

*Cambios en el
comportamiento
asociados a
parásitos*



Elena M. Izquierdo Rodríguez
Curso 2016-2017
Pilar Foronda Rodríguez
Aarón Martín Alonso

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



Índice

Abstract	2
Introducción.....	2
Material y métodos.....	2
Resultados	3
Toxoplasma gondii y la esquizofrenia:	4
Toxoplasma gondii y el trastorno bipolar:	5
Toxoplasma gondii y las conductas suicidas:	6
Toxoplasma gondii y las enfermedades mentales congénitas:	7
Discusión y conclusiones	7
Bibliografía.....	8

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



Abstract

Toxoplasma gondii is a protozoan parasite that persists in host's tissues, including the brain, for which it has an especial affinity. For the past decades, *T. gondii* was only considered hazardous in immunosuppressed patients and pregnant women who were going through an acute infection during their gestation, but recently, due to this affinity for cerebral tissue, *T. gondii* has been associated to several psychiatric disorders and suicidal behavior. This increasing relationship between *T. gondii* and mental diseases made us focus in that parasite in our review, in which we will analyze some articles that speak about the veracity of this association and its possible consequences.

Introducción

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular presente en un tercio de la población mundial, aunque la prevalencia en algunos países alcanza el 95% en ancianos ^[1,2]. En humanos, *T. gondii* normalmente se adquiere por ingestión de carne poco cocinada que contiene quistes de bradizoítos; también por consumo directo de los ooquistes del parásito que se encuentran presentes en heces de gatos infectados ^[3,4] o en agua contaminada ^[5]. También se han reportado casos de parasitación vía transfusional. Una vez en el organismo, *T. gondii* presenta un fuerte tropismo por el tejido muscular y cerebral, donde formará quistes y establecerá una infestación crónica durante toda la vida del hospedador ^[6]. A pesar de que la infección crónica generalmente se ha pensado asintomática en pacientes inmunocompetentes, en los últimos años se ha descubierto que es capaz de manipular el comportamiento del hospedador ^[7]. Se cree que dicho mecanismo está encaminado a la mayor transmisión del parásito desde el hospedador intermediario (roedor) al definitivo (gato), ^[8] ya que en modelos animales se ha observado que los ratones portadores crónicos del parásito pasaban de experimentar repulsión a atracción por el olor de los felinos y su actividad motora y de respuesta a estímulos se redujo. ^[9-12]

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de los trabajos realizados sobre las posibles consecuencias de la infección crónica en humanos por *T. gondii* en el comportamiento y las enfermedades mentales.

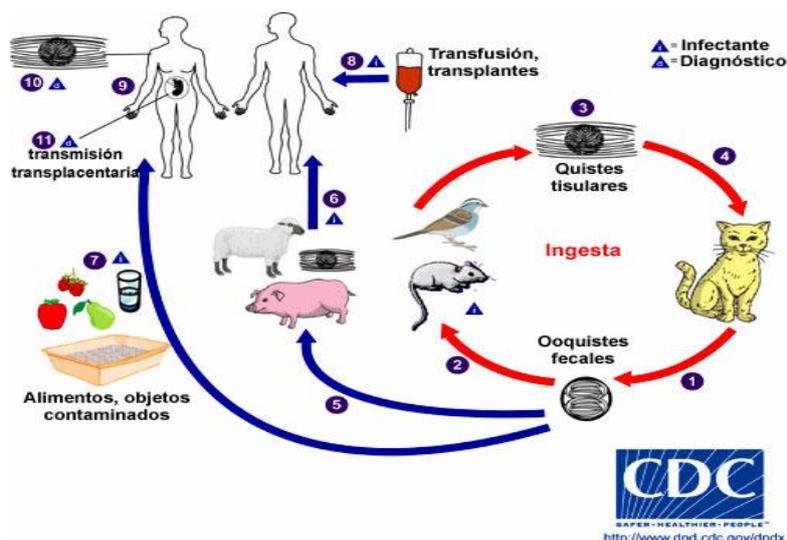


Ilustración 1: ciclo de transmisión de *Toxoplasma gondii*. Extraída de la página web de Centre of Disease Cntrl and prevention (CDC).

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



Material y métodos

Toda la bibliografía fue extraída de la web del Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Las palabras claves buscadas fueron:

- “*Toxoplasma gondii* behaviour changes”: obteniendo 93 resultados.
- “*Toxoplasma gondii* schizophrenia”: con 191 resultados.
- “*Toxoplasma gondii* bipolar disorder”: dado lugar a 42 resultados.
- “*Toxoplasma gondii* mental diseases”: con 328 resultados.

Para la realización de este trabajo se emplearon un total de 49 artículos.

Resultados

Las primeras investigaciones sobre la relación entre los agentes infecciosos (virus, espiroquetas y protozoos) y las enfermedades mentales se realizaron hace más de cien años. ^[13] Desde entonces, se han descrito dos tipos de mecanismos por los que dichos agentes podían dar lugar a psicosis: directamente, afectando a las neuronas y estructuras cerebrales; o indirectamente, por activación del sistema inmune y la consiguiente liberación de factores neurotóxicos. ^[14, 15]

En la última década, *T. gondii* ha ganado importancia en relación al desarrollo de las enfermedades mentales, el número de publicaciones que relacionan la toxoplasmosis a la esquizofrenia o al trastorno bipolar se ha incrementado en los últimos años. ^[7]

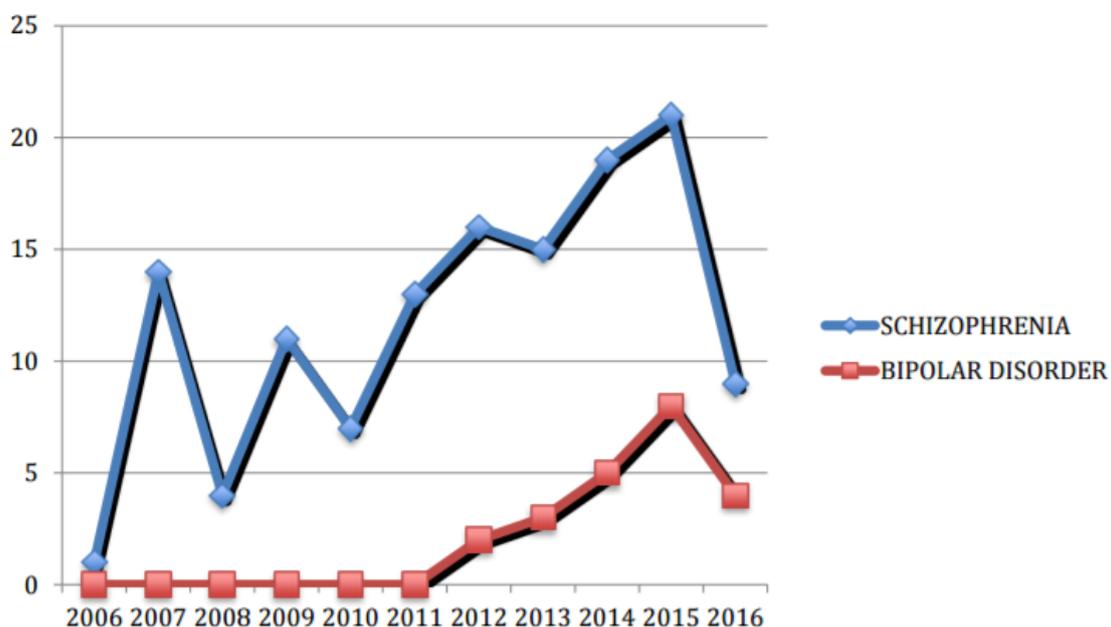


Ilustración 2: Publicaciones disponibles en Pubmed en los últimos años que hablan de la relación entre la esquizofrenia o el trastorno bipolar y la toxoplasmosis (eje Y) en relación a los años (eje X). Extraída de: Is *Toxoplasma gondii* a Trigger of Bipolar Disorder? ^[7]

A pesar de este gran número de estudios centrados en *T. gondii*, no se ha establecido claramente el rol del parásito en la patogénesis de los trastornos psiquiátricos, sin embargo, en

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



los últimos años se han establecido las siguientes hipótesis sobre los mecanismos de acción de *T. gondii*:^[7]

- Las células gliales, especialmente los astrocitos, se ven selectivamente afectados tanto en toxoplasmosis como en la esquizofrenia, lo que explicaría la mayor prevalencia de psicosis cuando existe infección por *T. gondii*.^[16]
- Los quistes cerebrales que contienen al parásito se localizan preferentemente en el córtex frontal o la amígdala, estructuras cerebrales involucradas en la regulación del comportamiento ante el miedo.^[10,17,18]
- La toxoplasmosis crónica induce la retracción dendrítica en la parte basolateral de la amígdala, además de una reducción en la secreción de hidrocortisona, lo que explicaría los cambios en el comportamiento que se asocian al parásito.^[19]
- *Toxoplasma gondii* es capaz de inducir cambios en la estructura y función de los circuitos corticolímbicos, relacionados con las reacciones impulsivas y respuestas agresivas; lo cual explicaría los cambios observados en el comportamiento en humanos infectados.^[20,21]
- También se ha visto que *T. gondii* es capaz de influir en las rutas de los neurotransmisores, aumentando los niveles de dopamina (DA) y modulando las señales de la serotonina, el ácido γ -aminobutírico y el glutamato; todos ellos implicados en las conductas agresivas y en la patogénesis de los desórdenes psicóticos en humanos.^[22-26]
- Una vez establecida la infección, se observa un aumento en el metabolismo de la DA, especialmente en la región límbica, una de las principales áreas cerebrales afectadas en el trastorno bipolar.^[27] Se ha demostrado que el genoma de *T. gondii* induce dos genes que codifican enzimas con actividad tirosina hidroxilasa, encargada de la síntesis de DA a nivel cerebral, hecho que relaciona las conductas psicóticas con *T. gondii*.^[28]
- La toxoplasmosis crónica también da lugar a alteraciones inmunológicas, como la elevada producción de citoquinas en el cerebro del hospedador.^[26] Estos mediadores de la inflamación pueden tener un efecto directo en la regulación de la neurotransmisión, dando lugar a intentos de suicidio y otras conductas autoagresivas en pacientes con toxoplasmosis. Además, este estado proinflamatorio, que incluye tanto a la respuesta innata como a la adaptativa, se ha observado claramente tanto en los episodios depresivos como maniáticos del trastorno bipolar.^[26,29-36]
- Finalmente, en un estudio realizado en ratas se observó que la infección por *T. gondii* aumentaba los niveles de testosterona, hormona que reduce el miedo y aumenta la atracción sexual en machos. Se ha observado que los hombres infectados presentan mayores niveles de testosterona que aquellos libres de la infección; paradójicamente, en mujeres parece que la toxoplasmosis da lugar a una reducción de dicha hormona, lo que podría explicar una diferente respuesta en las variaciones del comportamiento ligada al sexo.^[20,37,38]

Toxoplasma gondii y la esquizofrenia:

La relación entre la seroprevalencia de *T. gondii* y la esquizofrenia parece ser la más clara; la mayoría de los estudios apuntan a que el parásito sí tiene influencia sobre la etiopatogénesis de dicha enfermedad. Algunos artículos que apoyan este hecho son:

Un estudio odd-ratio examinó la relación existente entre la toxoplasmosis, las infecciones por citomegalovirus y por el virus del herpes simple tipo 1 y 2; y la esquizofrenia y el trastorno

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



bipolar mediante métodos serológicos. El estudio contaba con 495 muestras serológicas, en las cuales se examinó la presencia de IgG para los patógenos previamente mencionados. La seroprevalencia de *T. gondii* era significativamente mayor en los pacientes que padecían esquizofrenia (OD = 4.7) y trastorno bipolar (OD = 3.0) que en los controles sanos. [39]

Anteriormente, otro estudio Odd-ratio había establecido la presencia de anticuerpos contra *T. gondii* y el primer episodio de esquizofrenia. Se analizó el suero de 38 pacientes que habían sido hospitalizados por brotes de esquizofrenia, ninguno presentaba signos de inmunodeficiencias u otras anormalidades inmunológicas en el momento de su ingreso. Como control, se empleó el suero de 27 individuos sanos. En ambos grupos se determinaron los niveles de IgG e IgM mediante enzimoimmuno ensayos. Los niveles de anticuerpos encontrados fueron mayores en las muestras de pacientes esquizofrénicos que en los controles, el 38,6% de los enfermos tenía IgG contra *T. gondii*, mientras que, en el caso de los controles, sólo el 11,1%. Además, un 42.1% de las 38 muestras problema presentaban tanto IgG como IgM; en cuanto a los pacientes sanos, el porcentaje se mantuvo en el 11,1%. [40]

Class of antibody	No. (%) of samples reactive, by patient group		P ^a
	Patients with FES (n = 38)	Control subjects (n = 27)	
IgG	14 (36.8)	3 (11.1)	.02
IgM	5 (13.1)	1 (3.7)	—
IgG or IgM	16 (42.1)	3 (11.1)	.007

^a Fisher's exact test.

Ilustración 3: Resultados estudio Odd- ratio relacionado niveles de anticuerpos para *T. gondii* y el primer episodio de esquizofrenia. Extraído de: *Antibodies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia*.

Otro ensayo investiga de la posible relación entre una sustancia producida por *T. gondii*, similar al ácido lisérgico, y la esquizofrenia. A lo largo del artículo se plantea la posibilidad de que la intoxicación crónica por dicha sustancia puede ser la causante de los estados esquizofrénicos. En los 42 casos de esquizofrenia psicótica estudiados, la prevalencia de *T. gondii* era del 69.04%, por lo que se concluye que *T. gondii* debe de ser considerado como un factor desencadenante de la esquizofrenia. [42]

Toxoplasma gondii y el trastorno bipolar:

La influencia de *T. gondii* en el trastorno bipolar parece no estar tan claramente definida como en la esquizofrenia. A pesar de eso, una gran parte de los estudios llevados a cabo en la última década apuntan a que sí existe relación entre la toxoplasmosis y esta enfermedad mental. Algunos artículos recientes sobre el tema son:

Una encuesta transversal llevada a cabo en 7440 individuos con edades entre 15 y 39 años investigó la relación entre la exposición a *T. gondii* y los trastornos del comportamiento. Los

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



resultados mostraron una significativa relación entre la seropositividad a *T. gondii* y el trastorno bipolar tipo I, aquellas personas que habían estado en contacto con el parásito presentaban aproximadamente 2-3 veces más posibilidades de padecer dicha enfermedad que los individuos seronegativos. [42]

Otro estudio de casos y controles sobre prevalencia de *T. gondii* investigó las relaciones entre el contacto con el parásito y el trastorno bipolar. Se comparó el suero (IgG e IgM) de 110 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar y 106 individuos sanos de Francia. Los resultados mostraron que los seropositivos por cualquiera de las dos inmunoglobulinas eran significativamente mayores entre los pacientes bipolares que en los controles. Concluyeron que un resultado positivo a *T. gondii* se traduciría en una probabilidad de padecer trastorno bipolar 3.6 veces mayor que en el caso de los seronegativos. [43]

En contraste a lo anterior, un estudio realizado en 2013 comparando la seropositividad de *T. gondii* en trastorno bipolar tipo I y sujetos sanos en Irán, un país con alta prevalencia de toxoplasmosis, mostró que no había diferencias significativas entre los sueros de ambos grupos. [44]

Toxoplasma gondii y las conductas suicidas:

El suicidio se encuentra entre las diez causas más frecuentes de muerte en el mundo, siendo responsable de un 11,5% del total. Además, hay que tener en cuenta que las tres grandes causas de defunción (enfermedades coronarias, cáncer y enfermedades cerebrovasculares) se han ido reduciendo a lo largo de la última década, mientras que la tasa de suicidios se ha mantenido estable; con lo cual, estamos ante un problema de creciente importancia a nivel mundial. [45]

Debido a esto, la universidad de Maryland realizó un estudio a lo largo de siete años en el que trataban de identificar los desencadenantes naturales implicados en los intentos de suicidio. Encontraron relación entre el nivel de alérgenos en el aire y las conductas autoagresivas, dicha relación también se observaba con patógenos que afectaban al córtex prefrontal, como *T. gondii*. [45]

Una investigación llevada a cabo en pacientes depresivos adolescentes, que recientemente habían iniciado su tratamiento con Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mostró que, de los 108 participantes, los que habían intentado suicidarse tenían valores serológicos medios para toxoplasmosis más altos que aquellos que nunca habían atentado contra su propia vida. Concluyeron que la determinación de los niveles de anticuerpos contra *T. gondii* podría darnos una idea de la probabilidad de aparición de conductas suicidas en jóvenes tratados con antidepresivos. [46]

Dicha asociación fue ratificada en un estudio realizado en 283 pacientes de un psiquiátrico, 156 de ellos presentaban antecedentes de intentos de suicidio, en los que se estudiaron IgG e IgM contra *T. gondii*. No sólo se observó que los niveles más altos de IgG se daban entre estos

Muertes anuales

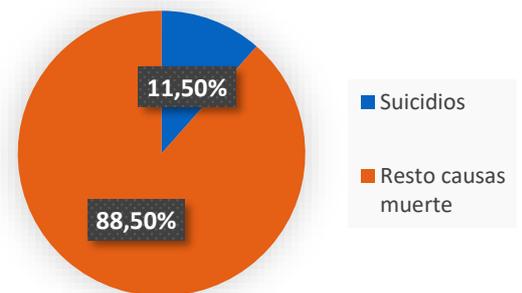


Ilustración 4: Gráfico de causas de muerte anuales basado en datos de *Toxoplasma gondii*, the Immune System, and Suicidal Behavior.

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



156, además se observó que la seroprevalencia aumentaba en función del número de intentos de suicidio del paciente. ^[47]

Toxoplasma gondii y las enfermedades mentales congénitas:

Toxoplasma gondii y las afecciones congénitas siempre han estado ligadas. El parásito, en la fase aguda de la infección, es capaz de atravesar la barrera placentaria, dando lugar a malformaciones o muerte. Hasta la última década, se consideraba que una infección crónica no suponía un peligro para el feto; sin embargo, el creciente número de investigaciones que señalan las relaciones entre *T. gondii* y las enfermedades mentales han hecho plantearse a la comunidad científica la posibilidad de adquisición de dichos trastornos durante el embarazo debidas al parásito. El número de estudios aún es muy pequeño, y sus muestras poco representativas, sin embargo, concluyen que *T. gondii* no tiene relación con la aparición de enfermedades mentales congénitas. Algunos ejemplos son:

En 2016 se realizó un estudio que relacionaba los niveles de IgG para *T. gondii* de mujeres embarazadas, con el comportamiento de sus hijos a los 5 años. No se vio relación entre posibles conductas bipolares en los hijos y niveles de IgG en las madres, ya fueran moderadamente altos o muy altos. ^[48]

Otro estudio realizado en madres con altos niveles de IgG concluyó que, aunque ellas sí estaban en riesgo de padecer enfermedades mentales como la esquizofrenia, el comportamiento de sus hijos a lo largo de sus primeros años no mostraba relación alguna con la mayor o menor seroprevalencia, por lo que se afirma que la presencia de niveles elevados de IgG en mujeres embarazadas no constituye un riesgo para la salud mental de los hijos, aunque sí para ellas. ^[49]

Discusión y conclusiones

A pesar de la gran cantidad de artículos que se han desarrollado en los últimos años para confirmar o desmentir el vínculo entre *T. gondii* y las enfermedades mentales, aún hay algunas patologías, como el trastorno bipolar, en las que la influencia del parásito no está del todo clara, por lo que se necesita un mayor número de estudios con muestras representativas.

La influencia de *T. gondii* en la patogénesis de la esquizofrenia (exceptuando la congénita), los intentos de suicidio y los comportamientos agresivos parece ser clara, por lo que la infección crónica por *T. gondii* debe ser considerado un factor de riesgo en su desarrollo.

Además, no podemos obviar que actualmente se han demostrado mecanismos llevados a cabo por *T. gondii* en el SNC que conllevan alteraciones en el comportamiento del huésped, incluso en inmunocompetentes. Por tanto, es necesaria una actualización del ciclo del parásito, donde se represente su fase cerebral como un mecanismo general, no exclusivo del estado inmune del paciente.

Hasta ahora, *Toxoplasma gondii* se había considerado como un patógeno relativamente inocuo, a excepción de los huéspedes inmunodeficientes o embarazadas en fase aguda. Sin embargo, las investigaciones de la última década dejan de manifiesto que juega un papel importante en la salud mental del portador. Por tanto, se debería revisar la percepción

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



existente acerca de *T. gondii*, evaluando la importancia que parece tener como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades mentales.

Bibliografía

- [1] Montoya, J.G.; Liesenfeld, O. Toxoplasmosis. *Lancet* **2004**, 363, 1965–1976.
- [2] Robert-Gangneux, F.; Dardé, M.L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin. Microbiol. Rev.* **2012**, 25, 264–296.
- [3] Jones, J.L.; Dargelas, V.; Roberts, J.; Press, C.; Remington, J.S.; Montoya, J.G. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, 49, 878–884.
- [4] Weiss, L.M.; Dubey, J.P. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int. J. Parasitol.* **2009**, 39, 895–901.
- [5] Bahia-Oliveira, L.M.; Jones, J.L.; Azevedo-Silva, J.; Alves, C.C.; Oréface, F.; Addiss, D.G. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **2003**, 9, 55–62.
- [6] Bamne, M.; Wood, J.; Chowdari, K.; Watson, A.M.; Celik, C.; Mansour, H.; Klei, L.; Gur, R.C.; Bradford, L.D.; Calkins, M.E.; et al. Evaluation of HLA polymorphisms in relation to schizophrenia risk and infectious exposure. *Schizophr. Bull.* **2012**, 38, 1149–1154.
- [7] Claudia del Grande, Luca Galli, Elisa Schiavi, Liliana Dell’Osso, Fabrizio Bruschi. Is *Toxoplasma gondii* a trigger of bipolar disorder? *Pathogens* **2017** Jan 10;6(1)
- [8] Vyas, A. Mechanisms of Host Behavioral Change in *Toxoplasma gondii* Rodent Association. *PLoS Pathog.* **2015**, 11, e1004935.
- [9] Berdoy, M.; Webster, J.P.; Macdonald, D.W. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proc. Biol. Sci.* **2000**, 267, 1591–1594.
- [10] Vyas, A.; Kim, S.K.; Giacomini, N.; Boothroyd, J.C.; Sapolsky, R.M. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 6442–6447.
- [11] Gulinello, M.; Acquarone, M.; Kim, J.H.; Spray, D.C.; Barbosa, H.S.; Sellers, R.; Tanowitz, H.B.; Weiss, L.M. Acquired infection with *Toxoplasma gondii* in adult mice results in sensorimotor deficits but normal cognitive behavior despite widespread brain pathology. *Microbes. Infect.* **2010**, 12, 528–537.
- [12] Gatkowska, J.; Wiczorek, M.; Dziadek, B.; Dzitko, K.; Dlugonska, H. Behavioral changes in mice caused by *Toxoplasma gondii* invasion of brain. *Parasitol. Res.* **2012**, 111, 53–58.
- [13] Yolken, R.H.; Torrey, E.F. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol. Psychiatry* **2008**, 13, 470–479.
- [14] Block, M.L.; Hong, J. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Prog. Neurobiol.* **2005**, 76, 77–98.
- [15] Bergink, V.; Gibney, S.M.; Drexhage, H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: A search for peripheral markers. *Biol. Psychiatry* **2014**, 75, 324–331.
- [16] Halonen, S.K.; Lyman, W.D.; Chiu, F.C. Growth and development of *Toxoplasma gondii* in human neurons and astrocytes. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1996, 55, 1150–1156.
- [17] McConkey, G.A.; Martin, H.L.; Bristow, G.C.; Webster, J.P. *Toxoplasma gondii* infection and behaviour—location, location, location? *J. Exp. Biol.* **2013**, 216, 113–119.
- [18] Berenreiterová, M.; Flegr, J.; Kuběna, A.A.; Němec, P. The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: Implications for the behavioral manipulation hypothesis. *PLoS ONE* **2011**, 6, e28925.
- [19] Mitra, R.; Sapolsky, R.M.; Vyas, A. *Toxoplasma gondii* infection induces dendritic retraction

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



- in basolateral amygdala accompanied by reduced corticosterone secretion. *Dis. Model. Mech.* **2013**, 6, 516–520.
- [20] Coccaro, E.F.; Lee, R.; Groer, M.W.; Can, A.; Coussons-Read, M.; Postolache, T.T. *Toxoplasma gondii* infection: Relationship with aggression in psychiatric subjects. *Clin. Psychiatry* **2016**, 77, 334–341.
- [21] Coccaro, E.F.; Sripada, C.S.; Yanowitch, R.N.; Phan, K.L. Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biol. Psychiatry* **2011**, 69, 1153–1159.
- [22] Yolken, R.H.; Dickerson, F.B.; Torrey, E.F. *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol.* **2009**, 31, 706–715
- [23] Torrey, E.F.; Yolken, R.H. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg. Infect. Dis.* **2003**, 9, 1375–1380.
- [24] Coccaro, E.F.; Lee, R.; Kavoussi, R.J. Aggression, suicidality, and intermittent explosive disorder: Serotonergic correlates in personality disorder and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* **2010**, 35, 435–444.
- [25] Coccaro, E.F.; Lee, R.; Vezina, P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *J. Psychiatr. Res.* **2013**, 47, 1247–1253.
- [26] Flegr, J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends Parasitol.* **2013**, 29, 156–163.
- [27] Prandovszky, E.; Gaskell, E.; Martin, H.; Dubey, J.P.; Webster, J.P.; McConkey, G.A. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS ONE* **2011**, 6, e23866.
- [28] Gaskell, E.A.; Smith, J.E.; Pinney, J.W.; Westhead, D.R.; McConkey, G.A. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS ONE* **2009**, 4, e4801. [
- [29] Fabiani, S.; Pinto, B.; Bruschi, F. Toxoplasmosis and neuropsychiatric disease: Can serological studies establish a clear relationship? *Neurol. Sci.* **2013**, 34, 417–425.
- [30] Cox, D.; Chan, M.K.; Bahn, S. The potential of immune biomarkers to advance personalized medicine approaches for schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* **2015**, 203, 393–399.
- [31] Hamdani, N.; Doukhan, R.; Kurtlucan, O.; Tamouza, R.; Leboyer, M. Immunity, inflammation, and bipolar disorder: Diagnostic and therapeutic implications. *Curr. Psychiatry Rep.* **2013**, 15, 387.
- [32] Muneer, A. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investig.* **2016**, 13, 18–33.
- [33] Munkholm, K.; Braüner, J.V.; Kessing, L.V.; Vinberg, M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* **2013**, 47, 1119–1133.
- [34] Rosenblat, J.D.; Cha, D.S.; Mansur, R.B.; McIntyre, R.S. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2014**, 53, 23–34.
- [35] Janelidze, S.; Mattei, D.; Westrin, Å.; Träskman-Bendz, L.; Brundin, L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain. Behav. Immun.* **2011**, 25, 335–339.
- [36] Lindqvist, D.; Janelidze, S.; Hagell, P.; Erhardt, S.; Samuelsson, M.; Minthon, L.; Hansson, O.; Björkqvist, M.; Träskman-Bendz, L.; Brundin, L. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol. Psychiatry* **2009**, 66, 287–292.
- [37] Lim, A.; Kumar, V.; Hari Dass, S.A.; Vyas, A. *Toxoplasma gondii* infection enhances

Cambios en el comportamiento asociados a parásitos



testicular steroidogenesis in rats. *Mol. Ecol.* **2013**, 22, 102–110.

[38] Flegr, J.; Lindová, J.; Kodym, P. Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. *Parasitology* **2008**, 135, 427–431.

[39] Tedla, Y.; Shibre, T.; Ali, O.; Tadele, G.; Woldeamanuel, Y.; Asrat, D.; Aseffa, A.; Mihret, W.; Abebe, M.; Alem, A. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: A case-control study. *Ethiop. Med. J.* **2011**, 49, 211–220.

[40] Yolken RH., Bachmann S., Ruslanova I., Lillehoj E., Ford G., Torrey EF., Schroeder J. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis* **2001** Apr 15;32(8):1247

[41] Buentello, E. Comunicación preliminar sobre las relaciones entre toxoplasmosis, ácido lisérgico y esquizofrenia. *Gac Med Mex.* **1958** Oct;88(10):693-708; discussion 709-10.

[42] Pearce, B.D.; Kruszon-Moran, D.; Jones, J.L. The relationship between *Toxoplasma gondii* infection and mood disorders in the third National Health and Nutrition Survey. *Biol. Psychiatry* **2012**, 72, 290–295.

[43] Hamdani, N.; Daban-Huard, C.; Lajnef, M.; Richard, J.R.; Delavest, M.; Godin, O.; Le Guen, E.; Vederine, F.E.; Lépine, J.P.; Jamain, S.; et al. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J. Affect. Disord.* **2013**, 148, 444–448.

[44] Khademvatan, S.; Khajeddin, N.; Izadi, S.; Saki, J. Study of *Toxoplasma gondii* Infection in Patients with Bipolar Disorder. *J. Med. Sci.* **2013**, 13, 215–220.

[45] Okusaga O, Postolache TT. *Toxoplasma gondii*, the Immune System, and Suicidal Behavior. Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; **2012**. Chapter 19.

[46] Coryell W, Yolken R, Butcher B, Burns T, Dindo L, Schlechte J, Calarge C. Toxoplasmosis Titers and past Suicide Attempts Among Older Adolescents Initiating SSRI Treatment. *Arch Suicide Res.* **2016** Oct-Dec;20(4):605-13.

[47] Alvarado-Esquivel C, Sánchez-Anguiano LF, Arnaud-Gil CA, López-Longoria JC, Molina-Espinoza LF, Estrada-Martínez S, Liesenfeld O, Hernández-Tinoco J, Sifuentes-Álvarez A, Salas-Martínez C. *Toxoplasma gondii* infection and suicide attempts: a case-control study in psychiatric outpatients. *J Nerv Ment Dis.* **2013** Nov;201(11):948-52

[48] Freedman D1, Bao Y., Shen L., Schaefer CA., Brown AS. Maternal T. *gondii*, offspring bipolar disorder and neurocognition. *Psychiatry Res.* **2016** Sep 30;243:382-9.

[49] Xiao, J.; Buka, S.L.; Cannon, T.D.; Suzuki, J.; Viscidi, R.P.; Torrey, E.F.; Yolken, R.H. Serological pattern consistent with infection with type I *Toxoplasma gondii* in mothers and risk of psychosis among adult offspring. *Microbes Infect.* **2009**, 11, 1011–1018.