambientales es crucial en el desarrollo de esta patología [54].

A nivel de características estructurales, desde el advenimiento de imágenes con resonancia magnética, tomografía axial se encontró aumento ventricular difuso en pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos que coincidían en características demográficas [55], hallazgo replicado en estudios posteriores, sin embargo se ha encontrado que no es específico de esta patología, identificándose incluso en personas

sanas y al ser difuso, es difícil identificar un sitio específico de lesión [54].

Otros estudios han evaluado disminución de volumen en corteza prefrontal dorsolateral y cíngula anterior en relación con déficit en funciones cognitivas específicas; reducción sutil de sustancia gris y blanca, relacionada con memoria de trabajo y control ejecutivo; y disminución en corteza temporal y corteza parahipocámpica que relacionan con momentos específicos de la evolución natural de la enfermedad, sin embargo, con difícil identificación de si se trata de efectos propios de la enfermedad, peores condiciones de salud, uso prolongado de antipsicóticos o uso de tabaco [54].

El diagnóstico se hace con base en características clínicas, involucra signos continuos durante 6 meses, en ausencia de otros trastornos psiquiátricos que pudieran explicarlo y según criterios DSM 5 [46] ver tabla 1.

El inicio de la enfermedad puede ser agudo subagudo o insidioso, en ocasiones pueden presentarse síntomas prodrómicos o inespecíficos meses hasta años previos al inicio de franca sintomatología psicótica, estos síntomas incluyen la psicosis atenuada. Los síntomas más conocidos y más visibles de la esquizofrenia son los síntomas positivos entre ellos alucinaciones y delirios. Las alucinaciones más comunes son las auditivas que se presentan en ausencia de estímulo externo, aunque pueden existir otro tipo de alteraciones de la percepción con estímulo externo presente; las alucinaciones olfatorias o visuales encienden las alarmas para trastornos orgánicos subyacentes. Los delirios, creencias que se defienden con vehemencia que pueden ser bizarros o no bizarros (posibles en el contexto cultural). Otros síntomas positivos incluyen desorganización formal del pensamiento, síntomas catatónicos, comportamiento desorganizado [45].

Existen otros dominios comprometidos en términos de funcionamiento psicosocial entre ellos se encuentran síntomas negativos caracterizados por disminución en la volición y expresividad emocional y cognitivos. Además existe comúnmente comorbilidad con síntomas afectivos particularmente depresivos al inicio de la enfermedad [54].

Tabla 1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM 5 [46].

- A. Dos o más de los siguientes, cada uno presente por un lapso de por lo menos 1 mes (o menos si se trató con éxito). Por lo menos uno de (1), (2) o (3);
 - a. Delirios
 - b. Alucinaciones
 - c. Lenguaje desorganizado.
 - d. Comportamiento severamente desorganizado o catatónico
 - e. Síntomas negativos
- B. Por un lapso significativo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en una o más áreas, como el trabajo, las relaciones interpersonales, o el autocuidado, está marcadamente por debajo del nivel alcanzado previo al inicio.

- C. Signos continuos del trastorno persistieron por lo menos por 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir por lo menos 1 mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el criterio A. y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales, los signos del trastorno pueden manifestarse únicamente por síntomas negativos o por 2 o más de los síntomas listados en el criterio A presentes de forma atenuada.
- D. Se han descartado trastorno esquizoafectivo y trastorno depresivo o trastorno bipolar con síntomas psicóticos porque 1) no ha ocurrido episodios depresivos o maníacos al mismo tiempo que los síntomas de la fase activa, o 2) si los episodios hubieran ocurrido durante los síntomas de la fase activa, estos deben haber estado presentes por una porción menor del tiempo total de duración de los síntomas de los periodos activos o residuales de la enfermedad.
- E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o una condición médica.
- F. Si hay historia de trastorno del espectro autista o un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia se hace únicamente si hay síntomas importantes por 1 mes.

El diagnóstico es eminentemente clínico, deben ser usados los criterios establecidos en el DSM-5. Existen instrumentos diseñados para medición de ciertos síntomas, entre ellos la escala de evaluación psiquiátrica breve (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS), la escala de Manchester, las escalas de evaluación del síntomas positivo y negativo (Scales for the Assessment of Positive and Negative Symptoms – SAPS & SANS) de Nancy Andreasen y la escala de evaluación de síndrome positivo y negativo (Positive And Negative Syndrome Scale – PANSS) [56].

Cuando se realiza investigación en psiquiatría genética se requiere obtener un grado elevado de precisión diagnóstica, razón por la cual se necesita una fenotipificación y trabajo clínico ajustado, para alcanzar este fin, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos – NIMH, desarrolló la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos – DIGS [57], que fue posteriormente validada para Colombia, la versión en español del DIGS para Colombia mostró ser comprensible y útil en la práctica. Tiene de buena a excelente confiabilidad y puede ser empleada para la investigación de genética de los trastornos psiquiátricos en Colombia [58].

Para la evaluación de la severidad de la enfermedad también se tienen en cuenta otro tipo de indicadores como: la evaluación del funcionamiento del individuo para el cual se emplean diversos instrumentos como la escala de evaluación del funcionamiento global - GAF, y la escala de evaluación del desempeño personal y social [59], y la evaluación del desempeño cognitivo que puede realizarse a través de la escala Montreal Cognitive Assessment -MOCA, y la batería consenso para medición e investigación para mejorar la cognición en esquizofrenia - MATRICS [60].

La edad de inicio de esquizofrenia ocurre típicamente en la adolescencia tardía o adultez temprana, junto con manifestaciones clínicas que involucran síntomas de distintas clases que pueden coexistir denominados como síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos. La explicación más difundida hasta la actualidad en la fisiopatología de la esquizofrenia ha sido la teoría dopaminérgica basada en dos hechos fundamentales el primero se refiere a la posibilidad de que agonistas dopaminérgicos produzcan síntomas psicóticos y al descubrimiento del poder antipsicótico de las fenotiazinas agonistas D2 en el sistema mesolímbico [54]. Técnicas funcionales han evidenciado aumento de liberación presináptica dopaminérgica e incluso ha sido relacionada directamente a peor pronóstico [61]. Sin embargo, esta teoría podría únicamente dar cuenta de síntomas psicóticos de la enfermedad sin llegar a explicar la complejidad del síndrome, especialmente síntomas nucleares como los síntomas negativos y cognitivos en los que los antipsicóticos han sido de poca utilidad.

La teoría glutamatérgica se ha postulado como una hipofunción del sistema, apoyada en síntomas psicóticos evidenciados con uso de ketamina y fenilciclina (antagonistas glutamatérgicos). Esta teoría informa que en la esquizofrenia existe una disfunción de células para-albúmina positivas en corteza cerebral e hipocampo, las cuales son sensibles a alteraciones del receptor tipo NMDA. Se encargan de actividad células piramidales, en esquizofrenia hay un número anormal y disminución de espinas dendríticas en células piramidales [53].

Se ha investigado especialmente la presencia de varios agentes neurotrópicos infecciosos que pueden influir en el desarrollo de la esquizofrenia en etapas prenatales o neonatales, tales son, el virus Coxsackie, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes Simple, Influenza, Polio, al igual que infecciones genitales.

Estudios recientes han corroborado la hipótesis que la infección por el *Toxoplasma gondii*, la cual es persistente y afecta al 30% de la población mundial, representa un candidato principal en la contribución al riesgo de la esquizofrenia, pudiéndose considerar como un posible elemento dentro los eventos que llevan a la aparición de la enfermedad. Este parásito intracelular, neurotrópico, puede afectar el sistema nervioso central y se asocia con la ocurrencia de síntomas neuropsiquiátricos.

La prevalencia se extiende y varía entre diferentes países desde un 10% a un 80% [12]. La mayor prevalencia se encuentra en el continente suramericano y en área tropical de países africanos. La infección en humanos ocurre a través de tres vías principalmente corresponden a la vía congénita; por la ingestión de carne cruda o poco cocida que contiene quistes, la ingestión de agua o vegetales contaminados con ooquiste esporulados de las heces de gatos infectados; o actividades de horticultura que podría estar contaminado con ooquistes. La severidad de la infección depende del genotipo de la cepa y de las características inmunológicas del huésped. Si la infección ocurre por vía congénita los desenlaces asociados pueden ser muy variados y están asociados al periodo gestacional, siendo más severos mientras más temprano ocurra: Durante el primer trimestre se asocia con hidrocefalia, microcefalia, sordera, retraso psicomotor y abortos; en el segundo

trimestre alteraciones menos severas como esplenomegalia, calcificaciones cerebrales, epilepsia, neumonitis, anemia, trombocitopenia y retino-coroiditis; en el tercer trimestre, la mayor parte de los neonatos (80%) serán asintomáticos, sin embargo, se ha identificado retino-coroiditis, déficits neurológicos en la infancia y adolescencia, así como incremento en trastornos neuropsiquiátricos como esquizofrenia, y trastorno del espectro autista [27].

Existen tres etapas durante la infección en el ciclo vital del parásito: taquizoitos, los cuales facilita la infección aguda; bradizoitos, los cuales mantienen la infección crónica y por último esporozoitos que son diseminados en el ambiente como ooquistes, aun a pesar de que la infección activa una respuesta innata y adaptativa del sistema inmune para controlar la infección del parásito, éste no se erradica por completo. En consecuencia, en el huésped se mantiene la infección latente en forma de quistes que se forman en tejidos con características tales como células altamente diferenciadas y de larga vida es el caso de las neuronas y las células musculares, así asegurando una infección prolongada. El tropismo del *T. gondii* por las células cerebrales en los humanos, sugiere el desarrollo de trastornos mentales tales como autismo, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno afectivo bipolar, déficit de atención con hiperactividad y esquizofrenia, cambios en el control de impulsos, y tendencias suicidas [27].

Es importante anotar que el *T. gondii* tiene diferentes estructuras de subpoblaciones de acuerdo con la región geográfica y que se forman según la intensidad con la cual ocurre la recombinación sexual, los cambios poblacionales y los factores biogeográficos y de esta manera se encuentra que la mayoría de cepas aisladas en Norte América y Europa se encuentran entre uno de tres linajes clonados nombrados como tipo I, II y III (algunos estudios sugieren un cuarto linaje comúnmente encontrado en vida salvaje de Norte América) mientras que en Sudamérica, estas tres cepas son aisladas con poca frecuencia y en cambio se encuentran cepas de alta diversidad genética. Un estudio sobre la diversidad genética del *T. gondii* en 950 cepas recolectadas mundialmente describió la existencia de 15 halogrupos que definieron 6 clados importantes. Estos halogrupos contienen 3 linajes de clones que se encuentran en el Norte de América y Europa, así como varios genotipos atípicos encontrados en Sur América y nuevos linajes de clones. En conclusión en el hemisferio norte se encuentra una población parasitaria de tipo clonal mientras que en Suramérica se encuentra una población altamente diversa. Datos recientes muestran un nivel de patogenicidad y transmisibilidad diferente por parte de estos genotipos atípicos [62]. Las cepas virulentas poseen factores de virulencia que son proteínas quinasas producidas por roptrias, por lo cual se llaman proteínas ROP y la presencia de alelos virulentos en las de tipo I son las responsables de la mortalidad en ratón. Las cepas atípicas de Suramérica, sin ser clonales, poseen estos alelos de virulencia de manera más frecuente que las de los linajes clonales de otros continentes [63,92].

Hasta el momento, sólo han sido descritos estudios en modelo murino acerca de la relación del neurotransportador de glutamato y de la señalización GABAérgica en el resultado de

varios síntomas neurológicos de la infección. Uno de los síntomas más frecuentemente reportados en la infección aguda está referido a las convulsiones. En ellas, toxoplasma modula la señalización GABAérgica en los monocitos. De acuerdo con estos autores, GABA es usado como el recurso de carbón para el parásito. GABA es el mayor neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. En infección crónica la neurotransmisión de GABA en áreas específicas de hipocampo y tálamo han sido evidenciadas por medio de electromiografía y electroencefalografía [64]. Otros autores han encontrado en el análisis transcripcional de líneas celulares neuronales infectadas (neuroepitelioma), la alteración de un número de genes asociados con diferentes funciones neurológicas a los que se agregan variaciones entre las cepas de *T. gondii* [65]. Estas alteraciones incluyen la expresión anormal de neurotransmisores (dopamina, glutamato y serotonina) y neuropéptidos los cuales han demostrado ser variables acorde con las diferentes cepas [66].

Se ha identificado que la presencia de *T. gondii* intracelular in vitro, induce motilidad de la microglía, no de astrocitos. Este mecanismo de activación migratoria se encuentra en conexión con la presencia de *T. gondii* intracelular. En condiciones de inflamación ha sido descrita la elevada migración celular ameboidea microglial. En esta descripción, se agrega la señalización GABAérgica implicada en la hipermotilidad inducida por *Toxoplasma* a la microglía primaria. En humanos, la microglía ha sido previamente reportada en la expresión de GABA-Transaminasa y 3 GABA-A R subunidades ($\alpha 1$, $\alpha 3$, and $\beta 1$), indicando una función GABAceptiva. Adicionalmente en este estudio, se reporta que la transcripción de la microglía expresa síntesis GABA y degradación de enzimas, GABA transportadores y GABA-A R subunidades, todo lo que se considera un sistema GABAérgico involucrado con impacto en la fisiología normal del cerebro y alteración de la conducta [67], en ese cambio estructural se habla de cambio en la forma, de redondeada a elongada y en la estructura de podosoma que pasa de presente a ausente, formas observadas en la encefalitis por *Toxoplasma*. Estos hallazgos acerca de la asociación entre la infección crónica por *T. gondii* en el cerebro induce una interrupción significativa de los neurotransmisores, apoya la teoría de que una infección podría desencadenar una enfermedad neurológica o psiquiátrica en aquellos individuos que presenten la predisposición genética [68]. Otra teoría habla de la participación de la acetilcolina, particularmente subunidad alfa 7 del receptor nicotínico. Se han propuesto que las acciones en receptores intracerebrales de nicotina podrían mejorar el déficit cognitivo y los síntomas negativos.

La subunidad alfa 7 tiene afinidad reducida por el receptor nicotínico, involucrado en la audición normal en pacientes con esquizofrenia se ha visto disminución de la expresión proteica normal en especial en el hipocampo, sustancia reticular y tálamo, relacionada con hipersensibilidad a estímulos sensoriales. Esta hipótesis indica que existen autoanticuerpos contra este receptor particular ubicado en el cromosoma 5. Adicionalmente relacionan el ya conocido consumo elevado de nicotina en pacientes con esquizofrenia probablemente como una automedicación, en adición la nicotina parece tener efectos en la atención y otros

dominios cognitivos que están afectados en estos pacientes.

Recientemente se han publicado los primeros trabajos en tratamientos agonistas nicotínicos [33]. Hipótesis complementarias involucran la afectación por factores ambientales en vías moleculares encargadas del mantenimiento de la función sináptica normal, en la medida en que estas se están desarrollando. Se define igualmente que los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo contribuye a disfunción de cascadas de señalización asociadas a conectividad sináptica [53].

El haloperidol ha mostrado su eficacia para inhibir la replicación de *T. gondii*, incluso en comparación con el trimetoprim, que es el tratamiento estándar para toxoplasmosis [70]. Un estudio evidenció disminución significativa en los resultados de la PANSS y la Escala de Impresión Clínica Global, con la adición de artemisina a un antipsicótico atípico [71].

Tal como la rubéola, el *T. gondii* lleva a un daño importante del sistema nervioso central. Usando bioensayos de niveles séricos maternos de un estudio de cohorte de nacimientos en el norte de California así como para influenza, se demostró que niveles elevados de anticuerpos IgG *Toxoplasma* se asocia a un riesgo 2 veces mayor para esquizofrenia. Con respecto a los mediadores proinflamatorios tales como citoquinas median la respuesta ante los procesos infecciosos, esto podría explicar la asociación con la esquizofrenia, pues los niveles encontrados en el estudio de cohorte del norte de California demuestra cerca del doble de niveles de IL 8 en el segundo trimestre de gestación en los sujetos que luego desarrollaron esquizofrenia comparado con los controles. Se pudo replicar resultados en una muestra más pequeña de sujetos relacionando niveles maternos de TNF-alfa con el desarrollo de trastornos psicóticos [72].

Las citoquinas y sus consecuentes receptores son constitutivamente expresadas por todas las células cerebrales las cuales pueden ser infiltradas desde la periferia y autorregularse. En el cerebro, el hipocampo es de vital importancia para el aprendizaje y la memoria especialmente en los procesos de plasticidad sináptica y neurogénesis, bajos niveles en la secreción de IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-4 y el factor de necrosis tumoral alfa juegan un rol importante en el desarrollo de las funciones esenciales del cerebro. La IL-1 β en particular juega un rol particular en el control de la transmisión neuronal, promoviendo el ácido gama amino butírico (GABA) un receptor que media la inhibición, inhibiendo la plasticidad sináptica. Las citoquinas anti inflamatorias IL-4 y IL-10 son las encargadas de inhibir los efectos de IL-1 β . El TNF alfa también puede regular la homeostasis en el sistema nervioso central por medio de la regulación del glutamato y los receptores GABA.

Objetivo general

Analizar en población colombiana con esquizofrenia el antecedente de toxoplasmosis y la relación con la presencia del factor de virulencia ROP18 en los parásitos infectantes.

Analizar en un submuestra de pacientes con esquizofrenia la respuesta de citoquinas luego de estimulación de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) ex vivo.

Objetivos Específicos

1. Establecer si existe o no la asociación entre esquizofrenia y *T. Gondii* en pacientes colombianos mediante la determinación de anticuerpos IgG e IgM anti- *Toxoplasma gondii* en los casos de esquizofrenia y en los controles.
2. Explorar si existe relación entre las características clínicas, la seropositividad para toxoplasmosis o el factor de virulencia ROP18 del parásito, en pacientes con esquizofrenia.
3. Describir el perfil de citoquinas efectoras y reguladoras (IFN- γ , IL-12, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-TGF- β , e IL-17) en PBMCs de sujetos con esquizofrenia y sin esquizofrenia, positivos para IgG *T. Gondii*, versus negativos para IgG, luego de ser estimulados con *T. Gondii* cepa RH ex vivo.
4. Evaluar si existen diferencias entre la respuesta de citoquinas en PBMCs de individuos con esquizofrenia y sin esquizofrenia, positivos para IgG *T. Gondii*, versus negativos para IgG.

Metodología:

Tipo de estudio y diseño general

Se realizará un estudio con dos fases, la primera de las cuales corresponde a la tesis doctoral y la segunda se proyecta como una continuación del mismo.

La primera fase (T1) corresponde a un estudio de casos y controles, con dos grupos control con emparejamiento, en el cual se realizará la descripción y caracterización de la toxoplasmosis en población colombiana con esquizofrenia para buscar confirmar la asociación.

Los casos corresponden a sujetos con diagnóstico de esquizofrenia atendidos en centros hospitalarios de la ciudad de Bogotá. El grupo control 1 corresponde a quienes presentan relación de consanguinidad con el paciente de esquizofrenia y el grupo control 2, a individuos pertenecientes al mismo grupo social del paciente con esquizofrenia.

En los casos se realizará la comparación del desempeño cognitivo y global de la enfermedad en sujetos con y sin infección para toxoplasmosis con el fin de establecer si la infección corresponde a un factor de riesgo en la población colombiana.

Adicionalmente se realizará estudio de PCR en pacientes positivos para la infección, con el fin de establecer la presencia del factor de virulencia ROP18 clasificado como virulento o avirulento comparado con la presencia o no de esquizofrenia y según la forma de presentación dentro del grupo de pacientes con esquizofrenia e infectados por *Toxoplasma*.

Selección de casos y controles

Se seleccionarán los sujetos de acuerdo con la siguiente metodología:

1. Se tomarán como casos, pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, según los criterios del DSM-5, confirmado a través de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos – DIGS, que asisten a la Clínica de Nuestra señora de la Paz, o al Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso – Grupo CISNE, en la ciudad de Bogotá.
2. Se tendrán como controles sujetos sin esquizofrenia, dos tipos subgrupos:
3. Uno con factor de riesgo genético: un miembro de la familia de cada caso que no cumpla criterios diagnósticos de esquizofrenia.
4. Uno con factor de riesgo social: un individuo del mismo entorno de cada caso, sin tener ningún grado de consanguinidad pareado por edad.

Cálculo del tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de la muestra a través de stat-calc (epiinfo v5.5.3) con base en la información descrita en la literatura de la prevalencia de infección por *Toxoplasma* encontrado en individuos con esquizofrenia y trastornos psicóticos, estimado en 0.47, mientras que dicho riesgo en población control es de 0.27 (44), un error tipo I fijado en 0.05, un error tipo II establecido en 0.8, con una proporción de un control por cada caso en dos grupos a través de la fórmula de Freeman que tiene en cuenta número de variables independientes (requiriendo 10 sujetos por cada variable), para el presente protocolo se tendrá en cuenta: Tiempo de diagnóstico, número de episodios de descompensación de síntomas, antecedente de toxoplasmosis, factor de virulencia ROP18 del parásito infectante, predominio de síntomas positivos o negativos de acuerdo a escalas de severidad, evaluación de la funcionalidad por escalas EEAG y PSP, y perfil cognitivo del paciente evaluado por batería MCCB, por lo que se establece el tamaño de muestra en 70 casos y 70 controles por grupo.

Para la fase T1 los sujetos requieren una valoración que incluye toma de muestra de laboratorio para serología (IgG e IgM) y análisis del factor de virulencia ROP18 en los casos positivos, la aplicación de baterías diagnósticas y de severidad que son de larga duración, lo que puede asociarse con pérdida del sujeto o retiro del consentimiento, se incrementa el tamaño de muestra final a 100 casos y 100 controles por grupo, y si la muestra final es mayor a la muestra esperada se ajustará el valor del poder del estudio.

Población y muestra

Muestra: Se seleccionarán 100 casos correspondientes a sujetos con diagnóstico de esquizofrenia atendidos en una IPS de salud mental especializada en la ciudad de Bogotá

D.E. y 200 controles, correspondientes a individuos sin patología mental subdivididos en dos grupos de acuerdo a la presencia de riesgo. El grupo control 1 corresponde a los familiares de los casos con el fin de establecer factores genéticos de comparación en la respuesta inmune y mental y el grupo control 2, corresponde a individuos residentes en las mismas zonas geográficas de los casos con el fin de establecer la misma exposición a factores medioambientales (agua, alimentos, servicios de salud, nivel socio cultural) de comparación de respuesta inmune y mental.

Criterios de admisión para los casos:

Criterios de inclusión

1. Paciente de 18 a 55 años, inclusive.
2. Criterios de esquizofrenia de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM 5, confirmado por entrevista DIGS.
3. Contar con al menos una persona a cargo del paciente que pueda suministrar información acerca del paciente.
4. Aceptar participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de trastorno del desarrollo intelectual moderado o severo.
2. Diagnóstico de condición neurológica u orgánica que modifique la expresión de la enfermedad (incluyendo infección por VIH).
3. Pacientes que no cumplan con el protocolo.

Criterios de admisión para los controles 1 familiares:

Criterios de inclusión

1. Tener relación de consanguinidad hasta en máximo un tercer grado con el paciente caso.
2. No es necesario que el familiar viva en el mismo lugar que el caso índice.
3. Aceptar participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Antecedente o diagnóstico de esquizofrenia, confirmado a través de módulo de psicosis de entrevista SCID (Entrevista Clínica Estructurada para trastornos del Eje I) y evaluación clínica psiquiátrica.
2. Diagnóstico de otras enfermedades mentales (excepto abuso de nicotina/alcohol), o discapacidad intelectual.
3. Todo individuo que no cumpla con el protocolo.

Criterios de admisión para los controles 2 ambientales:

Criterios de inclusión

1. Vivir en el mismo barrio del paciente caso.
2. Tener una edad similar al caso índice (+/- 5 años).
3. Aceptar participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Antecedente o diagnóstico de esquizofrenia, confirmado a través de módulo de psicosis de entrevista SCID (Entrevista Clínica Estructurada para trastornos del Eje I) y evaluación clínica psiquiátrica.
2. Diagnóstico de otras enfermedades mentales (excepto abuso de nicotina/alcohol), o discapacidad intelectual.
3. Tener relación de consanguinidad con el paciente caso.
4. Antecedentes familiares de esquizofrenia.
5. Todo individuo que no cumpla con el protocolo.

Los controles en quienes se encuentre el diagnóstico de esquizofrenia serán remitidos a valoración por psiquiatría a su respectivo centro de salud y recibir un tratamiento pertinente.

Proceso de reclutamiento de los participantes

Semanalmente se evaluará la base de datos de pacientes atendidos en las instituciones participantes en el protocolo para filtrar casos que sean potenciales candidatos para participar en el protocolo, se realizará contacto telefónico con el familiar para evaluar la posibilidad de asistir a la institución en compañía del posible sujeto control ambiental. En caso de que el familiar esté de acuerdo con la participación, se les pedirá a los médicos tratantes de los pacientes la realización de la evaluación de la capacidad de comprensión del sujeto para poder participar del proceso de consentimiento informado.

A cada sujeto se les dará un incentivo por participación correspondiente a un bono para cubrir gastos de transporte y alimentación.

Recepción de la muestra

Los datos personales de los individuos participantes estarán almacenados en una base de datos en la nube de acceso restringido, estos no serán ni divulgados ni de dominio público. A cada participante se le explicará el proyecto, sus objetivos, procedimientos y se le

presentará el consentimiento informado el cual será firmado de manera voluntaria para acceder a la toma de muestra y uso de información para lo planteado en el proyecto de investigación (Anexo 1).

Las muestras de sangre las recolectará personal capacitado y únicamente para los fines del estudio. Se tomará un total de 5 mL de sangre de cada participante en tubo tapa amarilla (Vacutainer ®) para el diagnóstico serológico de toxoplasmosis y en aquellos con resultado positivo para IgG se realizará el estudio de PCR para el factor de virulencia ROP18.

Identificación del sujeto: es importante asegurar el registro correcto de datos del paciente, las condiciones de transporte y conservación de las muestras, para ello en el laboratorio se tendrá en cuenta: Formato control envío muestras de laboratorio, Datos de recolección de muestras y resultados de laboratorio clínico y el Formato para registro de toma de muestras y pruebas realizadas. Estos formatos protegen la confidencialidad de los datos y la identidad del paciente, de acuerdo con lo establecido en buenas prácticas clínicas

Las muestras para envío congelado se mantienen a temperatura aproximada de -20 (+/- 5) grados centígrados. Sin embargo, las normas estándares comentan de mantener este tipo de muestras por debajo de los -18 grados centígrados; es importante considerar las variaciones o fluctuaciones que pueden presentarse y los rangos son adaptados de acuerdo con lo establecido por cada laboratorio patrocinador. El registro se realiza en el Formato de Registro Temperatura Laboratorio Clínico y Toma De Muestras.

El embalaje constará de tres componentes:

1. El contenedor o recipiente primario: donde se encuentra la muestra.
2. El contenedor secundario, el cual debe ser hermético, libre de perforaciones, que proteja contra golpes al contenedor primario y tapa roscas.
3. El envase terciario que va a transportar la muestra.

El procedimiento es el siguiente:

1. La muestra se envuelve en papel absorbente con el objetivo que, si se derrama evite contagios.
2. Se ingresa la muestra en el contenedor secundario, se tapa y una vez cerrada se marca con el contenido.
3. Se coloca el recipiente secundario en una nevera de poliestireno expandido “icopor”, se deben colocar pilas o geles congelados.
4. Se coloca la caja de poliestireno expandido en el recipiente terciario o exterior y en sus alrededores se sella con cinta, evitando que se abra mientras es transportado.
5. Posteriormente, debe ser embalado de acuerdo con las recomendaciones de la IATA.
6. Se debe notificar al laboratorio el envío de la muestra con la identificación de la empresa transportadora y número de guía de transporte.

Documentación requerida: Las muestras deben ir acompañadas de un conjunto mínimo de datos para interpretar los resultados. Los datos más importantes son: Código del sujeto y fecha de toma de las muestras.

Las muestras serán enviadas de manera periódica al laboratorio de clínico del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Quindío en Armenia, donde serán procesadas, y los resultados serán incluidos directamente sobre el archivo en la nube, con acceso dado al coordinador de investigación en Armenia, restringido sólo al área de codificación del sujeto y resultados de laboratorio para preservar la confidencialidad.

El manejo, disposición y tratamiento final de los residuos generados en el servicio se encuentran contemplados dentro del Manual de residuos hospitalarios y similares del laboratorio de Clínico del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Quindío.

Confirmación diagnóstica de Esquizofrenia

Con el objetivo de confirmar la presencia de esquizofrenia en los casos se aplicará la entrevista diagnóstica para estudios genéticos DIGS. Este instrumento ha sido previamente validado y adaptado para la población colombiana (58). En los controles el diagnóstico de patología neuropsiquiátrica se realizará a través de la revisión de la presencia de síntomas psicóticos por medio de la aplicación del módulo de psicosis de la Entrevista Clínica Estructurada para trastornos del DSM-5, versión de investigación (SCID-5-RV). La realización de las entrevistas diagnósticas estará a cargo del investigador psiquiatra Dr. Juan Fernando Cano del Grupo CeRSaMe de la Universidad del Rosario.

Diagnóstico serológico y correlación con las formas clínicas de esquizofrenia

Se determinará el estado serológico de los individuos por un método ELFA comercial con el kit VIDAS TOXO IgG II (Ref. 30210) y TOXO IgM (BioMérieux- Ref. 30202). Para el análisis de asociación entre anticuerpos y formas clínicas de esquizofrenia, se realizará evaluación en los casos del patrón de la enfermedad a través de características clínicas e instrumentos de evaluación de la siguiente manera

Se realizará la evaluación de la evolución de la enfermedad por medio del análisis de la historia clínica de cada paciente a través de diferentes indicadores descritos en la literatura tales como: i) Tiempo de inicio de los síntomas, ii) tiempo desde el diagnóstico, iii) conducta suicida, iv) número de hospitalizaciones previas, v) tratamientos farmacológicos, vi) tratamientos no farmacológicos y vii) adherencia al tratamiento.

Se evaluarán las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia a través de los siguientes instrumentos:

Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SAPS), ambos instrumentos adaptados y validados en población Colombiana (91).

Se evaluará el nivel de compromiso en el funcionamiento del individuo a través de los instrumentos Escala de Evaluación del Funcionamiento Global (EEAG) y la Escala del Desempeño Personal y Social (PSP), ambos instrumentos han sido adaptados y validados al español, son de fácil aplicación y tienen alta concordancia (56, 59).

Se evaluará el compromiso en el funcionamiento cognitivo a través del Consenso de Batería Cognitiva MATRICS (MCCB), instrumento diseñado específicamente para realizar investigaciones en funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia (60).

Control de sesgos y errores

Para el desarrollo del protocolo se identificaron varios sesgos posibles, entre los que se enumeran: de selección, de información (medición), de selección de controles, de clasificación errónea y de confusión.

Para el control de los mismos se pensaron en varias estrategias

1. Para controlar el sesgo de selección, se propone que los posibles casos sean referidos por los médicos tratantes de las instituciones participantes y sean evaluados de manera secuencial, evitando cualquier inferencia sobre su esquema terapéutico.
2. Para controlar el sesgo de medición, se llevará a cabo un entrenamiento en la aplicación de los instrumentos, que incluirá el formato de recolección, las entrevistas diagnósticas y las escalas de evaluación de severidad. Además, se cegará el resultado de los títulos de anticuerpos (variable independiente) hasta el análisis de resultados, garantizando que la evaluación de los sujetos sea uniforme para cada uno.
3. Para controlar el sesgo de selección de controles, se procuró identificar controles adecuados para los sujetos, incluyendo tanto un control ambiental como un control familiar. Esto permite considerar no solo los factores ambientales relacionados con la variable independiente, sino también los factores genéticos de la variable dependiente.
4. Para controlar el sesgo de clasificación errónea se buscó la confirmación del diagnóstico en los casos con una entrevista con alta especificidad, mientras que el descarte del diagnóstico en los controles se realizó con una entrevista sensible y con la evaluación de criterios clínicos.
5. Para controlar la confusión se tuvo en cuenta incluir diversas variables que influyen en el desenlace de la enfermedad, así como los factores de riesgo conocidos para el desarrollo tanto de la esquizofrenia como para la toxoplasmosis.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico

Los datos de cada caso y cada control serán anonimizados por medio de códigos alfanuméricos en la ciudad de Bogotá donde se realiza la entrevista inicial con el objetivo de conservar la identidad de los participantes. Los resultados de cada una de las evaluaciones psicométricas, de historia de la enfermedad, anticuerpos anti *Toxoplasma gondii*, análisis biomoleculares se registrarán en una base de datos administrada por el investigador principal con códigos de seguridad. El análisis de cada una de las variables se llevará a cabo con el paquete estadístico R.

Análisis de la prevalencia de la asociación entre la infección por *T. gondii* y esquizofrenia

Para evaluar si existe asociación significativa entre infección por *Toxoplasma gondii* y esquizofrenia en población colombiana se calculará la razón de prevalencias (*Odds Ratio* ou OR) con la fórmula: $OR = (a/b)/(c/d)$. Dado que los sujetos fueron pareados (por control familiar y por control ambiental) se emplean medidas de asociación ajustadas OR de Mantel-Haenszel.

Resultados esperados:

1. Se espera consolidar la asociación descrita en la literatura entre la infección por *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia, a través de la detección de la prevalencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia en comparación con controles sin el trastorno.
2. Se espera confirmar el patrón clínico diferencial a partir del compromiso cognitivo y perfil de síntomas dentro del grupo de pacientes positivos para *Toxoplasma* con diagnóstico de esquizofrenia. Este hallazgo permitirá ajustar el manejo psicofarmacológico de los pacientes con esquizofrenia y mejorar su desempeño cognitivo a través del uso de medicamentos dirigidos al control de la infección como factor desencadenante.
3. Se espera conocer la prevalencia de factor de virulencia ROP18 de los parásitos infectantes que circula en Colombia en los pacientes con esquizofrenia, con ello la posible asociación entre *Toxoplasma* y esquizofrenia al identificar un papel diferencial de alguno de dicho factor de virulencia de *Toxoplasma* prevalentes en los pacientes positivos para *Toxoplasma* con diagnóstico de esquizofrenia.
4. La presencia de ROP18 virulento hallado en pacientes con esquizofrenia será comparada con los resultados encontrados en investigaciones previas sobre toxoplasmosis ocular, con el objetivo de realizar investigaciones dirigidas a los factores de virulencia de las cepas que circulan en el país.
5. Se establecerá el patrón de respuesta de citoquinas en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia positivos para *Toxoplasma* y se identificarán diferencias con la de los pacientes negativos para *Toxoplasma* luego de estimular PBMC ex vivo con antígeno total de *Toxoplasma* lo que permitirá

conocer las diferencias en la respuesta inmune de los pacientes con esquizofrenia. Este hallazgo permitirá confirmar o descartar la asociación entre respuesta inmune y enfermedad mental en población colombiana.

6. Nuevos conocimientos sobre la virulencia en *Toxoplasma* con cepas de circulación en Colombia y su impacto en enfermedad mental con importante valor en discapacidad cognitiva.
7. Fortalecimiento de las líneas de investigación en salud mental y comprensión del papel que juegan los patógenos en enfermedad mental, específicamente de la esquizofrenia.
8. Desarrollo a futuro de nuevas estrategias para combatir la toxoplasmosis buscando una disminución del impacto negativo sobre los pacientes de esquizofrenia.
9. Generación de nuevo conocimiento en la esquizofrenia, identificación de nuevos blancos de terapia y futuro mejoramiento del deterioro cognitivo.
10. Aportar a la descripción más completa de la relación entre la infección por *Toxoplasma* y la esquizofrenia.

Consideraciones Éticas

Procedimiento:

Según el artículo 11 de la Resolución No. 008430, emanada del Ministerio de Salud el 4 de octubre de 1993, esta investigación se enmarca en la categoría de riesgo mínimo, ya que emplea el registro de datos mediante procedimientos comunes como exámenes diagnósticos físicos y psicológicos rutinarios.

Los médicos tratantes serán parte del equipo de profesionales especialistas en salud mental de la IPS adscrita al proyecto y serán quienes dirijan los sujetos al protocolo luego de determinar la capacidad de entendimiento razonamiento y lógica del paciente. Los investigadores no tendrán relación con el diagnóstico y selección de los casos para evitar sesgos.

Previo a cualquier procedimiento se realizará la toma del consentimiento informado, se explicará a cada participante los objetivos y se resolverán dudas por parte de los investigadores. Se le informará a los sujetos que se revisará su historia clínica para corroborar la información obtenida con respecto a la evaluación de la enfermedad, y que se podrá realizar contacto con los médicos tratantes para consolidar los datos.

Las entrevistas se realizarán en las instalaciones del Grupo CISNE en Bogotá, donde se aplicarán entrevistas de confirmación diagnóstica y cuestionarios que evalúan las características y compromiso del cuadro clínico, así como la toma de muestra.

Las muestras de sangre las recolectarán personal capacitado y únicamente para los fines del estudio. Se tomará un máximo de 25 mL de sangre de cada participante, de la mayoría de

los sujetos se obtendrán 5 mL para el diagnóstico serológico de toxoplasmosis. Dichas muestras serán almacenadas congeladas a -20° para envíos periódicos a Gepamol en la Universidad del Quindío, a través de un proveedor autorizado para transporte de muestras en el país, donde serán procesadas para pruebas de serología (IgG e IgM) y factor de virulencia ROP18.

En 20 sujetos se obtendrán 20 mL adicionales para el aislamiento de células mononucleares en sangre periférica (PBMCs por sus siglas en inglés), que serán tomadas en las instalaciones del grupo MICROS de la Universidad del Rosario en Bogotá y se emplearán para los ensayos experimentales de medición de citoquinas.

La cantidad de sangre recolectada total no supera el umbral de 450 ml indicado por el artículo 11 de la Resolución No. 008430 en la categorización de investigaciones de riesgo mínimo.

Se les informará a los sujetos que los hallazgos clínicos y de laboratorio derivados de las diferentes evaluaciones pueden ser comunicados a sus médicos tratantes.

Los datos de cada caso y control se analizarán con códigos alfanuméricos en Bogotá, donde se realiza la entrevista inicial para conservar la identidad de los participantes. Ninguno de los datos personales se revelará fuera del ámbito clínico, siendo estos datos confidenciales evitando su dominio público, se almacenarán en sitios protegidos en la red en un servidor pagado por la Universidad del Rosario, a dicha información solo podrán acceder los investigadores para su empleo en lo descrito en el proyecto, pero también podrá usarse para proyectos futuros en compañía de otros investigadores garantizando la correcta separación de la información confidencial de los datos clínicos.

El participante puede retirarse cuando desee dejar de ser parte del estudio, sin perjuicio de su tratamiento actual.

Uso de datos personales :

Se enmascarará la información de identificación del paciente, como el nombre, la dirección, los detalles de contacto, etc., para mantener la confidencialidad de la identificación personal del paciente para el proceso relacionado con el estudio. Solo se registrará alguna información que pueda identificar indirectamente al paciente, como la fecha de nacimiento, el sexo y la edad. El investigador y el personal de investigación clínica se comprometen a mantener la identidad del paciente confidencial de cualquier publicación, presentación o informe.

Manejo de la información:

Las instituciones de donde proceden los pacientes conservarán los datos de las historias clínicas, la transferencia de los datos científicos, la retención y tiempos de conservación de estos documentos se ciñen a las disposiciones de la RESOLUCIÓN 000839 de 2017. Los datos anónimos los custodiará el investigador principal durante 5 años y solo se compartirán en caso de solicitud explícita para uso en investigación. La anonimización solo se revertirá en caso de requerirse para efectos diagnósticos o terapéuticos que beneficien a los pacientes y será llevada a cabo por la investigadora principal, quien a su vez es la médica tratante, para no violar la confidencialidad de las historias clínicas.

Riesgos y Beneficios:

Existe un riesgo mínimo de que otras personas puedan rastrear la información lo que puede afectar la capacidad del participante o la de otros de sus familiares para obtener un seguro de vida, un seguro médico u otros productos que puedan tomar en cuenta el resultado de estos estudios genéticos. Aunque nadie podrá saber que la información es del participante solo con ver una base de datos; es posible que alguien pueda rastrear la información. El riesgo actual de que esto suceda es muy pequeño, pero puede aumentar en el futuro conforme se desarrollen nuevas formas de rastrear la información hasta el participante o sus familiares biológicos cercanos. Por lo tanto, el riesgo de invasión a su privacidad puede aumentar con el tiempo. Los miembros del equipo que tengan acceso a la información genética y clínica tendrán la obligación profesional de proteger la privacidad y mantener la confidencialidad de todos los participantes.

Este estudio está regido bajo los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Fortaleza, Brasil, octubre de 2013) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”), la RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, y la Ley de Habeas Data 1581 de 2012, por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales.

Por otra parte, un beneficio directo del estudio es que, si se encuentran hallazgos incidentales, que podrían ser relevantes para su conocimiento, estos podrían informarse si éste lo autorizase.

Limitaciones

Este proyecto cuenta con varias limitaciones que abarcan entre otras

1. Este estudio se lleva a cabo de manera retrospectiva, lo que podría plantear desafíos en cuanto a la validez de los datos.
2. No es posible calcular la incidencia de la condición bajo estudio.

3. No es factible establecer una relación causal entre el posible factor de riesgo de toxoplasmosis y la esquizofrenia.
4. Los participantes se seleccionarán exclusivamente de un par de instituciones de atención médica, que, aunque atienden a una parte significativa de la población, podrían no representar completamente la población objetivo del estudio.

Administración del proyecto

Presupuesto

Se presenta el presupuesto global por fases, y se adjunta cuadro con presupuesto detallado

Presupuesto global fase T1

Equipos	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Materiales e Insumos	\$ 15.821.600	\$ 0	\$ 15.821.600
Personal Científico	\$ 109.022.400	\$ 371.710.800	\$ 480.733.200
Publicaciones Eventos	\$ 36.000.000	\$ 0	\$ 36.000.000
Salidas de Campo	\$ 27.000.000	\$ 0	\$ 27.000.000
Servicios Técnicos	\$ 20.000.000	\$ 0	\$ 10.000.000

Presupuesto global fase T2

Equipos	\$ 0	\$ 311.431.151	\$ 311.431.151
Materiales e Insumos	\$ 351.630.280	\$ 0	\$ 351.630.280
Personal Científico	\$ 188.209.920	\$ 305.668.944	\$ 493.878.864
Publicaciones Eventos	\$ 60.000.000	\$ 16.000.000	\$ 76.000.000

Salidas de Campo	\$ 1.800.000	\$ 0	\$ 1.800.000
Servicios Técnicos	\$ 2.000.000	\$ 0	\$ 2.000.000

Cronograma

Actividad	Desde	Hasta	Tiempo	Objetivo asociado
Selección de participantes	1	90	Semanas	General y específicos
Solicitud de los reactivos de laboratorio a los proveedores	1	90	Semanas	General y específicos
Entrevistas y confirmación diagnóstica	1	90	Semanas	General y específicos
Evaluación cognitiva y perfil de síntomas	1	90	Semanas	Específico 2
Primera etapa de recolección de muestras en Bogotá D.E.	1	90	Semanas	Específico 1
Serotipaje (Anticuerpos IgM e IgG anti- <i>Toxoplasma</i>) en Armenia, Quindío.	91	95	Semanas	Específico 1

Evaluación cepa virulenta <i>Toxoplasma</i> en casos y controles, mediante PCR para P18. laboratorio de Armenia Quindío.	91	95	Semanas	Específico 2
Redacción informe inicial	96	106	Semanas	General y específicos 1 y 2
Cultivo leucocitos - PBMCs. Laboratorio de Bogota D.C	96	106	Semanas	Específicos 3 y 4
Evaluación de perfil de citoquinas	98	108	Semanas	Específicos 3 y 4
Análisis de los resultados	109	121	Semanas	General y específicos
Redacción Informe final	122	132	Semanas	General y específicos

4.3 Participación y responsabilidades del residente en la investigación

Durante el primer año se desarrolló el protocolo de investigación, el cual fue presentado a la Universidad del Rosario, la Universidad del Quindío y la Clínica Nuestra Señora de la Paz. Este proceso permitió obtener la aprobación del proyecto y asignar los roles de cada miembro del equipo. Como residentes, nos encargamos de gestionar la firma del consentimiento informado y preparar las herramientas necesarias para su implementación.

4.4 Participación en seminarios o talleres del grupo de investigación para este año

Evidencia de que se verificó asistencia al menos del 90% de las sesiones programada de acuerdo con el reglamento académico de posgrados

<https://www.urosario.edu.co/Documentos/Administrativos/Decretos/Decreto-Rectoral-1547-Reglamento-Academico-de-Posg.pdf>

5 Productos año 2

5.1.1 Resumen narrativo

Se llevó a cabo el proceso de recolección de datos en pacientes, familiares y controles ambientales, complementado con la aplicación de escalas Matrix y DIGS, además de la toma de muestras de sangre para asegurar la obtención de datos completos. Durante el periodo de recolección, cada semana se realizaron evaluaciones a los sujetos de investigación (los cuales se realizaban los días viernes en la Clínica Nuestra Señora de La Paz).

Adicionalmente, en el transcurso del año se llevaron a cabo reuniones periódicas de investigación, con una frecuencia mensual, en las cuales el equipo del CeRSaMe (Centro de Rehabilitación y Salud Mental) se reunió el primer lunes de cada mes para revisar el progreso general de todos los proyectos en curso, incluyendo este estudio específico.

Los avances fueron revisados y avalados por el tutor encargado, el Dr. Juan Fernando Cano.

Adicionalmente se planteó y se realizó recolección de información para un artículo de revisión sistemática centrado en la esquizofrenia y el uso de medicamentos antitoxoplasma, ya sea en monoterapia o combinados con tratamiento antipsicótico.

Durante la elaboración del artículo, se desarrollaron tablas detalladas de extracción y evaluación de sesgo, asegurando una representación precisa y rigurosa de los datos obtenidos.

5.2 Evidencia de presentaciones

Presentación poster: “El estigma de la enfermedad mental y la percepción social de los servicios de salud”

Estudio analítico de corte transversal, presentado en el LXI Congreso Colombiano de Psiquiatría (Cartagena) en el año 2023.



El estigma de la enfermedad mental y la percepción social de los servicios de salud

Estefanía García, Ricardo Yamin, Milton Murillo, Jairo González, Alexie Vallejo, Diana Zamora, Andrés Sarmiento, María Rubiano-Castaño, Juanita Aguilera, Daniela Méndez, Sebastián Galindo, Isabella Van.
 Semillero de Investigación en Salud Mental - SOMA | Centro Rosarista de Salud Mental - CeRSame | Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - EMCS, Universidad del Rosario | Clínica Nuestra Señora de la Paz.
 Contacto: dianac.zamora@urosario.edu.co

Introducción:

- El estigma interiorizado en pacientes con enfermedad mental se da cuando el sujeto internaliza un prejuicio o estereotipo que le ha sido impuesto y lo dirige hacia sí mismo, genera un impacto psicológico negativo importante.
- Se ha asociado a resultados desfavorables en el manejo médico, evitación social, dificultades en cumplimiento de logros y objetivos personales y limitación de la búsqueda de ayuda profesional.
- Este puede ser medido con la escala de estigma interiorizado de la enfermedad mental de 12 ítems (ISMI-12), ajustada y validada para población latinoamericana, y un instrumento que explora la percepción frente a la aceptación de uso de los servicios de salud mental.
- La presente investigación tiene como objetivo determinar la asociación de los niveles de estigmatización
- Muestra de pacientes con patología mental que asisten a consulta externa y clínica día en la Clínica Nuestra Señora de la Paz en Bogotá - Colombia, con la aceptación y uso de los servicios en salud mental.

Metodología:

- Diseño: Estudio de tipo analítico de corte transversal.
- Muestreo: no probabilístico por conveniencia.
- Población: Pacientes entre los 18 y 65 años de edad con diagnóstico de enfermedad mental en manejo por psiquiatría que se encuentran en el servicio de consulta externa y el programa de hospitalización día de la Clínica Nuestra Señora de La Paz.
- Instrumento: Escala Internalized Stigma of Mental Illness ISMI-12, y preguntas de percepción de servicios de salud.
- Análisis: bivariado con base a la naturaleza y distribución.

Discusión:

Se ha evidenciado que el estigma en salud mental cuenta con repercusiones negativas en funcionalidad, adherencia al manejo y calidad de vida.

El estigma puede ser introyectado siendo aceptado como propio por el paciente y usándolo como base para relacionarse con los demás y entenderse al mismo.

Durante la recolección de muestra se evidenció que hay mayores puntuaciones de estigma en menores niveles educativos, pocas redes de apoyo y en pacientes con manejo farmacológico.

Los resultados hasta el momento no se evidencia diferencia en género. Pese a eso, la mayoría de la muestra se considera soltera.

Hasta el momento no se han encontrado significancias estadísticas, pero nos encontramos en proceso de recolección de muestra en mira de alcanzar la potencia planteada al inicio del estudio.

Resultados:

Un total de 67 pacientes respondieron al cuestionario completo durante los meses de julio a septiembre de 2022. Del total de pacientes que participaron en el estudio hasta septiembre, el 75.4% fue del género femenino, 22.8% masculino y 1.8% se reconoció como no binario. El promedio de edad fue 40.4 años con una DE 16.4. Las tablas 1 y 2 muestran las características de esta población.



Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra

Número de pacientes de la muestra		67
Género	Femenino	75.4% (51)
	Masculino	22.8% (15)
	No binario	1.8% (1)
Escala sociodemográfica	Educativa	43.4% (29)
	Medio	56.6% (38)
	Alto	1.8% (1)
Red de apoyo	Buena	28.4% (19)
	Regular	35.8% (24)
	Mala	3.6% (2)
Manejo farmacológico	Si	80.6% (54)
	No	19.4% (13)

- No hubo diferencias en la ISMI 12 dependiendo del género.
- Mayores niveles educativos podrían tener menores puntuaciones de ISMI a excepción de los técnicos.
- Pocas redes de apoyo cuentan con mayores puntuaciones de ISMI 12.
- Uso de psicofármacos podría asociarse con mayores calificaciones en la ISMI 12.
- Requerimos más muestra para determinar significancias estadísticas.

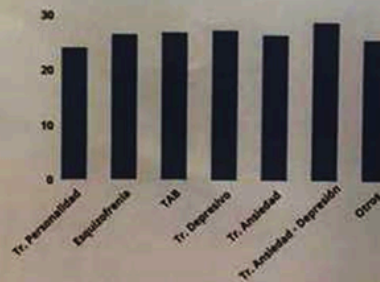


Gráfico 1. Puntuación ISMI 12 según diagnóstico

Referencias:

1. Eklund, M., de Wit, L., van Erven, A., Hoell, L., Mellemkjær, S., Thompson, C.T., et al. Digital for evidence-based research in mental health and substance use: a scoping review and meta-analysis. *BMC Public Health*, diciembre de 2022;22(1):174.

2. de la Cruz, C., Galindo, S., Yamin, R., Murillo, M., Van, I., et al. Percepción social de servicios de salud mental y su asociación con el estigma interiorizado en pacientes con diagnóstico de enfermedad mental. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2021;56(1):1-10.

3. Taylor, K.M., Pearson, A. Stigmatization among mental health professionals and consumers. *Psychiatry*, 2004;67(1):1-10.



5.3 Avances del producto de ciencia y tecnología a desarrollar

- Actividades desarrolladas (obtención de cartas de aprobación por parte de los comités, recolección de datos, análisis)



Clínica de Nuestra Señora de la Paz
Avenida Centenario cl. 13 N. 68 F-25 | Bogotá | Colombia
Teléfono: +57 1 2921277
<http://www.cllapaz.com.co/>

Bogotá D.C., 11 de marzo de 2022

Doctores
Juan Fernando Cano, Universidad del Rosario
Alejandra de la Torre, Universidad del Rosario
Jorge Enrique Gómez, Universidad del Quindío

Ref.: Aval Comité de Ética de la Investigación, proyecto **“Toxoplasmosis y su asociación con esquizofrenia: descripción fenotípica, inmunológica y molecular”**.

Respetados Doctores,

De acuerdo con la sesión del Comité de Ética de la Investigación del día 09 de febrero del año 2022, donde se sometió la investigación titulada **“Toxoplasmosis y su asociación con esquizofrenia: descripción fenotípica, inmunológica y molecular”**, el comité confiere la aprobación del proyecto para su ejecución.

Una vez inicie el proceso de recolección y análisis de datos, tendrá el tiempo dispuesto en el cronograma para presentar los resultados de la investigación al comité de ética. Estos resultados pueden ser presentados a través de un resumen ejecutivo. Así mismo, la Gestoría del Conocimiento y/o Subdirección Científica podrá solicitar avances de la investigación o informe del estado de la investigación cuando no exista respuesta de los investigadores al respecto. En caso tal, de no tener respuesta por parte de los investigadores, la investigación se cancelará junto con su aval, y de tener la intención de continuar con la investigación deberá someterse nuevamente al comité de ética de la investigación.

Cordialmente,

JAIRO MARIO GONZÁLEZ DÍAZ
Presidente Comité de Ética de la Investigación
Clínica de Nuestra Señora de la Paz

JONATHAN IRREÑO SOTOMONTE
Secretario Comité de Ética de la Investigación
Clínica de Nuestra Señora de la Paz



**UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
COMITÉ DE BIOÉTICA E INVESTIGACION DE LA FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CONCEPTO BIOÉTICO**

ACTA N° 10 junio 25 de 2021 COMITÉ DE BIOÉTICA DE INVESTIGACIÓN (Resolución 0600 del 29 de octubre de 2001)

Fecha: junio 28 de 2021

NOMBRE DEL PROYECTO: Toxoplasmosis y su asociación con esquizofrenia: descripción fenotípica, inmunológica y molecular.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jorge Enrique Gómez Marín.

Se certifica que los investigadores dieron respuesta satisfactoria a todos los ítems durante la sesión y que por lo tanto se considera **APROBADO** el mencionado proyecto por parte del Comité de Bioética de Investigaciones

DIANA MARCELA CURTIDOR GUTIERREZ MD, Msc
Presidente Comité De Bioética de Investigaciones Facultad De Ciencias De La Salud
Creado mediante Resolución 0600 del 29 de octubre de 2001
Universidad del Quindío

- Retos, ajustes, modificaciones al plan original:

Se requirió realizar un ajuste en la recolección de datos de controles medioambientales dado la dificultad del mismo, por lo cual se amplió la búsqueda de control ambiental a la localidad del paciente.

- Avance de trabajo de campo:

Durante el primer año se desarrolló el protocolo de investigación, el cual fue presentado a la Universidad del Rosario, la Universidad del Quindío y la Clínica Nuestra Señora de la Paz. Este proceso permitió obtener la aprobación del proyecto y definir los roles de cada miembro del equipo. Como residentes, nos encargamos de gestionar la firma del consentimiento informado y preparar las herramientas necesarias para la implementación del estudio.

En el segundo año se llevó a cabo la fase de recolección de datos, que incluyó la realización de entrevistas y la aplicación de las escalas establecidas en el protocolo. En esta etapa, evaluamos a 300 participantes distribuidos en tres grupos: 100 pacientes, 100 controles ambientales y 100 controles familiares, todos reclutados en la Clínica Nuestra Señora de la Paz.

Paralelamente, se realizaron reuniones mensuales de investigación con el equipo del CeRSaMe (Centro de Rehabilitación y Salud Mental), el primer lunes de cada mes, para revisar el progreso general de todos los proyectos en curso, incluido este estudio. Estos avances fueron evaluados y avalados por el tutor encargado, el Dr. Juan Fernando Cano.

Adicionalmente, se diseñó y ejecutó la recolección de información para un artículo de revisión sistemática enfocado en la esquizofrenia y el uso de medicamentos anti-Toxoplasma, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento antipsicótico. Durante la elaboración de este artículo, se desarrollaron tablas detalladas de extracción y evaluación de sesgo, asegurando una representación precisa y rigurosa de los datos obtenidos.

5.4 Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año

Evidencia de que se verificó asistencia al menos del 90% de las sesiones programada de acuerdo con el reglamento académico de posgrados

<https://www.urosario.edu.co/Documentos/Administrativos/Decretos/Decreto-Rectoral-1547-Reglamento-Academico-de-Posg.pdf>

6 Productos año 3

6.1 Artículos académicos

6.1.1 Resumen

Background: This systematic review and meta-analysis explore the efficacy of anti-*Toxoplasma* medications in treating symptoms of schizophrenia spectrum disorders. Given the emerging evidence linking *Toxoplasma gondii* infection with schizophrenia, understanding these results may inform targeted treatments for patients infected with *Toxoplasma gondii* and schizophrenia.

Methods: A comprehensive search was conducted following PRISMA guidelines across PubMed, Scopus, and Lilacs databases to identify studies examining the effects of anti-*Toxoplasma* antibiotics on patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Inclusion criteria targeted primary observational studies and randomized controlled trials (RCTs) with at least 10 participants. The risk of bias was assessed using appropriate tools. Meta-analyses of the standardized mean differences were conducted to compare changes in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores from baseline to post-treatment. Statistical analyses were performed using R version 4.3.1. Funnel plots and Egger's tests were applied to assess potential publication bias.

Results: From 5,491 initial studies, 19 met the inclusion criteria, including 13 RCTs, four secondary analyses, one cross-sectional study, and one cohort study. Minocycline showed mixed results, with some studies indicating significant improvements in negative symptoms and cognitive function, while others found no effect. Other antibiotics, like azithromycin and artemisinin, generally showed limited benefits, except for artemether in *T. gondii* IgG+ patients. A meta-analysis of RCTs revealed a minimal effect of antibiotics on symptom improvement (-3.12, 95% CI: -5.82 to -0.41). Minocycline, the most studied antibiotic, demonstrated a modest effect (-3.99, 95% CI: -8.15 to 0.18). Effects on negative symptoms were more pronounced in studies with longer follow-up durations. No publication bias was detected.

Conclusion: Minocycline may have potential as an adjunctive treatment for schizophrenia, particularly in patients with resistant negative symptoms. However, heterogeneity and methodological limitations complicate interpretation. Future large-scale RCTs are necessary to define the role of anti-*Toxoplasma* antibiotics in schizophrenia treatment, focusing on subgroups like those with distinct inflammatory profiles or early-stage schizophrenia.

Keywords:

Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, *Toxoplasma gondii*, Anti-*Toxoplasma* Medications, Systematic Review

6.1.2 Introducción

Schizophrenia is a complex and chronic mental illness that affects approximately 0.75% of the global population. Characterized by a spectrum of symptoms impacting cognition, emotions, and behavior, it often leads to significant impairments in daily functioning (1,2). The diagnosis of schizophrenia, as outlined in major diagnostic systems like the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), requires the presence of at least two symptoms, including one positive symptom such as hallucinations, delusions, disorganized speech, or abnormal motor behavior (3). Negative symptoms, such as reduced emotional expression and motivation, also play a critical role in the disorder's clinical presentation (4–6).

The etiology of schizophrenia is multifactorial, involving both genetic and environmental factors (7). Genetic studies have identified multiple loci associated with schizophrenia, highlighting its pleiotropic nature (8). Among the neurotransmitters implicated in its pathophysiology, dopamine plays a central role in the manifestation of psychosis (9). However, environmental factors, including prenatal infections, significantly contribute to the risk of developing schizophrenia, with infections such as toxoplasmosis receiving considerable attention (10).

Over the past few decades, the relationship between *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) infection and schizophrenia has been extensively studied, positioning *T. gondii* as a potential environmental risk factor for schizophrenia and schizoaffective disorder (11–15). Epidemiological studies have highlighted a significant association between maternal exposure to *T. gondii* during pregnancy and an increased risk of schizophrenia in offspring, as well as an earlier onset of the disorder's symptoms (16–19). This underscores the importance of the timing of infection during critical stages of fetal development.

Cross-sectional and cohort studies support this link, demonstrating a higher prevalence of *T. gondii* antibodies in individuals with schizophrenia compared to the general population (15). These findings suggest that chronic *T. gondii* infection, particularly in those with a genetic predisposition affecting innate immune responses, may exacerbate schizophrenia symptoms (20–22). Experimental research using murine models has provided insights into potential pathophysiological mechanisms. It has been revealed that *T. gondii* infection can alter dopamine neurotransmission through the kynurenine pathway, potentially influencing schizophrenia symptomatology (23). Notably, *T. gondii* contains two genes encoding tyrosine hydroxylase, an enzyme crucial for dopamine biosynthesis (14).

Additionally, the therapeutic potential of treating toxoplasmosis has been explored, with recent studies indicating that treatment, particularly with certain first-generation antipsychotic medications possessing anti-*Toxoplasma* properties, may improve psychotic symptoms and cognitive impairment in seropositive patients (24,25).

This systematic review aims to evaluate the efficacy of anti-*Toxoplasma* medications and other treatments targeting *T. gondii* on clinical outcomes such as symptom severity and cognitive functioning in patients with schizophrenia. A comprehensive literature search and analysis of included studies were conducted to assess treatment efficacy and explore potential underlying biological mechanisms.

6.1.3 Métodos

Study Design

This systematic review and meta-analysis followed the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines (**Supplementary Material 1**). The protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) CRD42024522694 on March 09, 2024. This study utilized publicly available data without individual-level information, so no institutional review board approval was necessary.

Search Methods and Strategy

A comprehensive search was conducted across PubMed, Scopus, and Lilacs databases, chosen for their extensive coverage of biomedical literature relevant to schizophrenia and *T. gondii* infection. The search strategy, tailored to each database, included MeSH, Entry, and DECs terms (**Supplementary Material 2**). The search was executed on March 21, 2022, with the process documented following PRISMA guidelines (**Figure 1**).

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

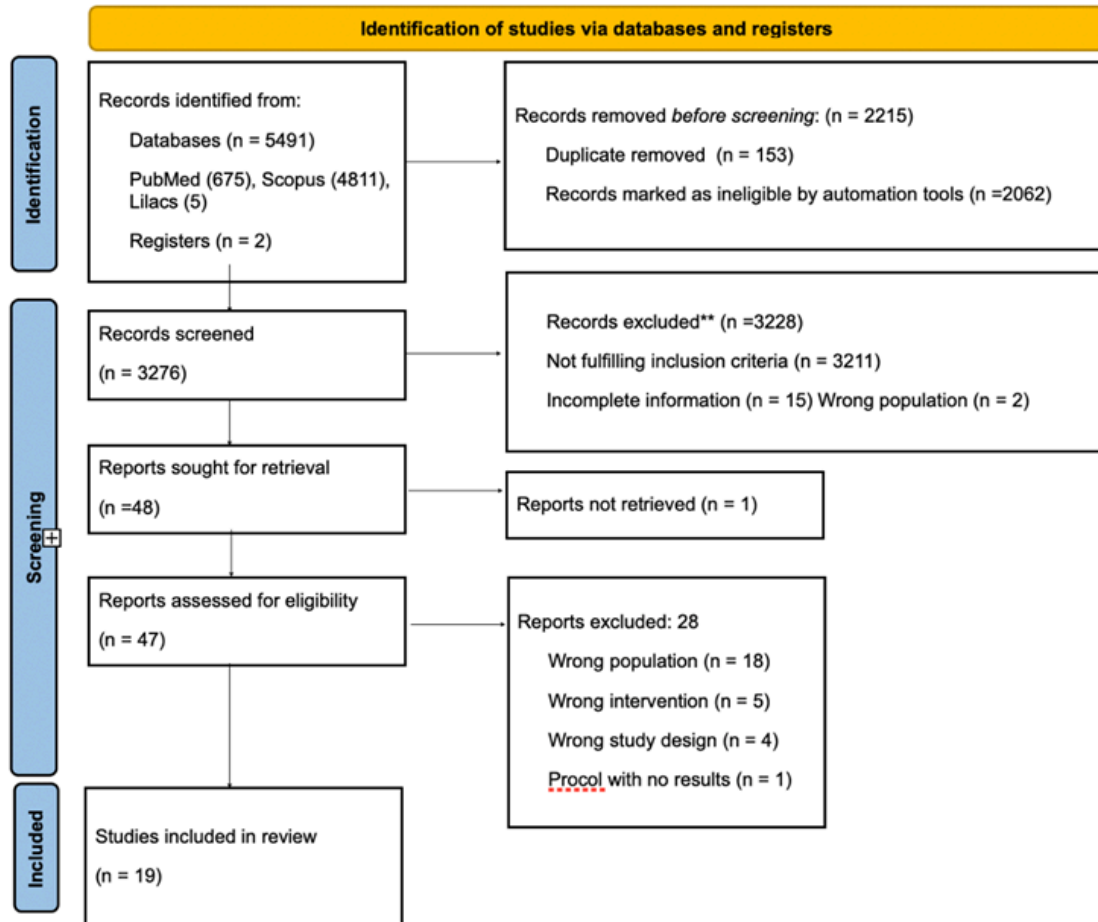


Figure 1. PRISMA flow diagram

Study Eligibility Criteria

Primary observational studies with at least 10 patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder were included, covering case series, case-control studies, cohort studies, cross-sectional studies, and clinical trials. Only manuscripts published in English or Spanish were considered to ensure comprehensive analysis while managing resource constraints. Exclusions included non-full-text articles, case series with fewer than ten

patients, non-human studies, case reports, economic analyses, systematic reviews, scoping reviews, and narrative reviews, as these were outside the scope of this review.

Patient Inclusion and Exclusion Criteria

Studies reporting on patients of all ethnicities, ages, and genders diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder (diagnosed according to DSM-IV or DSM-5 criteria, depending on the year the study was conducted) who received medications recognized in the literature as having anti-*Toxoplasma* activity (TATA+) were included. This review also considered antibiotic medications not originally described as TATA+ but with action against *T. gondii*. Patients receiving antibiotic therapy without anti-*Toxoplasma* effects or where schizophrenia or schizoaffective disorder was not confirmed through structured or semi-structured interviews were excluded.

Study Selection

All search results were uploaded into Rayyan, an online tool that facilitates systematic reviews (<https://new.rayyan.ai/>). The platform managed and streamlined the screening process, enabling independent evaluation by two pairs of reviewers (AFS, SG-P, DM, and BB). Articles were systematically categorized as "included," "excluded," or "requiring further revision." Discrepancies were resolved through joint discussions among the reviewers. If consensus could not be reached, a third reviewer (JFC) decided based on predefined inclusion and exclusion criteria.

Data Extraction

A pair of reviewers (SG-P and AFS) extracted data using a standardized and validated form in Microsoft Excel®. Extracted data included author names, article titles, DOIs, publication years, study types, sample sizes, patient ages and genders, the number of patients receiving

TATA+, and clinical outcomes such as symptom severity measured by validated instruments such as Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (26), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (27), and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (28); as well as cognitive battery impacts. Double-checking of extracted data ensured accuracy and consistency and was done for a third reviewer (JFC).

Risk of Bias Assessment

The risk of bias assessment was conducted independently by two reviewers, using validated tools depending on the methodological design of the article. For cohort studies, we used the Clinical Advances Through Research and Information Translation (CLARITY) group contributed at McMaster University (<https://www.clarityresearch.ca/>). This scale evaluates 1) the selection of exposed and non-exposed cohorts, 2) the assessment of exposure, 3) the outcome of interest does not present at the start of the study, 4) exposed and unexposed matching, 5) prognostic factors, 6) the assessment of outcome, 7) follow up, and 8) co-interventions. To simplify the scoring (Definitely yes; Probably yes; Probably no; Definitely no), we assigned the following values: if the question was answered with 'Definitely yes,' we assigned a 'low risk of bias.' When it was 'Probably yes,' or 'Probably no,' we used the term 'some concern.' If the classification was 'Definitely no,' we assigned a 'high risk of bias.' Studies were considered to have a high risk of bias if any question received a high risk of bias.

Cross-sectional studies used the Hoy et al. modified tool (29), consisting of 10 items addressing four domains. The items are 1) study's target population, 2) sampling frame representation, 3) sample selection, 4) likelihood of nonresponse, 5) data collection source, 6) case definition, 7) parameters measurement, 8) data collection consistency, 9) follow up period, and 10) appropriateness of numerator and denominator for the parameter of interest; the four domains are selection, nonresponse, measurement, and analysis bias. All yes account for one point; the external validity was rated High for scores 0-1, Some Concerns for score 2, and Low for score 3+ (S3). Similarly, internal validity was assessed as High for scores 0-2, Some Concerns for score 3, and Low for scores 4+. Studies were considered to

have a high risk of bias if any domains (internal or external validity) were considered with a high risk of bias.

In case-series studies, bias was analyzed following the Hassan Murad recommendations (30). To simplify the scoring, if the question was answered ‘yes,’ we assigned a ‘Low risk of bias;’ if the question was answered ‘no,’ we assigned a ‘High risk of bias,’ and if the question was not applicable, we assigned ‘some concerns.’

The RoB-2 tool assessed the risk of bias in randomized clinical trials (31). This tool includes five specific bias domains: randomization, deviation from intended intervention, missing data, outcome measurement, and selection of reported results. To evaluate the risk of bias in non-randomized interventional studies, the ROBINS-I tool was used (32), which considered seven domains: confounding; selection of participants; classification of intervention, deviation from interventions, missing outcome data; measurement of outcomes; selection of reported result. The figures were generated using Robvis, a visualization tool (<https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>).

Data Synthesis and Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using R version 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (<https://www.R-project.org/>). Meta-analyses and 95% confidence intervals (CIs) of the standardized mean differences were conducted to compare changes in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores from baseline to post-treatment. The I^2 statistic was used to assess heterogeneity; a random-effects model was applied as significant heterogeneity was expected ($I^2 > 50\%$). To address potential population duplicates, only one treatment arm was used when the study included more than one (33). Additionally, the data were plotted separately for a study that included two different sets of populations (34). The data was categorized into two groups: the first included all studies where the necessary information was available, and the second focused exclusively on studies involving minocycline, the most studied medication. Results were

considered statistically significant at $p < 0.05$. The risk of publication bias was evaluated through funnel plots and Egger's tests.

Follow-up time was included as a moderator in the meta-analysis to account for variability in follow-up duration among studies. This adjustment allowed us to explore whether the effects of the treatments varied according to the length of the follow-up period.

Ethical Statement

This study adheres to the ethical principles for human research outlined in the Helsinki Declaration, the Belmont Report, and Colombian Resolution 008430 of 1993. Classified as risk-free under Resolution 8430, this investigation did not require ethics committee approval, as it was based on previously published studies. It involved no risk to patients or the handling of non-anonymized sensitive data.

6.1.4 Resultados

Initially, 5,491 potentially relevant studies were identified. After removing 153 duplicates, 5,338 articles remained for screening. Using automated tools in Rayyan, 2,062 articles were excluded based on type (reviews or letters) and population (animal studies). Subsequently, 3,276 articles were manually reviewed by two independent investigators. This manual review excluded 3,228 articles: 3,210 for not meeting inclusion criteria, 15 due to incomplete information, two for not meeting population criteria, and one for irrelevance. Forty-eight reports were sought for retrieval, but one was deemed unobtainable despite several attempts at contact. As a result, 47 articles proceeded to full-text review, of which 26 were excluded for not meeting inclusion criteria. Ultimately, 19 articles were included in the final evaluation (**Figure 1**).

Study Characteristics

A total of 19 studies were included in the qualitative analysis: thirteen randomized controlled trials (RCTs), four secondary analyses of these RCTs, one cross-sectional study from France, and one cohort study from Denmark (**Table 1**).

Randomized Controlled Trials (RCTs): The RCTs were conducted in various countries, including Brazil, Pakistan, China, the United States, and other regions such as Egypt, Ethiopia, Iran, Israel, Romania, and Moldova. These studies were selected based on the title, abstract, population studied, and the presence of baseline treatment plus an associated intervention. Interventions included artemether, artemisinin, azithromycin, and trimethoprim, each with limitations such as sample size, study duration, and detailed benefit descriptions. Additionally, minocycline, a prominent intervention globally, was included in the data analysis due to its superior outcomes in schizophrenia. Key data regarding patient numbers, follow-up periods, and intervention outcomes are summarized in **Table 1**.

Observational Studies: The observational studies included one cross-sectional study from France and one cohort study from Denmark. These studies offered insights into antipsychotic treatments with anti-TATA effects but had limitations, such as recruitment bias and lack of adherence data.

Initially, 5,491 potentially relevant studies were identified. After removing 153 duplicates, 5,338 articles remained for screening. Using automated tools in Rayyan, 2,062 articles were excluded based on type (reviews or letters) and population (animal studies). Subsequently, 3,276 articles were manually reviewed by two independent investigators. This manual review excluded 3,228 articles: 3,210 for not meeting inclusion criteria, 15 due to incomplete information, two for not meeting population criteria, and one for irrelevance. Forty-eight reports were sought for retrieval, but one was deemed unobtainable despite several attempts at contact. As a result, 47 articles proceeded to full-text review, of which 26 were excluded for not meeting inclusion criteria. Ultimately, 19 articles were included in the final evaluation (**Figure 1**).

Study Characteristics

A total of 19 studies were included in the qualitative analysis: thirteen randomized controlled trials (RCTs), four secondary analyses of these RCTs, one cross-sectional study from France, and one cohort study from Denmark (**Table 1**).

Randomized Controlled Trials (RCTs): The RCTs were conducted in various countries, including Brazil, Pakistan, China, the United States, and other regions such as Egypt, Ethiopia, Iran, Israel, Romania, and Moldova. These studies were selected based on the title, abstract, population studied, and the presence of baseline treatment plus an associated intervention. Interventions included artemether, artemisinin, azithromycin, and trimethoprim, each with limitations such as sample size, study duration, and detailed benefit descriptions. Additionally, minocycline, a prominent intervention globally, was included in the data analysis due to its superior outcomes in schizophrenia. Key data regarding patient numbers, follow-up periods, and intervention outcomes are summarized in **Table 1**.

Observational Studies: The observational studies included one cross-sectional study from France and one cohort study from Denmark. These studies offered insights into antipsychotic treatments with anti-TATA effects but had limitations, such as recruitment bias and lack of adherence data.

6.1.5 Discusión

The findings of this systematic review and meta-analysis offer a nuanced understanding of the potential role of anti-Toxoplasma medications, particularly antibiotics like minocycline, in treating schizophrenia and related spectrum disorders. While the review highlights some promising outcomes, it also underscores significant heterogeneity and challenges in interpreting the overall efficacy of these treatments.

In particular, the review revealed mixed outcomes for minocycline. Some studies reported notable improvements in negative symptoms and cognitive functioning (Chaudry 2012, Khodaie-Ardakani 2014, Levkovitz 2010, Liu 2014, Zhang 2018-2019, whereas others observed no significant effects Deakin 2018, Weiser 2019, Kryniki 2021, Liu 2018,. [GM1]

These discrepancies likely arise from variations in study designs, sample sizes, follow-up durations, and the baseline characteristics of study populations. Despite these inconsistencies, minocycline shows potential as an adjunctive treatment, particularly in patients with more resistant symptoms, such as prominent negative symptoms (Chaves 2015). This potential was underscored in secondary analyses, though further research is essential to confirm these findings and identify the specific contexts in which minocycline may be most beneficial.

Other antibiotics, including azithromycin, artemisinin, and trimethoprim, generally did not demonstrate significant clinical benefits. However, artemether showed promise in alleviating negative symptoms in patients seropositive for *T. gondii* IgG. Nevertheless, the limited evidence supporting these findings warrants cautious interpretation and further investigation. The meta-analysis revealed minimal evidence supporting the efficacy of these interventions for schizophrenia, with the overall effect size being small. This suggests limited benefit from adding antibiotics or Toxoplasma-targeting agents to standard treatment. Minocycline's mixed results were more apparent in studies with extended follow-up periods, potentially indicating that its benefits may accumulate over time.

Regarding the secondary analyses, each study contributed to understanding minocycline's role as an adjunctive treatment for schizophrenia. However, variability in results was particularly evident regarding its impact on inflammatory markers and cognitive functioning. As some antibiotics exhibit direct anti-inflammatory properties—such as tetracyclines (e.g., minocycline and doxycycline) and macrolides (e.g., erythromycin and azithromycin) (43)—it is plausible that the observed effects in these studies may be more attributable to these agents' anti-inflammatory mechanisms rather than a direct effect on *T. gondii*. Tetracyclines, for instance, inhibit matrix metalloproteinases and reduce the production of pro-inflammatory cytokines, including TNF- α and IL-6, which contribute to their anti-inflammatory effects (44).

***Toxoplasma gondii*, Inflammation, and Schizophrenia**

The relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia has garnered significant interest, with studies linking the infection to an increased risk of developing the disorder

(11,13,19,52). *T. gondii* can alter neurotransmitter pathways, particularly dopamine, and modulate the immune system, leading to chronic inflammation (11,53). This inflammation is believed to contribute to the neurodevelopmental and neurotransmitter abnormalities observed in schizophrenia, especially in patients with a history of infection (17). The anti-inflammatory properties of antibiotics like minocycline, which inhibit microglial activation and reduce pro-inflammatory cytokine production, may underlie their potential efficacy in treating schizophrenia (54). These findings suggest that targeting *T. gondii* in seropositive individuals could offer a novel therapeutic avenue for managing schizophrenia, particularly in patients with an inflammatory profile.

Clinical Implications

The potential benefits of minocycline in reducing negative symptoms of schizophrenia are clinically relevant, as these symptoms are often resistant to standard antipsychotic treatments and are associated with poor functional outcomes (54). The neuroprotective and anti-inflammatory properties of minocycline, along with its ability to modulate dopamine and cytokine levels, may underlie its therapeutic effects (55). However, given the mixed results, it is crucial to identify subgroups of patients who are more likely to benefit from this treatment. For instance, those with early-stage schizophrenia or specific inflammatory profiles may respond better to minocycline therapy (56,57).

The limited efficacy of other antibiotics, except for some isolated findings with artemether, suggests that their role in schizophrenia treatment is not yet well-defined. The potential mechanisms by which these antibiotics might exert effects on schizophrenia symptoms, possibly through modulation of the immune response or direct effects on *T. gondii*, require further exploration (58–60).

Methodological Considerations

This review highlights several methodological challenges. The heterogeneity in study designs, including differences in population characteristics, treatment durations, and outcome measures, complicated data synthesis (61). Variations in scales used to measure outcomes and diverse interventions introduced additional complexity, limiting study

comparability (62). Small sample sizes and short follow-up periods in some studies may have reduced statistical power and limited the assessment of long-term outcomes. Geographic and cultural differences further complicate the generalizability of findings (61,63).

Limitations

Applying meta-analytic techniques to schizophrenia treatment studies presented challenges due to variations in study designs, outcome measures, and interventions, which complicated result synthesis. Differences in control groups, baseline treatments, and potential biases limited generalizability, while small sample sizes and inconsistent follow-up periods affected the detection of significant effects. Geographic and cultural factors also influenced outcomes. To address these limitations, we applied statistical techniques to standardize mean differences across studies and used time as a moderator, focusing exclusively on clinical trials to ensure consistency and enhance reliability.

Future Directions

Given the mixed results and the methodological challenges identified, future research should focus on large-scale, well-designed RCTs with adequate power to detect meaningful effects. Studies should aim to standardize outcome measures and include long-term follow-up to assess the durability of treatment effects. Furthermore, research should explore the biological mechanisms underlying the potential benefits of minocycline and other antibiotics in schizophrenia, with a focus on identifying biomarkers that can predict treatment response.

6.1.6 Captura de pantalla de primera página del artículo o notificación de aceptación por parte de la revista

Precaución: Este correo electrónico se originó desde fuera de la universidad. No haga clic en los enlaces ni abra archivos adjuntos a menos que reconozca al remitente y tenga conocimiento de que el contenido es seguro.

28-sep-2024

Estimados autores:

Su manuscrito titulado "Eficacia de los medicamentos anti-toxoplasma en la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia y el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo: una revisión sistemática y metanálisis" ha sido enviado con éxito en línea a Schizophrenia Bulletin.

Si cree que ha recibido esta notificación por error, notifique a la oficina editorial de inmediato respondiendo a este correo electrónico. De lo contrario, consulte el manuscrito anterior ID SZBLTN-ART-24-0545 en toda la correspondencia futura. Puede ver el estado de su manuscrito en su Centro de autores.

Si hay algún cambio en su información de contacto, inicie sesión en Manuscript Central en <https://mc.manuscriptcentral.com/szbltn> y edite su información de usuario según sea necesario.

ACCESO ABIERTO OPCIONAL – Tenga en cuenta que si su manuscrito es aceptado para su publicación en el Boletín de Esquizofrenia, tendrá la opción, con un cargo adicional, de hacer que su artículo esté disponible gratuitamente en línea inmediatamente después de su publicación bajo la iniciativa Oxford Open (ver https://academic.oup.com/journals/pages/open_access). Los cargos aplicables se pueden encontrar aquí (https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/charges).

Gracias por enviar su manuscrito al Boletín de Esquizofrenia.

Sinceramente
Boletín de Esquizofrenia Oficina Editorial

Nuestra Política de Privacidad establece cómo Oxford University Press maneja su información personal y sus derechos a oponerse al procesamiento de su información personal como parte de nuestras actividades comerciales. Esta política también explica de manera general cómo recibimos información sobre usted: <https://global.oup.com/privacy?cc=gb>

 Responder  Responder a todos  Reenviar

6.2 Avance del producto desarrollado y su participación

Durante el primer año se desarrolló el protocolo de investigación, el cual fue presentado a la Universidad del Rosario, la Universidad del Quindío y la Clínica Nuestra Señora de la Paz. Este proceso permitió obtener la aprobación del proyecto y definir los roles de cada miembro del equipo. Como residentes, nos encargamos de gestionar la firma del consentimiento informado y preparar las herramientas necesarias para la implementación del estudio.

En el segundo año se llevó a cabo la fase de recolección de datos, que incluyó la realización de entrevistas y la aplicación de las escalas establecidas en el protocolo. En esta etapa, evaluamos a 300 participantes distribuidos en tres grupos: 100 pacientes, 100 controles ambientales y 100 controles familiares, todos reclutados en la Clínica Nuestra Señora de la Paz.

Durante el tercer año se recopilaron y organizaron los datos y muestras obtenidos, con el objetivo de analizarlos y generar los resultados del estudio. Además, los participantes con resultados positivos en paraclínicos fueron contactados nuevamente para garantizar una atención adecuada.

Paralelamente, se realizaron reuniones mensuales de investigación con el equipo del CeRSaMe (Centro de Rehabilitación y Salud Mental), el primer lunes de cada mes, para revisar el progreso general de todos los proyectos en curso, incluido este estudio. Estos avances fueron evaluados y avalados por el tutor encargado, el Dr. Juan Fernando Cano.

Adicionalmente, se diseñó y ejecutó la recolección de información para un artículo de revisión sistemática enfocado en la esquizofrenia y el uso de medicamentos anti-Toxoplasma, tanto en monoterapia como en combinación con tratamiento antipsicótico. Durante la elaboración de este artículo, se desarrollaron tablas detalladas de extracción y evaluación de sesgo, asegurando una representación precisa y rigurosa de los datos obtenidos.

6.3 Monografías, capítulos de libro

No aplica

6.4 Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año

Evidencia de que se verificó asistencia al menos del 90% de las sesiones programada de acuerdo con el reglamento académico de posgrados

<https://www.urosario.edu.co/Documentos/Administrativos/Decretos/Decreto-Rectoral-1547-Reglamento-Academico-de-Posg.pdf>

6.5 Cursos, certificados de presentación en eventos académicos

- Participación en el LXII CONGRESO COLOMBIANO PSIQUIATRIA en la cual se expone la investigación terminada: Toxoplasmosis y esquizofrenia: Fenotipo y serotipo de una cohorte colombiana

12:30 - 14:30

INVESTIGACIONES TERMINADAS

- **Prevalencia síntomas afectivos y comportamentales en pacientes con enfermedad de Huntington**
Dra. Angela María Iragorri, Dr. Juan Felipe Rodríguez, Dra. Mariana Herazo
- **Impacto del conflicto armado colombiano en la salud mental: Un estudio longitudinal en el eje cafetero durante 16 años**
Dr. Germán Alberto Moreno Gómez, Dr. Jairo Franco Londoño, Dr. Juan Darío Franco Ramírez, Dra. Juanita Moreno, Dr. Mateo Moreno, Dr. Mauricio Castaño, Dr. Sergio Barreto, Dra. Valeria Arango
- **Uso del modelo Doble Diamante como estrategia de codiseño de una plataforma de tratamiento multimodal con énfasis en la anosognosia, para personas con enfermedad de Alzheimer leve y sus cuidadores**
Dra. Antonia Yepes, Dr. Carlos Tobón, Dra. Claudia Madrigal, Dra. Claudia Ramos, Dr. Francisco Lopera, Dra. Jenny García, Dra. Laura Ospina Pinillos, Dra. Margarita Giraldo, Dr. Omar Pino
- **Factores de riesgo cardiovascular en pacientes psiquiátricos latinoamericanos hospitalizados: Una cohorte retrospectiva**
Dra. Anita Restrepo, Dr. Carlos Miranda, Dra. Jennifer Lasso, Dr. Jose Miguel Erazo, Dr. Juan Rivas, Dr. Juan Esteban Gómez Mesa, Dra. Laura López, Dra. María Juliana Martínez, Dr. Mauricio Hernández
- **Toxoplasmosis y esquizofrenia: Fenotipo y serotipo en una cohorte colombiana**
Dr. Ailan Farid Arenas, Dra. Alejandra de la Torre, Dr. Alexie Vallejo Silva, Dr. Andrés Felipe Sarmiento, Dra. Daniela Méndez, Dr. Germán Mejía, Dra. Jennifer Nessim, Dr. Jonathan Irreño, Dr. Jorge Enrique Gómez, Dr. Juan Fernando Cano Romero, Dr. Juan David Valencia, Dra. Mónica Vargas, Dr. Nestor Ivan Cardona, Dr. Sebastián Galindo
- **Situación del suicidio en niños, niñas y adolescentes en Colombia en el período 2013 a 2022: Análisis de datos epidemiológicos y autopsias psicológicas**
Dr. Carlos Andrés Vargas, Dra. Jennifer García, Dr. Julián David Palacio Jaramillo, Dr. Juan Pablo Zapata Ospina, Dra. María Alejandra Amaya

6.6

Referencias

1. 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 Sep;390(10100):1211–59.
2. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Med*. 2005 May 31;2(5):e141.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing; 2022.

4. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet* [Internet]. 2022;399(10323):473–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362101730X>
5. van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, Tsuang MT. Genetics of Schizophrenia. In 2016. p. 99–141.
6. 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* [Internet]. 2018;17(1):49–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20490>
7. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016 Jul;388(10039):86–97.
8. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 22;511(7510):421–7.
9. Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophr Bull*. 2009 Mar 30;35(3):549–62.
10. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022 Apr 8;
11. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite Immunol* [Internet]. 2009;31(11):706–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3024.2009.01131.x>
12. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov M V, Dickerson F, Severance EG, et al. Toxoplasma gondii: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):983–92.
13. Sutherland 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 Sep 15;132(3):161–79.

14. Oncu-Oner T, Can S. Meta-analysis of the relationship between *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Ann Parasitol*. 2022;68(1):103–10.

15. 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* [Internet]. 2022;4(2):48–60. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.prcp.20210041>

16. Brown AS. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 Apr 1;32(2):200–2.

17. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Mar 1;167(3):261–80.

18. Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Schizophr Res* [Internet]. 2022;247:7–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996421001742>

19. Mortensen PB, Nørgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sørensen 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.

20. Fuglewicz AJ, Piotrowski P, Stodolak A. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017 Sep 29;26(6):1031–6.

21. Daré LO, Bruand PE, Gérard D, Marin B, Lameyre V, Boumédiène F, et al. Associations of mental disorders and neurotropic parasitic diseases: a meta-analysis in developing and emerging countries. *BMC Public Health*. 2019 Dec 5;19(1):1645.

22. Brown AS, Patterson PH. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011;37(2):284–90. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-lookup/doi/10.1093/schbul/sbq146>
23. Däubener W, Remscheid C, Nockemann S, Pilz K, Seghrouchni S, Mackenzie C, et al. Anti-parasitic effector mechanisms in human brain tumor cells: Role of interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol*. 1996 Feb 23;26(2):487–92.
24. Chorlton SD. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia: a review of published RCTs. *Parasitol Res* [Internet]. 2017;116(7):1793–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-017-5478-y>
25. Schürhoff F, Fond G, Berna F, Bulzacka E, Godin O, Boyer L, et al. Centres Experts Schizophrénie, un outil pour le soin et la recherche : retour sur 10 ans d’expérience. *Encephale*. 2019 Feb;45(1):9–14.
26. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987 Jan 1;13(2):261–76.
27. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Nov;(7):49–58.
28. Andreasen NC, Arndt S, Del Miller D, Flaum M, Nopoulos P. Correlational Studies of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms: An Overview and Update. *Psychopathology*. 1995;28(1):7–17.
29. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012;65(9):934–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435612000790>
30. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018 Apr;23(2):60–3.

31. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019;14898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
32. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
33. Zhang L, Zheng H, Wu R, Zhu F, Kosten TR, Zhang XY, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jul;85:69–76.
34. 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 Sep 23;26(9):1185–93.
35. Wang HL, Xiang YT, Li QY, Wang XP, Liu ZC, Hao SS, et al. The effect of artemether on psychotic symptoms and cognitive impairment in first-episode, antipsychotic drug-naive persons with schizophrenia seropositive to *Toxoplasma gondii*. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2014;53:119–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395614000569>
36. Dickerson F, Stallings C, Vaughan C, Orioni A, Goga J, Khushalani S, et al. Artemisinin reduces the level of antibodies to gliadin in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2011;129(2–3):196–200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996411002179>
37. Dickerson FB, Stallings CR, Boronow JJ, Orioni AE, Yolken RH. A double-blind trial of adjunctive azithromycin in individuals with schizophrenia who are seropositive for *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res* [Internet]. 2009;112(1–3):198–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996409002205>

38. Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, Chaudhry IB, Dazzan P, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2018 Nov;5(11):885–94.
39. Kelly DL, Sullivan KM, McEvoy JP, McMahon RP, Wehring HJ, Gold JM, et al. Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2015;35(4):374–81. Available from: <https://journals.lww.com/00004714-201508000-00004>
40. Khodaie-Ardakani MR, Mirshafiee O, Farokhnia M, Tajdini M, Hosseini SMR, Modabbernia A, et al. Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Psychiatry Res*. 2014 Mar;215(3):540–6.
41. 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* [Internet]. 2010;71(02):138–49. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/double-blind-randomized-study-minocycline-treatment>
42. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: A double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1–3):169–76.
43. Weiser M, Levi L, Burshtein S, Chiriță R, Cirjaliu D, Gonen I, et al. The effect of minocycline on symptoms in schizophrenia: Results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2019 Apr;206:325–32.
44. Shibre T, Alem A, Abdulahi A, Araya M, Beyero T, Medhin G, et al. Trimethoprim as Adjuvant Treatment in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Schizophr Bull*. 2010 Jul 1;36(4):846–51.

45. 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* [Internet]. 2019;118:66–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002239561930439X>
46. Chaves C, Marque CR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, Ferrari TB, Santos AC, et al. Effects of minocycline add-on treatment on brain morphometry and cerebral perfusion in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2015;161(2–3):439–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414007087>
47. Krynicki CR, Dazzan P, Pariante CM, Barnes NM, Vincent RC, Roberts A, et al. Deconstructing depression and negative symptoms of schizophrenia; differential and longitudinal immune correlates, and response to minocycline treatment. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021;91:498–504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120323801>
48. Liu F, Zhang B, Xie L, Ruan Y, Xu X, Zeng Y, et al. Changes in plasma levels of nitric oxide metabolites and negative symptoms after 16-week minocycline treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2018;199:390–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996418301518>
49. Zhang L, Zheng H, Wu R, Kosten TR, Zhang XY, Zhao J. The effect of minocycline on amelioration of cognitive deficits and pro-inflammatory cytokines levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2019;212:92–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996419303469>
50. Fond G, Boyer L, Gaman A, Laouamri H, Attiba D, Richard JR, et al. Treatment with anti-toxoplasmic activity (TATA) for toxoplasma positive patients with bipolar disorders or schizophrenia: A cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2015 Apr;63:58–64.
51. De Witte LD, Munk Laursen T, Corcoran CM, Munk-Olsen T, Bergink V. Association between doxycycline use and long-term functioning in patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2024;117:66–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088915912300418X>

52. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2008 May 12;13(5):470–9.
53. Webster JP, McConkey GA. *Toxoplasma gondii*-altered host behaviour: clues as to mechanism of action. *Folia Parasitol (Praha)* [Internet]. 2010;57(2):95–104. Available from: <http://folia.paru.cas.cz/doi/10.14411/fp.2010.012.html>
54. Du F, Cooper A, Cohen BM, Renshaw PF, Öngür D. Water and metabolite transverse T2 relaxation time abnormalities in the white matter in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2012;137(1–3):241–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996412000515>
55. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Minocycline as Adjunctive Therapy for Schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2008 Sep;31(5):287–92.
56. Benoit A, Bodnar M, Malla AK, Joobor R, Bherer L, Lepage M. Changes in memory performance over a 12-month period in relation to achieving symptomatic remission after a first-episode psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2014;153(1–3):103–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996414000474>
57. Sharma AN, Elased KM, Lucot JB. Rosiglitazone treatment reversed depression-but not psychosis-like behavior of db/db diabetic mice. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2012;26(5):724–32. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811111434620>
58. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [11 C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *American Journal of Psychiatry*. 2016 Jan 1;173(1):44–52.
59. Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental

disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand.* 2014 Mar 11;129(3):163–79.

60. Müller N, Schwarz MJ. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Jun 31;258(S2):97–106.

61. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011;343(oct18 2):d5928–d5928. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.d5928>

62. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature* [Internet]. 2018;555(7695):175–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature25753>

63. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* [Internet]. 2005;2(8):e124. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0020124>