



Facultad de ciencias médicas

Escuela de medicina

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IG G CONTRA *TOXOPLASMA GONDII* EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL, DURANTE JUNIO DEL 2017

Trabajo de Investigación que se presenta como requisito para el título de médico

Diego Ferdinand Rosado Moreno

Carlos Orellana Román

Samborondón, Septiembre del 2017

APROBACION DE TUTOR

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil 15 de Diciembre del 2017

Yo Carlos Orellana Roman, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IGG CONTRA TOXOPLASMA GONDII EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS" presentado por el alumno Diego Ferdinand Rosado Moreno egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Junio a Julio del 2017 en el Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil.

CARLOS ORELLANA

Dr. Carlos Orellana Roman

Reg. Médico #

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, Teodoro Ferdinan Rosado Alvarez y Norma Verónica Moreno Layedra, los cuales me han apoyado incondicionalmente a través de todos los aspectos, profesionales y personales, en mis 24 años de vida.

A mis hermanos, Andrea Verónica Rosado Moreno, Gabriel Ferdinand Rosado Orellana y Teodoro Ferdinan Rosado Burgos, por su amistad, denuedo y confianza a lo largo del tiempo que hemos compartido nuestras vidas.

A mi abuelo, Leonardo Vicente Moreno Maldonado, por ser la motivación para elegir esta carrera y por sus innumerables y sabios consejos en ámbitos académicos y fuera de estos.

No pueden faltar tampoco mis amigos de aulas, los cuales se han convertido en una familia adquirida en mi vida, con los cuales hemos compartido un sinnúmero de momentos y emociones a lo largo de estos 6 años de estudio a cualquier hora del día.

PÁGINA DE RECONOCIMIENTO

El presente trabajo no hubiera podido ser realizado sin el apoyo de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Me encuentro sumamente agradecido con el Dr. Carlos Orellana Román, el cual a través de estos 6 años me ha apoyado y aceptado como su ayudante de cátedra en distintas materias y además, en el presente año, formó parte clave para la realización de esta investigación.

También me encuentro muy agradecido con la Dra. Sunny Sánchez Giler, la cual con su sabiduría y consejos fueron motor inicial para la realización de este proyecto y otros a porvenir en el futuro.

No pueden faltar la Dra. Adelaida Alvear, la Dra. Paola Escobar y la Lcda. Ana Ma. Beltrán, miembros del Centro de Docencia e Investigación del Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil, las cuales me permitieron cordialmente la realización del presente estudio en sus prestigiosas instalaciones.

ÍNDICE GENERAL

Aprobación del tutor	ii
Dedicatoria	iii
Reconocimiento	iv
Índice de cuadros	vii
Resumen	viii
Introducción	1
Capítulo 1	
1.1 Antecedentes	2
1.2 Planteamiento del problema	4
1.3 Justificación	4
1.4 Objetivo general y objetivos específicos	4
1.5 Formulación de hipótesis de investigación	5
Capítulo 2 : Marco teórico	6
Capítulo 3 : Metodología	
3.1 Diseño y procedimientos de la investigación	13
3.2 Operacionalización de variables	13, 14
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	17
3.4 Presupuesto	16
Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados	17
Capítulo 5: Conclusiones y Recomendaciones	24
Anexos	
Cronograma	25

Certificado de revisión por el tutor	26
Aprobación de estudio por el Instituto de Neurociencias	27
Aprobación de estudio por el Centro de Investigaciones de la UEES	28
Aprobación de estudio por el Comité de Ética de la Clínica Kennedy	29
Base de datos clínicos de pacientes del estudio	30
Consentimiento informado	33
Fotos	35
Bibliografía	39

Índice de cuadros

Tabla 0 Variables

Tabla 1 Presupuesto

Tabla 2 Serorevalencia deToxoplasmosis

Tabla 3 Seroprevalencia y esquizofrenia paranoide

Tabla 4 Seroprevalencia y esquizofrenia hebefrénica

Tabla 5 Seroprevalencia y esquizofrenia indiferenciada

Tabla 6 Seroprevalencia y esquizofrenia residual

Tabla 7 Seroprevalencia y esquizofrenia simple

Tabla 8 Seroprevalencia y esquizofrenia no especificada

Tabla 9 Seroprevalencia y depresión

Tabla 10 Seroprevalencia y desorientación

RESUMEN

Importancia: En los últimos años varios trabajos de investigación alrededor del mundo han apuntado a determinar un posible origen infeccioso de la esquizofrenia, en donde se observó una mayor prevalencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en pacientes diagnosticados con esquizofrenia que en personas sanas. Determinar la prevalencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en pacientes diagnosticados con esquizofrenia del Hospital de Neurociencias ayudaría a seguir esclareciendo esta relación entre la parasitosis y la esquizofrenia, pudiendo ampliar la comprensión de esta última con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

Objetivo: Determinar la prevalencia anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en pacientes con esquizofrenia del Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil en Junio del 2017 y la presencia o no de relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

Métodos y pacientes: Determinación de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en 114 pacientes con esquizofrenia del Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil en Junio del 2017 y revisión de sus historias clínicas.

Problema: Ausencia de comprensión total sobre la etiología de la esquizofrenia.

Resultados: Se detectó IgG contra *Toxoplasma gondii* (n=90; 86,5%) en los 104 pacientes. De estos positivos 18 son mujeres (20%) y 72 son hombres (80%). De los 104 pacientes, 33 contaban con esquizofrenia paranoide como sub-diagnóstico (25,8%) pero la mayor seroprevalencia se presentó en el subtipo no especificada (n=3), en donde todos fueron seropositivos. No se halló relación estadísticamente significativa entre la seropositividad y esquizofrenia, pero se halló significancia entre la seropositividad y depresión ($p \leq 0,051$) y alteración de conciencia ($p \leq 0,046$).

Conclusión: Los resultados obtenidos se asemejan a ciertas publicaciones revisadas pero son contrarios a la gran mayoría de ellas, se aporta a la literatura médica con una nueva relación significativa entre la seropositividad y un síntoma neuropsiquiátrico.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 50 años se ha estudiado una posible relación etiológica entre la infección con *Toxoplasma gondii* y el diagnóstico de esquizofrenia, en donde los resultados mayoritariamente positivos de dichas investigaciones han continuado incentivando el estudio de la misma.

Dichos resultados positivos motivaron la realización del presente estudio, el cual pretende contribuir a la literatura médica con información respecto a si existe o no una relación estadísticamente significativa entre la infección latente de *Toxoplasma gondii* y el diagnóstico de esquizofrenia en dichos pacientes del Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil, para ello se determinó la prevalencia en suero de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en una muestra de tamaño estadísticamente significativo del total de pacientes internados con ese trastorno en dicho instituto.

Para la realización de la presente investigación se obtuvo financiamiento por parte del Centro de Investigación de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, permiso del Centro de Docencia e Investigación del Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil y aval ético por parte del Comité de Ética de la Clínica Kennedy.

El aporte del presente estudio consta en la determinación de la existencia o no de la relación en la población estudiada, la cual se realiza por primera vez en el país y en América del Sur. También se pretende motivar futuras investigaciones en el campo de la esquizofrenia en el país, para así contribuir aumentando información respecto al trastorno para así mejorar la calidad de vida de los afectados por la misma.

Capítulo 1

1.1 Antecedentes

La esquizofrenia es un trastorno mental severo caracterizado por la presencia de alucinaciones, psicosis y grave incapacidad de desempeño social. Cuenta con una mayor prevalencia mundial que enfermedades como Alzheimer, y diabetes (1), enfermedades que cuentan con mayor divulgación y conocimiento en cuanto se refiere a etiología, prevención, diagnóstico y tratamiento.

La enfermedad cuenta con un alto índice de morbilidad y mortalidad, en donde se ha determinado que un afectado por la misma puede llegar a tener una esperanza de vida un 20% más corta que el público general no enfermo, es decir un promedio de 15 años menos (2). Esta mortalidad en la población esquizofrénica se ha visto relacionada a trastornos metabólicos (diabetes y dislipidemias) y trastornos cardiovasculares (como hipertensión arterial y accidentes cardiovasculares), los cuales se han determinado que se pueden originar por un pobre tratamiento o un pobre seguimiento de efectos adversos de los medicamentos antipsicóticos usados, también se puede deber a conductas perjudiciales relacionadas con la enfermedad (uso de drogas ilegales y aislamiento social) o a una mezcla de ambas variables (2).

Debido a la mortalidad relacionada con la enfermedad y el característico e incapacitante cuadro clínico se han hecho, desde el inicio de la historia de la medicina, muchos esfuerzos para poder determinar una posible etiología de la enfermedad. Estos esfuerzos han involucrado explicaciones mágico-religiosas, caracterizadas por posesiones demoniacas y castigos divinos por actos realizados por los afectados, estas explicaciones fueron consideradas válidas y verdaderas por

muchos desde épocas de culturas mesopotámicas hasta bien entrado el siglo XIX en donde Jean Martin Charcot empezó a correlacionar alteraciones histopatológicas con manifestaciones histéricas (3).

Estas manifestaciones histéricas y sus descripciones anatomopatológicas pueden que no hayan correspondido a cuadros de esquizofrenia específicamente pero son de gran influencia por un cambio de dirección en la búsqueda de posibles etiologías a enfermedades psiquiátricas.

Una de las aproximaciones que se ha intentado para determinar la etiología de la esquizofrenia ha sido un posible origen infeccioso, en donde se han investigado agentes que entre sus características clínicas y patogénicas se encuentren una probable o afirmada afección al sistema nervioso, entre estos agentes infecciones se encuentran la familia de *Herpesviridae* (VHH-1, VHH-2, VHH-6, VEB y CMV), Parvovirus, virus JC y BK, virus de la enfermedad de Borna, HIV y *Toxoplasma gondii* (4).

Resultan relevantes los resultados obtenidos de investigaciones asociativas de agentes pertenecientes a la familia de *Herpesviridae*, los cuales no han sido concluyentes, posiblemente por diversos factores, entre los cuales destacan sesgos de muestra y medición. Un ejemplo de estos sesgos se encuentra en una publicación en la cual se realizó un estudio prospectivo donde se pretendía determinar una relación entre el VHH-2 y la esquizofrenia y cuyo resultado fue negativo. Se basó en la conservación de suero de mujeres en su último trimestre de embarazo para luego, décadas después, ante aparición de signos y síntomas de esquizofrenia en los hijos proceder a detectar la presencia de IgG sólo en el suero congelado cuando debió haberse aislado suero del bebé para detectar anticuerpos frente al virus, obteniendo así una posible falsa ausencia de correlación.

Solamente con un agente infeccioso, el parásito *Toxoplasma gondii*, se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa con la aparición o presencia de la esquizofrenia, afirmado en diversos meta-análisis (4). Convirtiéndolo en un candidato para una posible explicación infecciosa o coadyuvante de la etiología del trastorno psiquiátrico e inclusive como un marcador pronóstico de severidad.

1.2 Planteamiento del problema

La esquizofrenia comprende un espectro de trastornos mentales caracterizados por la presencia de alucinaciones auditivas y visuales, pérdida de calidad y de esperanza de vida de hasta 15 años, en donde la etiología no ha sido esclarecida aún. En los últimos años varios trabajos de investigación alrededor del mundo han apuntado a determinar un posible origen infeccioso de la enfermedad, en donde se observó una mayor prevalencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en pacientes diagnosticados con esquizofrenia que en personas sanas.

1.3 Justificación

Determinar la prevalencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en pacientes diagnosticados con esquizofrenia del Hospital de Neurociencias durante el mes de Junio del 2017 y comparar sus resultados con los obtenidos en otras investigaciones publicadas en los últimos 5 años, ayudaría a seguir esclareciendo la relación entre la parasitosis y la esquizofrenia, pudiendo ampliar la comprensión de esta última con el objetivo de mejorar la terapéutica e inclusive generar algún tipo de profilaxis en el futuro.

1.4 Objetivos

1.4.1 General

Determinar la prevalencia de anticuerpos Ig G contra *Toxoplasma gondii* en 104 pacientes con esquizofrenia del Instituto de Neurociencias durante el mes de Junio del 2017.

1.4.2. Específicos

- Determinar la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la prevalencia de IgG contra *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia.
- Determinar la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la prevalencia de IgG contra *Toxoplasma gondii* y manifestaciones clínicas de la esquizofrenia.
- Comparar resultados obtenidos con literatura médica publicada

1.5 Hipótesis

Existe una relación estadísticamente significativa entre la seroprevalencia con *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia entre los 104 pacientes del Instituto de Neurociencias durante el mes de Junio del 2017.

Capítulo 2. Marco teórico

La toxoplasmosis es una parasitosis producida por *Toxoplasma gondii*, protozoo con amplia distribución mundial, caracterizado principalmente por afectar a humanos expuestos a heces de gatos infectados por el parásito.

De acuerdo a Botero (2012), la forma infectante para los humanos del *Toxoplasma gondii* es el huevo, o también llamado ooquiste, este se encuentra en las materias fecales de los gatos, los seres humanos adquieren la infección por ingestión de los mismos a través de las heces, por huevos en forma de esporas en el ambiente o por ingestión de carne mal cocida que se encuentre infectada con los huevos de *Toxoplasma gondii*.

Otras vías de transmisión vistas en esta parasitosis son la transfusión de sangre, trasplantes de órganos y la transmisión vertical de madre a hijo. En la presentación aguda de la enfermedad, se encuentra la forma proliferativa extra-epitelial del parásito llamada taquizoíto, la cual va a generar todo el cuadro clínico característico de esta etapa de la parasitosis. En cambio, en la manifestación crónica de la enfermedad, las complicaciones son generadas por la rotura de quistes formados por los parásitos, ante una disminución de respuesta inmunológica de la persona enferma.

Botero (2012) manifiesta también que los síntomas y signos presentes en la presentación aguda dependerán de la intensidad de invasión de los taquizoítos tras la ingestión oral, migración del intestino a través de la circulación entérica vascular y linfática a los tejidos, con la consecuente reacción inflamatoria local, necrosis celular y tisular de los

sitios afectados por el parásito. Tras el paso de algunas semanas se adquiere inmunidad manifestándose como una disminución de la proliferación parasitaria y la formación de quistes tisulares, en donde los lugares más comunes para el desarrollo de estos serán la retina (siendo la localización más frecuente causando retinocoroiditis), miocardio, músculo esquelético, ganglios linfáticos, placenta y cerebro.

En el cerebro, *Toxoplasma gondii* produce encefalitis, la cual se presenta más en pacientes inmunocomprometidos o con SIDA considerándose en esta enfermedad como la complicación principal de la presencia del parásito en el sistema nervioso. La mortalidad generada por *Toxoplasma gondii* en los pacientes con SIDA es de 10 y 30 %, en EEUU y Europa, respectivamente (6).

Toxoplasmosis del sistema nervioso central, trastornos de personalidad y cambios en fenotipo

La parasitosis puede afectar al sistema nervioso, a la cual se la denomina toxoplasmosis del sistema nervioso central. Su cuadro clínico se caracteriza por presentar cefalea bilateral, de intensidad moderada a severa, resistente a analgésicos, luego aparece letargia, confusión, ataxia y finalmente, coma. Se ha determinado que la mayor necrosis generada por el parásito en el sistema nervioso ocurre en el tálamo (7). Esta se presenta con mayor frecuencia en pacientes con SIDA o inmunodeprimidos por uso de corticoesteroides, leucemia, fármacos, etc.

Algunos estudios han encontrado presencia de trastornos de personalidad en la infección y enfermedad por *Toxoplasma gondii*, se han descrito incluso alteraciones culturales masivas en poblaciones donde se encuentra una alta endemia del parásito llevando a la presencia de ciertas características en la personalidad (como extroversión y mayor toma de riesgos) que varían dependiendo del sexo de la persona infectadas (41).

En la infección o latencia, en un estudio realizado a 191 mujeres se encontró una inteligencia más alta, una menor propensión a la culpa, y posiblemente también una mayor tensión érgica (15). Interesantemente se ha encontrado un cambio en fenotipos hormonales de pacientes con el toxoplasma, se ha encontrado un aumento de testosterona en hombres jóvenes y una disminución de la misma en mujeres jóvenes (16) pero esto se ha visto explicado porque el aumento de hormonas sexuales lleva a una mayor predisposición de infecciones, por lo cual la alteración en las mismas pudo haber precedido a la infección.

Toxoplasmosis y su correlación con la esquizofrenia

Debido a los síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia aparecidos en algunos cuadros clínicos causados por la parasitosis se ha buscado una correlación entre la misma y la esquizofrenia, los resultados de dichas búsquedas han sido alentadores, lo cual ha llevado a algunos autores a referirse a la posibilidad de pensar que la parasitosis pudiera ser causante de la misma (8).

Dicha similitud en los síntomas puede ser causada por la presencia en ambas de alteraciones en neurotransmisores como dopamina, serotonina, óxido nítrico y GABA (21). El interés en la relación entre dopamina y el *Toxoplasma gondii* comenzó a partir de mediados de los años ochenta gracias a un estudio realizado en la Universidad de Washington (22). En este estudio, mediante la examinación post-mortem del cerebro de ratones infectados con una cepa específica de *Toxoplasma gondii*, se encontró una elevación de concentraciones de dopamina en un 14% en ratones infectados por mayor tiempo comparados con los infectados de menor tiempo, a los cuales el autor les denominó como una presentación aguda y una presentación crónica de la enfermedad. El carácter crónico de la infección de los ratones pudiera compararse con el

carácter crónico por igual de la infección en los pacientes con esquizofrenia.

Se obtuvo más evidencia para esta supuesta producción aumentada de dopamina por la infección del parásito en el año 2009 (23), en donde Prandovszky encontró una mayor cantidad de este neurotransmisor en células infectadas con *Toxoplasma gondii* y también una mayor concentración de la enzima controladora de producción de dopamina, la fenilalanina hidroxilasa en células infectadas.

Un comentario sumamente importante aportado por el estudio de Prandovszky (23) es la posibilidad de que el parásito genere un aumento de dopamina de manera estratégica para que se facilite la transmisión del parásito a su huésped definitivo, el gato, esto lo generaría a través de cambios en la conducta del huésped producidos a partir de un aumento en dopamina.

En lo que corresponde a la esquizofrenia, se la ha visto relacionada principalmente con alteraciones en la producción de dopamina. Esto llevó a la ya clásica “Hipótesis de la dopamina”, la cual se generó a partir del hecho que los antipsicóticos clásicos usados desde los años cincuenta para tratar la enfermedad son antagonistas dopaminérgicos. Dicha hipótesis pretende explicar los síntomas positivos de la esquizofrenia, como las características alucinaciones auditivas, a partir de un exceso de activación de receptores de dopamina tipo 2 (D2) debido a una alteración en la vía del núcleo accumbens hacia la corteza (28) mientras que los síntomas negativos, como anhedonia, ocurren a partir de una disminución en la activación de receptores de dopamina de tipo 1 (D1) en la corteza prefrontal (28) (29).

Últimamente se ha profundizado aún más el estudio del rol de la dopamina en la patogenia de la esquizofrenia (26) y se han generado

nuevos modelos neuroquímicos (27) en donde se incluyen otros neurotransmisores como glutamato, GABA y serotonina, pero todos estos intervienen de alguna manera en la desregularización de dopamina, dejando a este neurotransmisor aun como protagonista principal.

En el aspecto histológico se han encontrado, en ambas patologías, alteraciones en la densidad de astrocitos (12) y en una menor concentración de materia gris (13), mientras que en el aspecto epidemiológico en varios estudios se ha encontrado un alto índice de exposición a gatos en pacientes esquizofrénicos, la cual gira alrededor del 50% (9), lo que orienta aún más al desarrollo de estudios para profundizar más la posible correlación.

Los estudios para determinar una correlación entre la infección o enfermedad parasitaria y la esquizofrenia han sido determinados por la presencia o ausencia de anticuerpos IgG o IgM contra *Toxoplasma gondii* en suero. Un estudio realizado en el año 2010 en una ciudad mexicana comparó la presencia de IgM e IgG contra *Toxoplasma gondii* en 50 pacientes con esquizofrenia y 150 controles sanos (10), en donde en los casos se encontró una presencia de IgG en un 20% frente a un 5% en controles, mientras que en determinación de IgM se encontró en un 50% en casos y una total ausencia en los controles. Un estudio del año 2011 realizado en pacientes con trastornos mentales, se consideró como casos a los diagnosticados con esquizofrenia y controles a los diagnosticados con cualquier otra enfermedad mental y se llegó a la siguiente conclusión “Se estableció asociación estadística entre la reactividad serológica y el diagnóstico de esquizofrenia en el grupo estudiado” (Marocho et al, 2012).

Diferentes publicaciones también han tratado de ahondar si es que la presencia o no de infección de *Toxoplasma gondii* generaría un cuadro clínico más deletéreo o algún subtipo específico de esquizofrenia. Khademvatan (7) realizó un estudio con 100 casos y 200 controles de

ambos sexos en donde concluyó que la diferencia entre la prevalencia de la tasa de infección entre los subtipos no fue estadísticamente significativa mientras que Alvarado (8), con 50 casos y 150 controles, sí encontró diferencias estadísticamente significativas.

La posible relación entre la deleteriedad del cuadro clínico y la infección con *Toxoplasma gondii* fue estudiada por Holub (30), en donde encontró una relación estadísticamente significativa entre la parasitosis y la síntomas positivos, en donde los pacientes con esquizofrenia que presentaban también la parasitosis pasaban internados en hospitales psiquiátricos un promedio de 33 días más que los pacientes con esquizofrenia no infectados.

La asociación cuenta con una significativa cantidad de evidencia publicada pero la pregunta ahora giraba a si la infección por *Toxoplasma gondii* precede al desarrollo de la esquizofrenia, lleva hacia ella o si los pacientes diagnosticados con esquizofrenia cuentan con una mayor predisposición, genética o adquirida (por alteraciones de comportamiento relacionadas con el trastorno) de contraer la parasitosis por *Toxoplasma gondii*. Una posible respuesta proviene de un estudio prospectivo longitudinal realizado en una base naval estadounidense para detectar riesgo de desarrollar esquizofrenia por infecciones (14) encontró que la presencia de anticuerpos contra el *Toxoplasma gondii* en marines que habían sido dado de alta del servicio naval debido a que habían sido diagnosticados con esquizofrenia precedía a la aparición del cuadro clínico, guiando nuevamente al estudio de la relación entre la parasitosis y la esquizofrenia.

Debido a la evidencia en la literatura revisada, hemos visto justificada la realización del estudio de muestras sanguíneas para la determinación de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en una muestras de la población total de pacientes diagnosticados con esquizofrenia del Instituto de Neurociencias de la Ciudad de Guayaquil para así contribuir a la literatura respecto al posible relación entre el *Toxoplasma gondii* y la esquizofrenia.

Capítulo 3

3.1. Diseño y procedimientos de la investigación

El estudio es de tipo correlacional y cuenta con un enfoque cuantitativo. Para la realización del estudio se solicitó financiación al Comité Científico de Investigación y Publicaciones de la UEES, para lo cual se realizó envío de anteproyecto el día 24 de Septiembre del 2016. Se contó con aprobación por parte del Comité Científico de Investigación y Publicaciones de la UEES el día 7 de Diciembre del 2016.

Se necesitó de aprobación de un comité de ética certificado debido a la toma de muestras sanguíneas, por lo cual se realizó el envío de documentos para aprobación del comité de bioética de la Clínica Kennedy el día 21 de Diciembre del 2016, de la cual se recibe aceptación el día 12 de Enero del 2017. Desde el 17 de Febrero al 8 de marzo del 2017 se realizaron varias reuniones con el Departamento de Investigación del Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil en donde se expuso el estudio a las autoridades, se definieron parámetros que deben constar en el consentimiento informado a usar, se realizó revisión y aceptación del consentimiento informado y finalmente se obtuvo aceptación del proyecto.

A mediados de mayo se recibió por correo electrónico del Departamento de Estadística del Instituto de Neurociencias 158 nombres de pacientes candidatos para el estudio, los cuales provenían de las salas Díaz Granados, San José y Santa Mariana. De este universo de 158 pacientes se determinó como número estadísticamente significativo a 111 pacientes a partir de una fórmula para determinar tamaño de muestra a partir de población finita obtenida de un documento publicado por la Universidad de Granada con un nivel de confianza de 95% y un error de investigación de 4,97%.

Este listado de pacientes fue reducido a 104 por parte de los jefes de dichas salas, en donde los pacientes fueron seleccionados por su aptitud cognitiva para la firma del consentimiento y la seguridad del extractor de la muestra sanguínea. Se realizó la firma de consentimientos informados y toma de huellas el día 31 de mayo del 2017 en las salas Díaz Granados, San José y Santa Mariana.

La toma de muestras sanguíneas de los 104 pacientes fue realizada los días Viernes 2 y 9 de Junio del año 2017 por parte de una especialista en química farmacéutica. Todas las muestras fueron codificadas y rotuladas con códigos alfanuméricos para respetar la confidencialidad de los pacientes.

La determinación de los anticuerpos IgG se realizó en el laboratorio Illingworth entre los días 2 y 13 de Junio del año 2017, el único laboratorio clínico de Guayaquil certificado por el Servicio de Acreditación Ecuatoriano del Estado, para que aumente la validez de los resultados del estudio.

Los resultados a esperar eran de una alta prevalencia (entre el 70% y 90%) de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii*, en la muestra de la población estudiada en el periodo determinado, de acuerdo a la literatura internacional revisada, también se espera encontrar una relación estadísticamente significativa (valor de p menor a 0.05). La información obtenida fue tabulada en Microsoft Excel 2010 mientras que la determinación del coeficiente de correlación de Pearson entre las variables se realizó usando la versión 23,0 del SP.

3.2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador	Unidad
Sexo	Sexo del paciente	Caracteres sexuales primarios y secundarios	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Tipo de esquizofrenia	Diagnóstico CIE10	Historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • F20.0. • F20.1. • F20.3. • F20.5. • F20.6. • F20.9.
Síntomas	Características clínicas positivas, negativas y otras	Historia clínica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alucinaciones 2. Delirios 3. Desorganización 4. Humor bajo 5. Abulia 6. Dromomanía 7. Insomnio 8. Alteraciones de lenguaje 9. Aplanamiento afectivo 10. Depresión 11. Ansiedad 12. Irritabilidad 13. Catatonía 14. Alteraciones en la marcha 15. Aislamiento 16. Desorientación en tiempo/espacio/persona 17. Conducta bizarra

<p>Seroprevalencia de <i>Toxoplasma gondii</i></p>	<p>Determinación de anticuerpos contra <i>Toxoplasma gondii</i></p>	<p>Presencia de IgG en suero de paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo
--	---	--	--

Tabla 0 Variables

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Hospitalización por esquizofrenia en el Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil.
2. Edad mayor o igual a 18 años y menor o igual a 80 años.
3. Sexo masculino y sexo femenino
4. Aceptación para participar en el estudio mediante el asentimiento del paciente y la firma del consentimiento informado (ANEXO 1) por parte del paciente o familiar del paciente o representante legal del paciente

Criterios de Exclusión:

1. Paciente violento

3.4 Presupuesto

SUB CONTRATACION	Presupuesto : \$ 2,527.00
- Comité bioética y gastos relacionados	\$ 1,000.00
- Difusión y socialización 15%	\$ 303.00
- Exámenes de anticuerpos IgG	\$ 800.00
- Imprevisto 5%	\$ 101.00
- Seguimiento y evaluación 5%	\$ 101.00
- Toma de muestras por QF	\$ 222.00
	Total Presupuesto : \$ 2,527.00

Tabla 1 Presupuesto

Capítulo 4

4. Análisis y discusión de resultados

4.1. Análisis de resultados

4.1.1. Seroprevalencia de Toxoplasmosis

En este estudio se realizó el análisis de 104 muestras sanguíneas. Se detectó IgG contra *Toxoplasma gondii* en 90 pacientes, representando 86,5% de las muestras. De estos positivos 18 son mujeres (20%) y 72 son hombres (80%).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NEGATIVO	14	13,5	13,5	13,5
	POSITIVO	90	86,5	86,5	100,0
	Total	104	100,0	100,0	

Tabla 2 Serorevalencia de Toxoplasmosis

4.1.2 Seroprevalencia y tipos de esquizofrenia

4.1.2.1 Esquizofrenia tipo paranoide: F20.0

De los 104 pacientes, 33 (31,73% de los 104) contaban con este diagnóstico y de estos, 6 (5,76% de los 104 y 18,18% de los 33) fueron seronegativos y 27 fueron seropositivos (25,96% de los 104 y 81,81% de los 33).

		F_20_0		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	8	6	14
IGG	POSITIVO	63	27	90
Total		71	33	104

Tabla 3 Seroprevalencia y esquizofrenia paranoide

4.1.2.2 Esquizofrenia tipo hebefrénica: F20.1

De los 104 pacientes, 8 (7,69% de los 104) contaban con este diagnóstico y de estos, 1 (0,96% de los 104 y 12,5% de los 8) fue seronegativo y 7 fueron seropositivos (6,73% de los 104 y 87,5% de los 8).

		F_20_1		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	13	1	14
IGG	POSITIVO	83	7	90
Total		96	8	104

Tabla 4 Seroprevalencia y esquizofrenia hebefrénica

4.1.2.3 Esquizofrenia indiferenciada: F20.3

De los 104 pacientes, 32 (30,76% de los 104) contaban con este diagnóstico y de estos, 2 (1,92% de los 104 y 6,25% de los 32) fueron seronegativos y 30 fueron seropositivos (28,84% de los 104 y 93,75% de los 32).

		F_20_3		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	12	2	14
IGG	POSITIVO	60	30	90
Total		72	32	104

Tabla 5 Seroprevalencia y esquizofrenia indiferenciada

4.1.2.4 Esquizofrenia residual: F20.5

De los 104 pacientes, 22 (21,15% de los 104) contaban con este diagnóstico y de estos, 4 (3,86% de los 104 y 18,18% de los 22) fueron seronegativos y 18 fueron seropositivos (17,30% de los 104 y 81,81% de los 22).

		F_20_5		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	10	4	14
IGG	POSITIVO	72	18	90
Total		82	22	104

Tabla 6 Seroprevalencia y esquizofrenia residual

4.1.2.5 Esquizofrenia simple: F20.6

De los 104 pacientes, 6 (5,76% de los 104) contaban con este diagnóstico y de estos, 1 (0,96% de los 104 y 16,16% de los 6) fue seronegativo y 5 fueron seropositivos (4,80% de los 104 y 83,33% de los 6).

		F_20_6		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	13	1	14
IGG	POSITIVO	85	5	90
Total		98	6	104

Tabla 7 Seroprevalencia y esquizofrenia simple

4.1.2.6 Esquizofrenia no especificada: F20.9

De los 104 pacientes, 3 (2,88% de los 104) contaban con este diagnóstico y todos fueron seropositivos.

		F_20_9		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	14	0	14
IGG	POSITIVO	87	3	90
Total		101	3	104

Tabla 8 Seroprevalencia y esquizofrenia no especifica

4.1.3 Seroprevalencia y manifestaciones clínicas estadísticamente significativas

4.1.3.1 Depresión

De los 104 pacientes, 13 (12,5% de los 104) contaban con este síntoma y de estos, 4 (3,84% de los 104 y 30,76% de los 13) fueron seronegativos y 9 fueron seropositivos (8,65% de los 104 y 69,20% de los 13).

		DEPRIMIDOS		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	10	4	14
IGG	POSITIVO	81	9	90
Total		91	13	104

Tabla 9 Seroprevalencia y depresión

4.1.3.2 Desorientación

De los 104 pacientes, 48 (46,15% de los 104) contaban con este síntoma y de estos, 3 (2,88% de los 104 y 6,25% de los 48) fueron seronegativos y 45 fueron seropositivos (43,26% de los 104 y 93,75% de los 48).

		DESORIENTADOS		Total
		,00	1,00	
STATUS TOXOPLASMA	NEGATIVO	11	3	14
IGG	POSITIVO	45	45	90
Total		56	48	104

Tabla 10 Seroprevalencia y desorientación

4.2 DISCUSIÓN

Desde hace medio siglo se ha empezado a buscar una posible relación entre la esquizofrenia y *Toxoplasma gondii*, en donde los resultados han sido alentadores. Estos estudios han tratado de comprobar dicha relación mediante la determinación de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en el suero de los pacientes con esquizofrenia, en donde el porcentaje de seropositividad varía desde un 11% hasta un 97% (17).

En el presente estudio el porcentaje de seropositividad de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en los pacientes con esquizofrenia fue de 86,5%, representando a 90 de 114 pacientes. Este valor elevado se acerca a lo publicado por estudios similares, como un estudio publicado en Egipto (32), en donde el valor en los casos fue de 80%, otro estudio de origen iraní (33) el resultado fue de 73%, mientras que un estudio publicado en Etiopía (34) la seropositividad fue de 97%.

De este 86,5% encontrado, 18 son mujeres (20%) y 72 son hombres (80%). A pesar de la alta prevalencia en hombres, en el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos, coincidiendo con un estudio similar realizado en China (35) pero contrastando con un estudio iraní (7) en donde sí se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos y en donde la mayor prevalencia se encontraba en las mujeres.

El estudio iraní encontró diferencias estadísticamente significativas entre mujeres caso y mujeres control y entre casos femeninos y casos masculinos, en donde la mayor prevalencia siempre recaía en las mujeres y en los casos de ambos sexos. Dicha diferencia entre sexos fue explicada por los autores apoyándose en publicaciones que encontraron que los bazo de ratones masculinos liberaban mayor cantidad de IFN gamma ante una infección con *Toxoplasma gondii* disminuyendo posiblemente la multiplicación del parásito en el organismo del ratón, reduciendo consecuentemente la seropositividad en la población de sexo masculino.

Un estudio realizado en una población mestiza en México (8) encontró una mayor seroprevalencia contra *Toxoplasma gondii* en el tipo de esquizofrenia simple, pero sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los subtipos de esquizofrenia, lo cual coincide con otros estudios similares (7)(36) y con el presente estudio, en donde a diferencia del estudio mexicano, la mayor seropositividad se halló en la

esquizofrenia no especificada, F20.9, lo cual puede ser explicado debido a la cantidad pequeña de muestra (3 pacientes con F20.9, de los cuales todos fueron seropositivos).

A pesar de esta elevada prevalencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii* en los pacientes con esquizofrenia, el presente estudio no encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia del anticuerpo con el diagnóstico de esquizofrenia, esto puede ser explicado debido a ciertas limitaciones del estudio como la falta de controles y la cantidad de muestra, coincidiendo con estudios con limitaciones y resultados similares (21).

Debido a esta falta de relación se decidió estudiar más a fondo los casos, y se realizó algo similar a lo realizado en un estudio Checo (30), relacionar las características clínicas con la seropositividad contra *Toxoplasma gondii* en el tipo de esquizofrenia simple, pero sin encontrar diferencia estadística de los pacientes.

En el estudio Checo se encontró una relación estadísticamente significativa entre la seropositividad y la sintomatología positiva, lo que contrasta con lo encontrado por el presente estudio, en donde se encontró relación estadísticamente significativa entre la seropositividad y la presencia de depresión (sintomatología típicamente negativa) y desorientación (desde 1 o hasta 3 esferas) en los pacientes

La relación estadísticamente significativa entre la seropositividad y depresión encontrada en el presente estudio pudiera aportar a la relación descrita entre la seropositividad, depresión y esquizofrenia (42), seropositividad y depresión (39)(40) y seropositividad e intentos de suicidio (37). La razón aparente por la cual el parásito causa depresión es debido a una respuesta del organismo ante la infección, en donde el interferón gamma bloquea el crecimiento del *Toxoplasma gondii* al inducir la activación de la indoleamina-2,3-dioxigenasa y la depleción de triptófano, lo que resulta en la reducción de la producción de serotonina cerebral (38).

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

A principios de este año la División de Psicología Clínica de la Asociación Británica de Psicología publicó una revisión (42) de un reporte destinado a difundir una visión ampliada sobre el conocimiento actual sobre los eventos psicóticos, en donde sobresalen las diferentes perspectivas por parte de las personas diagnosticadas con esquizofrenia sobre sus episodios psicóticos y sobre la influencia de estos en sus vidas, las cuales las describen como negativas y positivas. En el reporte también resalta la visión actual sobre la esquizofrenia, la cual no cuenta con una sola causa identificable, sino como un conjunto de diferentes factores que, de alguna manera, llevan a la aparición de la misma.

El presente estudio se realizó con dicha visión multifactorial en mente, en donde se pretendió contribuir a la literatura médica mediante la determinación de la presencia o no de una relación estadísticamente significativa entre la esquizofrenia y la infección con *Toxoplasma gondii*, ayudando así a esclarecer un posible factor etiológico o de riesgo de dicha enfermedad psiquiátrica.

Pese a que la hipótesis propuesta al inicio del presente estudio no fue completamente probada, ya que la seroprevalencia fue elevada pero no estadísticamente significativa, el estudio cuenta con importancia ya que dicha relación nunca había sido estudiada con anterioridad en una población del país ni en América del Sur. Dicha falta de relación es compartida con ciertos estudios publicados la cual puede ser explicada igualmente por la ausencia de controles en el estudio y por el tamaño de la muestra, a pesar de haber tomado un tamaño de muestra estadísticamente significativo a partir de la población total de pacientes diagnosticados con esquizofrenia en el hospital psiquiátrico más grande del país.

Otro aporte del estudio que contribuye a su importancia recae en la identificación de la relación entre el *Toxoplasma gondii* y la depresión y desorientación, en donde esta última relación no ha sido descrita con anterioridad en la literatura médica revisada hasta la realización de este trabajo de investigación.

5.2 RECOMENDACIONES

Es necesario continuar con la realización de investigaciones para tratar de continuar con la dilucidación de este trastorno particular, con la presencia de controles, métodos prospectivos o una población de mayor tamaño, para aumentar la comprensión del mismo y proveer una mejor calidad de vida a sus afectados directa e indirectamente.

6 .ANEXOS

CRONOGRAMA

		CRONOGRAMA PROYECTADO													
% de Ejecución del Proyecto	Ponderación	2017											TOTAL/100%	Avance del Objetivo	Avance Total
		Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre						
Objetivo 1	50.00%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	-
Determinar la existencia de IgG contra Toxoplasma Gondii en la población indicada mediante ELISA	-	28%	72%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	50%
Objetivo 2	50.00%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Establecer una relación entre la prevalencia de IgG contra Toxoplasma Gondii de la población indicada	-	-	-	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	16.67%	100%	50%
<i>Total Ponderación de los Objetivos (1,2)</i>	100.00%													..	100.00%

CERTIFICADO DE REVISIÓN POR EL TUTOR

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil 15 de Diciembre del 2017

Yo Carlos Orellana Roman, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IGG CONTRA TOXOPLASMA GONDII EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS" presentado por el alumno Diego Ferdinand Rosado Moreno egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Junio a Julio del 2017 en el Instituto de Neurociencias de la ciudad de Guayaquil.

CARLOS ORELLANA

Dr. Carlos Orellana Roman

Reg. Médico #

APROBACIÓN DE ESTUDIO POR EL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
JUNTA DE BENEFICENCIA DE GUAYAQUIL

INC-DDI-DOF 0523

INC-DDI-DOF 0523

Guayaquil, diciembre 01 del 2017

APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ANTEPROYECTO DE TESIS

Por medio de la presente, el Departamento de Docencia e Investigación del Instituto de Neurociencias Aprueba el Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Doctor en Medicina, presentado por el Señor Diego Ferdinand Rosado Moreno con cédula de identidad 0919660134, el que cumple los lineamientos, metodología requeridos.

Trabajo de titulación aprobado:

"PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IG G CONTRA TOXOPLASMA GONDII EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE GUAYAQUIL"

Por la atención a la presente, quedo agradecida.

Atentamente

Dra. Adelaida Alvear Méndez
Jefe de Docencia e Investigación



copia. Archivo

**APROBACIÓN DE ESTUDIO POR EL CENTRO DE
INVESTIGACIONES DE LA UEES**

**APROBACIÓN DE ESTUDIO POR EL COMITÉ DE ÉTICA
DE LA CLÍNICA KENNEDY**



OFICIO-HCK-CEISH-17-0004

Guayaquil, Enero 13 del 2017

Señor
Diego Rosado Moreno
Ciudad

De mis consideraciones:

El Comité de Ética del Hospital Clínica Kennedy en reunión del 12 de Enero del 2017, revisó su proyecto de Investigación "Prevalencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma Gondii* en pacientes con esquizofrenia del Instituto de Neurociencias de Guayaquil", siendo APROBADO por todos los miembros de este Comité.

Deseándole éxitos en su investigación.

Atentamente,

Dra. Bettsy Recalde Mosquera
Secretaria
Comité de Ética

BASE DE DATOS CLÍNICOS DE PACIENTES DEL ESTUDIO

C Ó D I G O	SEXO	Ac Ig G	cie-10	POSITIVO			NEGATIVO		VARIOS						HUMOR				VARIOS						
				Alucinaciones	Delirios	Desorganización	Baja	Abulia	HTA	Atencion	Memoria	Glucosa	Triglicéridos	Dromomania / Vagabundeo	Insomnio	Lenguaje	Aplamiento afectivo	Depresión	Ansiedad	Irritabilidad	Catatonía	Marcha / inestabilidad	Aislamiento	Desorientación	Conducta bizarra
001	F	POSITIVO	F20.3.0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	2	0	1	0	1	0
002	M	POSITIVO	F20.1.0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
003	M	POSITIVO	F20.6.0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
004	F	POSITIVO	F20.3.1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1
005	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	1	1	1	0	2	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
006	M	POSITIVO	F20.3.4	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	2	0
007	F	POSITIVO	F20.0.8	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1
008	M	POSITIVO	F20.1.0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3	1
009	M	POSITIVO	F20.5.	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
010	M	NEGATIVO	F20.6.	1	0	0	1	1	0	3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0
011	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	1
012	F	POSITIVO	F20.0.	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
013	M	POSITIVO	F20.5.0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
014	M	POSITIVO	F20.9.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
015	M	NEGATIVO	F20.0.	1	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	
016	M	POSITIVO	F20.5.0	0	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	
017	F	POSITIVO	F20.3.1	0	0	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1
018	M	POSITIVO	F20.0.	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
019	M	NEGATIVO	F20.3.0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
020	M	POSITIVO	F20.3.0	0	0	1	1	1	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
021	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1
022	M	NEGATIVO	F20.5.2	0	0	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	2	1
023	M	POSITIVO	F20.0.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
024	M	POSITIVO	F20.3.0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
025	M	POSITIVO	F20.5.2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
026	M	POSITIVO	F20.5.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
027	M	POSITIVO	F20.6.0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	1
028	M	NEGATIVO	F20.0.	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	1
029	M	POSITIVO	F20.5.	0	1	0	1	1	0	3	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
030	M	POSITIVO	F20.3.0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1
031	M	POSITIVO	F20.0.2	1	0	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1
032	F	POSITIVO	F20.1.8	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	1	1	1	1
033	F	POSITIVO	F20.0.2	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2	1
034	M	NEGATIVO	F20.0.4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
035	M	NEGATIVO	F20.5.	1	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1
036	M	POSITIVO	F20.0.1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
037	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
038	M	POSITIVO	F20.5.2	1	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	1	1
039	F	NEGATIVO	F20.0.	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	2	0	0	0	0	1

C O D I G O	SEXO	Ac Ig G	cie-10	POSITIVO			NEGATIVO		VARIOS							HUMOR				VARIOS					
				Alucinaciones	Delirios	Desorganización	Baja	Albula	HTA	Atencion	Memoria	Glucosa	Triglicéridos	Dromomania / Vagabund	Insomnio	Lenguaje	Aplazamiento afectivo	Depresión	Ansiedad	Inhibibilidad	Catatonía	Marcha / Inestabilidad	Aislamiento	Desorientación	Conducta bizarra
040	M	POSITIVO	F20.0.	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
041	M	POSITIVO	F20.5.2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1
042	M	POSITIVO	F20.1.	1	1	1	1	1	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	2	1
043	M	POSITIVO	F20.3.0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
044	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
045	M	NEGATIVO	F20.0.8	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
046	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
047	F	POSITIVO	F20.3.0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
048	F	NEGATIVO	F20.0.	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
049	M	POSITIVO	F20.3.1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
050	M	POSITIVO	F20.1.0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	2	0	0	0	1	1

051	F	POSITIVO	F20.5.0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
052	M	POSITIVO	F20.3.0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	2	0
053	M	POSITIVO	F20.0.0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	2	0	1	1	0	1
054	M	POSITIVO	F20.5.	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0	1
055	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
056	M	POSITIVO	F20.3.	1	0	1	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
057	M	POSITIVO	F20.0.	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
058	M	POSITIVO	F20.3.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
059	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	1	1	1	0	2	0	0	0	1	0	1	1	0	1	2	0	0	0	1	1
060	M	POSITIVO	F20.6.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	0	0	1
061	M	POSITIVO	F20.6.0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1

062	M	POSITIVO	F20.3.0	1	0	0	0	0	0	3	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
063	M	NEGATIVO	F20.1.	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
064	M	POSITIVO	F20.0.0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	1	1
065	F	POSITIVO	F20.3.8	1	1	1	1	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1
066	F	POSITIVO	F20.0.0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	0	1	0	1	1
067	M	NEGATIVO	F20.5.2	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	1
068	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
069	M	POSITIVO	F20.5.2	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
070	M	POSITIVO	F20.3.0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	0	1	0	0	1
071	F	POSITIVO	F20.3.8	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0
072	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	1	1	1	0	2	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2	0

073	M	POSITIVO	F20.0.	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1
074	M	POSITIVO	F20.3.4	0	0	1	1	1	0	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0
075	M	NEGATIVO	F20.5.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
076	M	POSITIVO	F20.1.8	0	0	0	1	1	0	3	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
077	M	POSITIVO	F20.5.0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	2	0	0	1	2	1
078	M	POSITIVO	F20.5.4	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	1
079	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	1
080	F	POSITIVO	F20.3.	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
081	M	POSITIVO	F20.9.0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	1	1
082	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3	1
083	M	POSITIVO	F20.3.	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1

084	F	POSITIVO	F20.5.0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
085	M	POSITIVO	F20.5.	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
086	M	POSITIVO	F20.0.	1	1	0	1	1	1	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
087	M	POSITIVO	F20.3.	1	0	0	1	1	0	3	0	0	0	1	1	1	1	0	1	2	0	0	1	1	1
088	F	POSITIVO	F20.5.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
089	F	POSITIVO	F20.0.0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	1	2	0	1	0	0	0
090	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1
091	M	POSITIVO	F20.0.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
092	F	POSITIVO	F20.1.0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1
093	M	POSITIVO	F20.0.	0	0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1
094	M	POSITIVO	F20.6.0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0

C Ó D I G O	SEXO	Ac Ig G	cie-10	POSITIVO			NEGATIVO		VARIOS						HUMOR			VARIOS								
				Alucinaciones	Delirios	Desorganización	Baja	Abulia	HTA	Atencion	Memoria	Glucosa	Triglicéridos	Dromomania / Vagabund	Insomnio	Lenguaje	Aplanamiento afectivo	Depresión	Ansiedad	Irritabilidad	Catatonía	Marcha / inestabilidad	Aislamiento	Desorientación	Conducta bizarra	
095	M	POSITIVO	F20.3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	1	0	0	1
096	M	POSITIVO	F20.9.	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	2	0	1	0	2	1
097	M	NEGATIVO	F20.3.	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	3	1	2	0	0	0	0	1	
098	M	POSITIVO	F20.0.	0	1	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1
099	M	POSITIVO	F20.0.1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	0	1	0	0	0	
100	M	POSITIVO	F20.0.	1	0	1	1	1	0	3	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
101	F	POSITIVO	F20.0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
102	M	POSITIVO	F20.5.5	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
103	M	POSITIVO	F20.3.0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
104	M	POSITIVO	F20.5.0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	0	1	0	2	1	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Introducción

Por medio de este documento le extendemos la invitación a usted a formar parte de esta investigación. A continuación le presentaremos con detalle el estudio y con gusto responderemos a sus preguntas.

Es posible que haya palabras difíciles de entender. Siéntase en la libertad de preguntar a la persona que le entrega este documento acerca de cualquier inquietud en cualquier momento.

Propósito de la investigación

El propósito de nuestra investigación es determinar la correlación entre la presencia de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma Gondii* en pacientes hospitalizados en el Instituto de Neurociencias que hayan sido diagnosticados con esquizofrenia.

Tipo de intervención

El presente estudio requerirá una sola toma de muestra de 5 ml de sangre venosa. Para la cual se cuenta con un especialista en Química y Farmacia, quien abordará al paciente hospitalizado previa firma del presente documento. Las muestras serán transportadas al Laboratorio clínico Illingworth donde serán procesadas según el protocolo establecido de dicha institución.

Riesgo/Beneficio

La toma de muestra de sangre no representa un riesgo grave para los pacientes, pues se realizará siguiendo los protocolos de asepsia y antisepsia; siendo ejecutado por personal capacitado y entrenado. Los resultados obtenidos redundarán en beneficio para este tipo de pacientes pues permitirá esclarecer una posible etiología del trastorno.

Participación voluntaria

Su participación del estudio es completamente voluntaria. Su decisión no cambiará en lo absoluto los servicios que recibe en el Instituto, y si no decide participar, los procesos diagnósticos y el tratamiento se llevarán a cabo como rutinariamente se ofrecen en este Instituto para pacientes con esquizofrenia. De la misma forma que su participación voluntaria no le significará un gasto monetario alguno, es importante que sepa que no recibirá dinero por su participación.

Confidencialidad

La información que obtengamos de este estudio será mantenida con total confidencialidad. Además cuando se la publique en un artículo de una revista los datos serán mostrados en números, porcentajes, figuras y tablas estadísticas, para los fines de investigación, pero no saldrá ningún nombre ni identificación alguna de pacientes.

Derecho a retirarse

Usted no tiene que forma parte de esta investigación si no lo desea así. Seguirá teniendo los beneficios y servicios del Instituto si no desea participar y esto no cambiará en nada la forma en que sea tratado por su médico del Instituto.

He leído la información provista por el presente documento o dicha información ha sido leída para mí. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido contestadas completa y concretamente. Consiento voluntariamente participar en esta investigación.

Nombre del participante

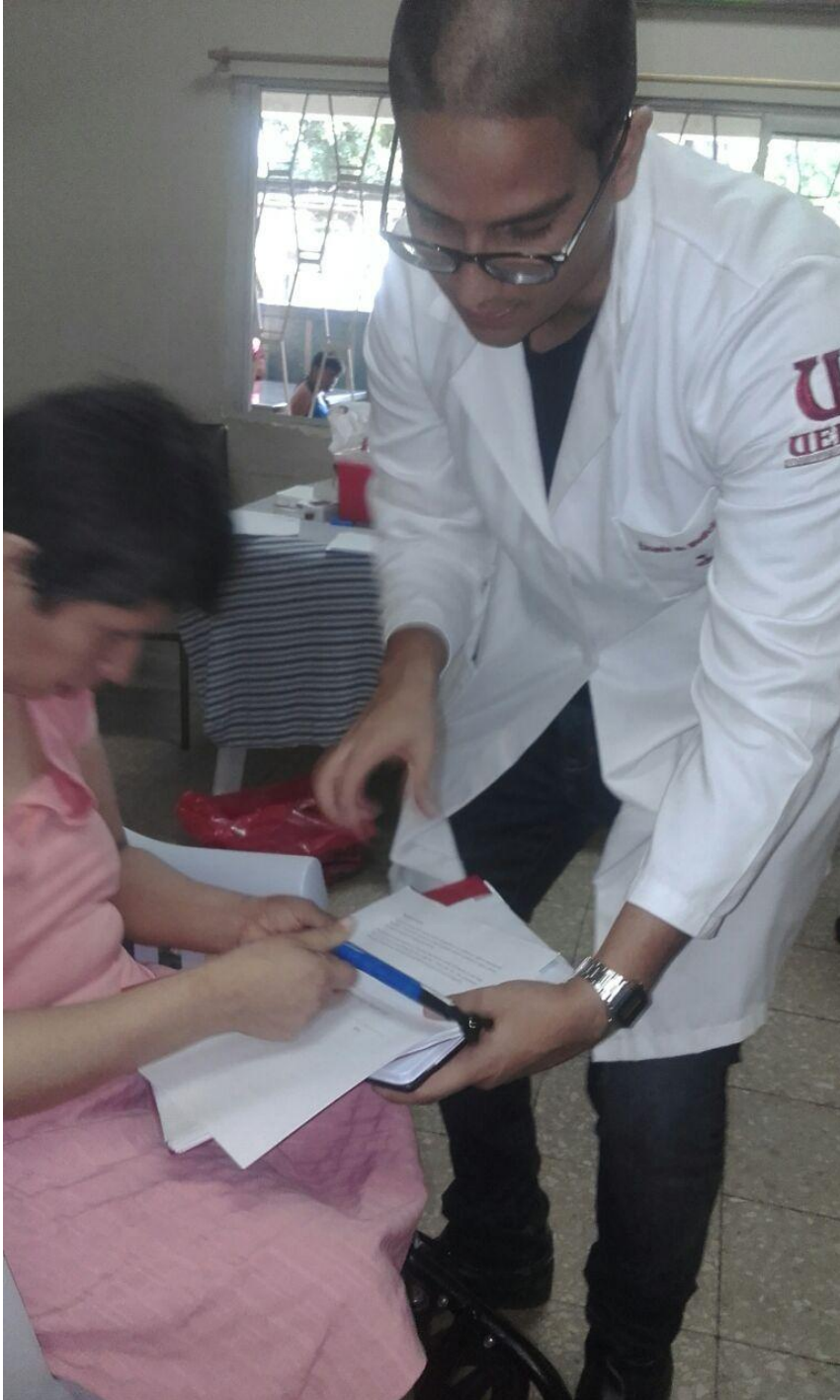
Firma del participante

Testigo (Familiar, Representante legal o Trabajador social)

Firma del investigador

Fecha

FOTOS









BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shahnaz S, Delpisheh A, Mokhetari R, Tavakoli G. Serologic Detection of Anti Toxoplasma gondii Infection in Diabetic Patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2013; 15(8).
- 2.- Buckley P. Consideraciones sobre la Comorbilidad Médica en Esquizofrenia. *Revista de Toxicomanías* 2009; (56).
- 3.- Asociación Española de Psiquiatría. Historia de la Psiquiatría. ENE Life (ed). *Manual del Residente en Psiquiatría*. 2009. pp. 9.
- 4.- Arias M. Agentes infecciosos relacionados con la esquizofrenia. Revisión sistemática y meta-análisis. Editorial de la Universidad de Granada 2010.
- 5.- Omar A, Che Bakar O, Fatini N, Osman H, Osman A, Hatim Suleiman A. Seropositivity and Serointensity of Toxoplasma gondii Antibodies and DNA among Patients with Schizophrenia . *Korean Journal of Parasitology* 2015; 53(1): 29 - 34.
- 6.- Bhadra R, Cobb D, Weiss L, Khan I. Psychiatric Disorders in Toxoplasma Seropositive Patients—The CD8 Connection. *Schizophrenia Bulletin* 2013; 39(3): 485 - 489.
- 7.- Khademvatan S, Saki J, Khajeddin N, Izadi-Mazidi M, Beladi R, Shafiee B, Salehi Z. Toxoplasma gondii Exposure and the Risk of Schizophrenia. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2014; 7(11). <https://dx.doi.org/10.5812%2Fjjm.12776>
- 8.- Alvarado-Esquivela C, Urbina-Álvarez J, Estrada-Martínez S, Torres-Castorena A, Molotla-de-León G, Liesenfelde O, Dubey J. Toxoplasma gondii infection and schizophrenia: A case control study in a low Toxoplasma seroprevalence Mexican population. *Parasitology International* 2011; 60(2)
- 9.- Flegr J. Influence of latent Toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the Toxoplasma–human model in studying the manipulation hypothesis. *Journal of Experimental Biology* 2013; 216(1). <http://dx.doi.org/10.1242/jeb.073635>
- 10.- Marocho L, Zegarra J, Almendras N, Valencia E, Romero G, Solano L, Ñavincopa M, Huamán A, Sevilla C, Chumpitaz J. Estudio comparativo de la reactividad serológica a Toxoplasma gondii en pacientes

atendidos con diagnóstico de esquizofrenia versus controles. *Anales de la Facultad de Medicina* 2012; 73(1).

11.- Pyonteck S, Akkari L, Schuhmacher A, Bowman R, Sevenich L, Quail D, Olson O, Quick M, Huse J, Teijeiro V, Setty M, Leslie C, Oei Y, Pedraza A, Zhang J, Brennan C, Sutton J, Holland E, Daniel D, Joyce J. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nature Medicine* 2013; 19 (3).

12.- Arnold C, Whyte C, Gordon P, Barker R, Rees A, Wilson H. A critical role for suppressor of cytokine signalling 3 in promoting M1 macrophage activation and function in vitro and in vivo. *Immunology* 2014; 141(1): 96-110.

13.- Niebuhr DM, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y, Weber NS. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel.. *Am J Psychiatry* 2008; 165(1): 99-106.

14.- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012; 122(3): 99-106.

15.- Uranova, N. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophrenia Research* 2004; 67 (2): 269-275.

16.- Eshili A, Thabet S, Jemli A, Trifa F, Mechri A, Zaafrane F, Gaha L, Juckel G, Babba H, Bel Hadj Jrad B *Toxoplasma gondii* infection in schizophrenia and associated clinical features. *Psychiatry Res.* 2016 Nov 30;245:327-332

17.- Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii*: meta-analysis and assessment as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38:642-647

18.- Sutterland, AL, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2015; 1-19

19.- Hayes LN, et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis. *Schiz Bull.* 2014; 40(5):963-72

20.- De Witte LD et al. The association between antibodies to neurotropic pathogens and schizophrenia: a case-control study. *Nature Schizophrenia.* 2015; 1: 2334-265X/15

- 21.- Fuglewicz A, Piotrowski P, Stodolak A. Relationship between toxoplasmosis and schizophrenia: A review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 26(6):1031–1036
- 22.- Stibbs HH. Neurochemical and activity changes in rats infected with *Trypanosoma brucei gambiense*. *J Parasitology*. 1984;70:428–43
- 23.- Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, et al. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One*. 2011;6:e2386
- 24.- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005. 17(3):113-35.
- 25.- Webster JP, Lamberton PHL, Donnelly CA, et al. Parasites as causative agents of human affective disorders? The impact of anti-psychotic, mood-stabilizer and anti-parasite medication on *Toxoplasma gondii*'s ability to alter host behavior., *Proc R Soc B*. 2006;273:1023–1030
- 26.- Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein H, Steiner J, Bogerts B, Braun K,⁶ Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Goz T. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 47.
- 27.- Rao JS, Kellom M, Reese EA, Rapoport SI, Kim HW. Dysregulated glutamate and dopamine transporters in postmortem frontal cortex from bipolar and schizophrenic patients. *J Affect Disord*. 2012 Jan; 136(1-2):63-71.
- 28.- O'Donnell P, Grace AA. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull*. 1998; 24(2):267-83.
- 29.- Shen LH, Liao MH, Tseng YC. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012():259349.
- 30.- Holub D, Flegr J, Dragomirecká E, Rodriguez M, Preiss M, Novák T, Čermák J, Horáček J, Kodym P, Libiger J, Höschl C, Motlová LB. Differences in onset of disease and severity of psychopathology

between toxoplasmosis-related and toxoplasmosis-unrelated schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012. 127 (3): 227–238

31.- Abdollahian, E., Shafiei, R., Mokhber, N., Kalantar, K., & Fata, A. (2017). Seroepidemiological Study of *Toxoplasma gondii* Infection among Psychiatric Patients in Mashhad, Northeast of Iran. *Iranian Journal of Parasitology*, 12(1), 117–122.

32.- El-Sahn AA, Shatat HZ, Ghitany EM. Seropositivity of toxoplasmosis in patients with schizophrenia. *J Egypt Public Health Assoc*. 2005;80(5-6):509-24. PubMed **PMID:17187740**.

33.- Daryani A, Sharif M, Hosseini SH, Karimi SA, Gholami S. Serological survey of *Toxoplasma gondii* in schizophrenia patients referred to Psychiatric Hospital, Sari City, Iran. *Trop Biomed*. 2010;27:476–482.

34.- Tedla Y, Shibre T, Ali O, et al. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1 and 2 in individuals with schizophrenia and bipolar disorder in rural Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2011;49:211–220.

35.- Xiao, Y., Yin, J., Jiang, N., Xiang, M., Hao, L., Lu, H., ... Chen, Q. (2010). Seroepidemiology of human *Toxoplasma gondii* infection in China. *BMC Infectious Diseases*, 10, 4. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-10-4>

36.- Alipour, A., Shojaee, S., Mohebbali, M., Tehranidoost, M., Abdi Masoleh, F., & Keshavarz, H. (2011). *Toxoplasma* Infection in Schizophrenia Patients: A Comparative Study with Control Group. *Iranian Journal of Parasitology*, 6(2), 31–37.

37.- Ling, V. J., Lester, D., Mortensen, P. B., Langenberg, P. W., & Postolache, T. T. (2011). *Toxoplasma gondii* Seropositivity and Suicide rates in Women. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(7), 440–444. <http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318221416e>

38.- Hsu, P.-C., Groer, M. and Beckie, T. (2014), New findings: Depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 26: 629–637. doi:10.1002/2327-6924.12129

39.- El-Aal, Naglaa & Saber, Maha & FAWZY, NAGY & WALID R. ASHOUR, And. (2016). Sero-Prevalence of Anti-*Toxoplasma Gondii* Antibodies among Patients with Neuropsychiatric Disorders : Epilepsy and Depression. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 46. 726 - 734. 10.12816/0033992.

40.. Khater, HF., Barakat, A.M.A. (2016) Behavioral changes caused by toxoplasmosis (abstract). The fifth international conference of the Arab Society for Medical Research. Oct. 28th-31th. Dreams Vacation Resort, Sharm El Sheikh, Egypt.

41.- Afifi, Mohammed. (2015). Serological evidences link toxoplasmosis with schizophrenia and major depression disorder. Journal of Microscopy and Ultrastructure. 3. . 10.1016/j.jmau.2015.03.006.

42.- British Psychological Society (2017). Understanding psychosis andschizophrenia. https://www1.bps.org.uk/system/files/Public%20files/re_p03_understanding_psychosis.pdf