

# La infección por *Toxoplasma gondii* y su relación con la enfermedad de Alzheimer.

## *Toxoplasma gondii* Infection and Its Relationship with Alzheimer's Disease.

Andrés Kiroshi Villarreal-Pabón<sup>1,a</sup>, Maura Vanesa Cortés-Mariscal<sup>1,a</sup>, Camilo Eduardo Hernández-Zabala<sup>1,a</sup>,  
Lina Vanessa Becerra-Hernández<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.  
2. Médica, Magíster en Ciencias Biomédicas, Doctora en Ciencias Biomédicas, Magíster en Literatura, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Andrés Kiroshi Villarreal-Pabón  
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0005-1596-7761>  
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)  
E-mail: [kiroshi@javerianacali.edu.co](mailto:kiroshi@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 02 de junio de 2024.

ACEPTADO: 02 de mayo de 2025.

### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa caracterizada por un deterioro irreversible de las redes neuronales, que se manifiesta en los pacientes como un deterioro cognitivo progresivo. La toxoplasmosis, una enfermedad causada por la infección del parásito *Toxoplasma gondii*, es un problema de salud pública debido a su alta prevalencia y diversidad de manifestaciones clínicas. Dada la alta prevalencia de ambas enfermedades y sus graves efectos sobre el estado neurológico de las personas, se ha evaluado una posible relación entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Esta revisión tiene como objetivo describir la evidencia actual sobre esta posible relación, obteniendo información de diversas bases de datos. La revisión de la literatura indica que predominan los estudios con evidencia preclínica, sugiriendo que la infección por *T. gondii* puede activar mecanismos neurolesivos, como la hiperfosforilación de la proteína Tau, al mismo tiempo que puede desencadenar mecanismos neuroprotectores, como los destinados a reducir la concentración de la placa  $\beta$ -amiloide. Según la evidencia disponible, no podemos clasificar la infección por *T. gondii* como un factor de riesgo o protector para la enfermedad de Alzheimer. Aunque los estudios evidencian mecanismos vinculantes entre las dos entidades, esta interacción presenta una complejidad mayor y se necesitan más investigaciones para dilucidar completamente esta relación.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, *Toxoplasma gondii*, deterioro cognitivo, neurodegeneración, infección.

### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative condition characterized by irreversible deterioration of neuronal networks, which manifests in patients as progressive cognitive decline. Toxoplasmosis, a disease caused by infection with the parasite *Toxoplasma gondii*, is a public health concern due to its high prevalence and wide range of clinical manifestations. Given the high prevalence of both conditions and their severe effects on neurological function, a possible relationship between *T. gondii* infection and the development of Alzheimer's disease has been investigated. This review aims to describe the current evidence regarding this potential link, drawing information from various scientific databases. The literature indicates that most available studies are preclinical and suggest that *T. gondii* infection may activate neurotoxic mechanisms, such as Tau protein hyperphosphorylation, while also potentially triggering neuroprotective mechanisms, including those aimed at reducing  $\beta$ -amyloid plaque accumulation. Based on current evidence, *T. gondii* infection cannot be classified as a risk or protective factor for Alzheimer's disease. Although studies highlight potential interactions between the two conditions, this relationship appears to be highly complex and requires further research to be fully understood.

**Key words:** Enfermedad de Alzheimer, *Toxoplasma gondii*, deterioro cognitivo, neurodegeneración, infección.

Villarreal-Pabón AK, Cortés-Mariscal AV, Hernández-Zabala CE, Becerra-Hernández LV. La infección por *Toxoplasma gondii* y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(2):34-40.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer, caracterizada por la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo,<sup>1,2</sup> representa una preocupación global debido a su impacto en la salud pública.<sup>1</sup> A nivel mundial, se estima que más de 50 millones de personas viven con esta enfermedad, y se proyecta que esta cifra aumente a más de 150 millones para el año 2050.<sup>3</sup> En Estados Unidos, más de 6.7 millones de personas mayores de 65 años son afectadas por el Alzheimer, con aproximadamente uno de cada nueve (10,7%) padeciendo la enfermedad.<sup>3</sup> De acuerdo con el proyecto de carga mundial de la enfermedad de Alzheimer, se estima que en 2019 había alrededor de 4.5 millones de personas con demencia en América Latina.<sup>4</sup> En Colombia, se estima que la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias sea de entre 600 y 800 por cada 100.000 habitantes.<sup>5</sup> Aunque se espera que la prevalencia de las demencias y la enfermedad de Alzheimer siga siendo la misma, el inminente cambio en la pirámide poblacional prevé que el envejecimiento aumente dicha prevalencia.<sup>6-8</sup> A nivel histopatológico, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación anormal de placas de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) y ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada en el encéfalo, los cuales se han asociado con una respuesta inmune crónica y un estado inflamatorio.<sup>1,2,9,10</sup> Si bien la edad avanzada y factores genéticos como el alelo APOE  $\epsilon$ 4 son factores de riesgo conocidos, estudios emergentes señalan la posible influencia de factores modificables como trastornos del sueño, obesidad, estrés y, significativamente, infecciones.<sup>2,9</sup>

Investigaciones han vinculado diversas infecciones, incluyendo aquellas causadas por virus (p. e. Citomegalovirus,<sup>11</sup> virus del herpes simple (VHS-1),<sup>12,13</sup> virus de Epstein-Barr,<sup>14</sup> virus de hepatitis C<sup>15</sup>), bacterias (p. e. Espiroquetas,<sup>16</sup> *Helicobacter pylori*,<sup>17,18</sup> *Chlamydia pneumoniae*,<sup>19,21</sup> *Borrelia burgdorferi*<sup>22</sup>), hongos (p. e. *Candida famata*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*<sup>23-25</sup>) y parásitos (p. e. *Toxoplasma gondii*<sup>26-29</sup> y *Taenia solium*<sup>30</sup>) con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer en etapas tardías de la vida.<sup>9</sup> Esta asociación ha generado un interés creciente en comprender cómo las enfermedades infecciosas podrían contribuir al desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa.

Entre los patógenos bajo escrutinio, *Toxoplasma gondii* ha emergido como un candidato potencial. Este parásito intracelular obligado, transmitido principalmente a través del contacto con gatos o la ingesta de carne infectada, afecta a aproximadamente la mitad de la población mundial.<sup>31-33</sup> En Colombia, según el Estudio Nacional de Salud realizado en 1982, la prevalencia en la población general es del 47%.<sup>34,35</sup> La prevalencia aumenta con la edad y existen variaciones importantes entre las regiones.<sup>34</sup> Así, la prevalencia más alta se encontró en la región de la costa Atlántica con un 63%, mientras que en la región central fue del 36%. En este estudio, el modelo de regresión lineal mostró un

riesgo calculado en un rango de 1,5% en mujeres de 10-15 años a 0,7% en el grupo de 40-44 años de edad.<sup>34,35</sup> Algunos estudios, especialmente en modelos animales, han revelado hallazgos sugestivos: la infección por *T. gondii* se ha asociado con características neuropatológicas similares a las observadas en la enfermedad de Alzheimer, como la hiperfosforilación de proteína Tau<sup>36</sup> y la acumulación de placas de  $\beta$ -amiloide, principalmente en sectores como la corteza frontal y el hipocampo (36-38). Sin embargo, también hay datos no concluyentes y, otros investigadores, han propuesto evidencia que sugiere un efecto protector.<sup>39-43</sup> Este panorama contrastante resalta la complejidad de la interacción entre el parásito y la enfermedad neurodegenerativa, y subraya la necesidad de un examen detenido y continuo para comprender completamente su relación.

Esta revisión se enfoca en explorar la literatura actual sobre la relación entre la infección por *T. gondii* y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, explorando los posibles mecanismos microbiológicos implicados. Para cumplir este objetivo se realizó una búsqueda de la literatura científica en bases de datos como MEDLINE y Scielo, utilizando las palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, *Toxoplasma gondii*, deterioro cognitivo, neurodegeneración, Infección. Se revisaron un total de 56 artículos publicados en los últimos 24 años, se priorizaron aquellos artículos originales que proporcionarían datos experimentales para la construcción de esta revisión.

## ¿LA INFECCIÓN POR *Toxoplasma gondii* AUMENTA EL RIESGO DE DESARROLLAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

El enfoque primordial en la investigación de la interacción entre *T. gondii* y la enfermedad de Alzheimer ha recaído en estudios preclínicos, donde se exploran los mecanismos microbiológicos subyacentes a esta asociación y se intenta establecer un correlato con los cambios cognitivos y en la conducta vinculados a la enfermedad neurodegenerativa. Así, en un primer estudio realizado en 2016, un grupo de investigadores examinó variables comportamentales en ratones BALB/c machos con toxoplasmosis latente. Estos ratones fueron infectados con la cepa Teherán de *T. gondii* mediante inoculación intraperitoneal de 20 a 25 quistes tisulares y posteriormente tratados con donepezilo (2 mg/kg) por vía intraperitoneal una vez al día durante dos semanas a partir del día 90 después de la infección. Se utilizó la prueba del laberinto acuático de Morris para evaluar el aprendizaje y la memoria espacial. Los resultados revelaron que la infección por *Toxoplasma* afectó la inclinación y la memoria espaciales a corto plazo, mientras que el tratamiento con donepezilo mejoró las deficiencias inducidas por la infección.<sup>44</sup>

En otro estudio, se evaluaron ratones C57BL/6 wild type infectados con 10 quistes de *T. gondii* (cepa Me46) para determinar si la

infección provocaba defectos anatómicos y de comportamiento. Los desenlaces se evaluaron mediante diversas técnicas, incluyendo inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, cultivos celulares y pruebas de comportamiento. Se observó inmunorreactividad  $\beta$ -amiloide y Tau hiperfosforilada, así como una significativa muerte neuronal, pérdida de expresión del receptor NMDA y pérdida de neuronas sensoriales olfativas. Además, la infección provocó comportamientos asociados a la ansiedad, alteración en el reconocimiento social y la memoria espacial, así como reducción en la sensibilidad olfativa, este último síntoma exclusivamente en ratones macho.<sup>36</sup>

Es importante señalar que hay evidencia de cambios en la metilación del ADN que muestran una correlación inversa con los cambios en la expresión génica después de la infección con *Toxoplasma gondii*, según un análisis realizado mediante Ingenuity Pathway Analysis. En un estudio que utilizó un modelo in vitro de infección de la línea celular ocular humana WERI-Rb-1 con taquizoítos de la cepa RH Tipo I de *T. gondii*, se reportaron 132, 186 y 128 genes con esta correlación inversa a las dos, seis y 24 horas post-infección, respectivamente. Además, el análisis de las vías biológicas enriquecidas con estos genes a las 6 horas post-infección reveló perturbaciones significativas en dos vías relevantes para la neurodegeneración: la retroalimentación dopamina-DARPP32 en la señalización de AMPc y el procesamiento de amiloide. También se observó una disminución en el nivel de expresión de la proteína precursora de amiloide (APP) después de la infección con *T. gondii* en las células retinianas estudiadas, todos cambios que podrían estar mediando la relación entre *Toxoplasma* y la vía amiloidogénica.<sup>37</sup>

Reforzando esta idea, en un estudio realizado por Qing Tao *et al* en 2023, se investigaron los efectos de la infección por la cepa TgCt wh6 de *Toxoplasma gondii* en ratones C57BL/6. Tras la infección oral con quistes de esta cepa, se evaluó el comportamiento cognitivo mediante pruebas de campo abierto y laberinto acuático a partir del día 90. También se examinaron la morfología y el número de células en el hipocampo, así como los niveles de la proteína  $\beta$ -amiloide. A nivel molecular, se analizaron proteínas y genes relacionados con apoptosis y neurodegeneración en cultivos de células neuronales y de microglía expuestas a taquizoítos de *T. gondii* TgCt wh6. Los resultados revelaron un deterioro cognitivo y anomalías morfológicas neuronales en los ratones infectados, junto con cambios similares en las neuronas in vitro. Las microglías infectadas mostraron aumentos en factores proinflamatorios y en la vía de señalización Notch/Hes1. Además, el co-cultivo con microglía infectada aumentó la expresión de APP y proteínas pro-apoptóticas, así como la apoptosis neuronal.<sup>38</sup>

A pesar de estas importantes observaciones en modelos animales, es crucial trasladar la investigación hacia el ámbito clínico para entender mejor cómo estas dinámicas se manifiestan en humanos.

Las limitaciones metodológicas han impedido en gran medida el desarrollo de estudios clínicos que establezcan una relación clara entre *T. gondii* y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en 2016 se llevó a cabo un primer estudio longitudinal de cohorte poblacional que investigó la relación entre la exposición a agentes infecciosos, medida a través de la presencia de anticuerpos, y el deterioro cognitivo a lo largo de un seguimiento anual de cinco años en adultos mayores. Los resultados revelaron que la seropositividad a *T. gondii* se correlacionó con un deterioro más pronunciado en la función ejecutiva y con puntuaciones más bajas en el Mini Examen del Estado Mental (MMSE). Esto sugirió una asociación entre la exposición a *T. gondii* y un mayor declive cognitivo en esta cohorte de adultos mayores durante el período de seguimiento de cinco años y dio paso a nuevos estudios en el área.<sup>45</sup>

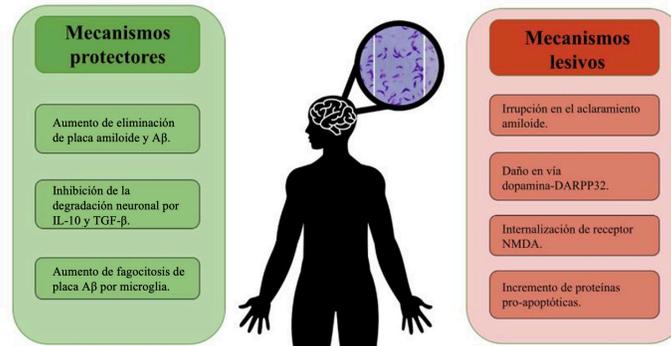
De forma posterior, Nayeri *et al* llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el tema, intentando reunir la información clínica al respecto. En total, se incluyeron nueve investigaciones, de las cuales siete eran casos y controles, mientras que las restantes eran estudios transversales. Estos estudios compartían la medición de anticuerpos anti-*Toxoplasma* mediante métodos serológicos, principalmente ELISA, aunque también se empleó PCR. La evaluación abarcó a un total de 3239 individuos y condujo a la conclusión de una asociación positiva entre toxoplasmosis y enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, esta relación se identificó en ocho de los estudios, lo que indica la necesidad de obtener más información para establecer el papel de la toxoplasmosis como factor etiológico de la enfermedad de Alzheimer.<sup>46</sup>

Adicionalmente, en el 2023 se publicó un estudio transversal realizado entre 2011 y 2014 utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos. La muestra comprendió a 2.643 adultos mayores de 60 años, a quienes se les evaluó la seropositividad a *T. gondii* y *Toxocara*. Para analizar la asociación entre esta exposición y el desempeño cognitivo, se utilizaron medidas como pruebas de aprendizaje de palabras, fluidez animal (AFT) y sustitución de dígitos y símbolos (DSST). Los análisis univariados revelaron que la seropositividad a *T. gondii* o *Toxocara* se vinculaba con puntajes más bajos en estas tres pruebas cognitivas. Sin embargo, al ajustar por factores como edad, género, raza, nivel socioeconómico, educación, lugar de nacimiento, depresión e hipertensión, estas asociaciones solo se mantuvieron significativas para la prueba DSST.<sup>47</sup>

### ¿Y CUANDO LOS DATOS SON OPUESTOS A LA EVIDENCIA INICIAL O NO CONCLUYENTES?

Como hemos discutido, diversas investigaciones han establecido una posible relación entre la infección por *T. gondii* y la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, algunos estudios concluyen que no existe tal asociación o que ésta podría depender de las cepas y

### Mecanismos de *T. gondii* en sistema nervioso central



**Figura 1.** Descripción general de mecanismos moleculares lesivos y protectores de *T. gondii* en el sistema nervioso central reportados en la literatura científica.

otras variables, lo cual complejiza el análisis (Figura 1). Tal es el caso de un estudio preclínico reciente que evaluó ratones en fase crónica de toxoplasmosis, inyectándoles oligómeros Aβ<sub>1-42</sub> en el hipocampo y midiendo mediante PCR el gen B1 de *T. gondii*, así como los niveles de IL-1β, TNF-α e IL-10. Además, se examinó el tejido cerebral con técnicas histopatológicas y ELISA. Los resultados mostraron que la toxoplasmosis crónica con la cepa PRU reduce los trastornos cognitivos, mientras que la cepa RH agrava el deterioro cognitivo. La infección con una combinación de las cepas PRU y VEG disminuyó la capacidad de aprendizaje espacial y aumentó el deterioro de la memoria en el modelo de rata con Alzheimer. Histopatológicamente, en los grupos AβPRU y AβPRU + VEG, la muerte neuronal y la infiltración de células inflamatorias fueron menores en comparación con los grupos de Alzheimer y AβRH. Estos resultados sugieren que la infección crónica por *T. gondii* con la cepa PRU, sola o combinada con la cepa VEG, puede mejorar los trastornos cognitivos en ratas con Alzheimer, mientras que la cepa RH tiene un efecto perjudicial.<sup>48</sup>

Una serie de estudios preclínicos generaron evidencia que apoyó este rol protector de *T. gondii* en relación con la Enfermedad de Alzheimer. Jung *et al*, en el 2012, estudiaron un grupo de ratones Tg2576 los cuales fueron infectados con una cepa formadora de quistes (ME49) de *T. gondii*, se midieron mediadores inflamatorios (IFN-γ y NO), citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF-β), daño neuronal y depósito de placas Aβ en tejidos cerebrales o en células microgliales BV-2, también se evaluó comportamiento en las pruebas del laberinto acuático y en Y; se compararon los resultados de ratones de la misma cepa infectados vs. no infectados. Se encontró que la infección por *T. gondii* inhibió la degradación neuronal inducida por IL-10 y TGF-β, por otro lado, impidió la formación de placa Aβ en corteza cerebral e hipocampo, finalmente, se observó que la infección por *T. gondii* disminuyó

el deterioro de memoria y aprendizaje en los ratones Tg2576.<sup>40</sup>

En un estudio posterior, se investigó el efecto de la infección crónica por *T. gondii* en ratones C57BL/6J y en el modelo transgénico 5x FAD de la enfermedad de Alzheimer. Tras la inoculación de quistes de *T. gondii*, se observó una reducción en la carga de placas amiloides y Aβ en los ratones 5x FAD, acompañada por un reclutamiento de células mononucleares con alta capacidad fagocítica de Aβ. Además, en este estudio se identificaron marcadores específicos en los macrófagos y se evidenció un aumento en la expresión de enzimas relacionadas con el aclaramiento de Aβ en los cerebros infectados, sugiriendo un mecanismo potencialmente relevante para comprender la enfermedad de Alzheimer.<sup>41</sup>

Un estudio publicado en mayo de 2020, investigó el impacto de la infección por *T. gondii* en ratones reporteros Cre. La infección no afectó el deterioro asociado a la edad en el aprendizaje y la memoria, y en ratones sobrevivientes hasta los 20 meses post-infección, no se detectaron evidencias del parásito en el sistema nervioso central. Sin embargo, se observó una menor tasa de supervivencia a largo plazo en ratones infectados con parásitos de tipo III. Estos resultados sugieren que *T. gondii* probablemente se elimina gradualmente del SNC y no afecta significativamente el aprendizaje y la memoria durante el envejecimiento.<sup>42</sup>

Por su parte, Shin *et al*, en 2021, hipotetizaron que la infección por *T. gondii* induce la proliferación de microglia, por lo tanto, disminuye la progresión de la EA, dada la eliminación de la placa Aβ mediante fagocitosis. Para estudiar lo anterior se comparó el tejido cerebral de ratones 5XFAD AD con el tejido cerebral de ratones infectados por *T. gondii* y EA. En este estudio se encontró que la carga de placa Aβ disminuyó significativamente en los ratones infectados por *T. gondii* + EA, adicional, se encontró un

aumentó en la proliferación microglial. También se observó como el número de células microgliales asociadas a placa A $\beta$  aumentó, las cuales, posteriormente, entrarían en apoptosis luego de la degradación lisosomal de la placa.<sup>43</sup>

Aunque algunos de estos mecanismos microbiológicos de *T. gondii* podrían explicar la neuroprotección, al parecer, la presencia de este parásito aislada no sería el único factor que tiene que estar presente para generarla. Esto se discutió en un estudio en el que se encontró que sólo la infección con la cepa Tipo II de *Toxoplasma gondii* condujo a una reducción significativa (>60%) en la deposición de  $\beta$ -amiloide en los ratones modelo de la enfermedad de Alzheimer. En este estudio, las cepas Tipo I y Tipo III no mostraron este efecto protector. Además, tanto las cepas Tipo II como Tipo III indujeron un incremento equivalente en el número de células T y células IBA1+ (macrófagos/microglía) en el sistema nervioso central, sugiriendo que este aumento per se no era suficiente para la protección contra  $\beta$ -amiloide observada con la cepa Tipo II. A pesar de tener niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias, los niveles de las citocinas anti-inflamatorias TGF- $\beta$  e IL-10 no fueron significativamente diferentes entre las infecciones con las cepas Tipo II y Tipo III, lo que indicaba que estos factores no eran los principales mediadores del efecto protector de la cepa Tipo II. También se observó que la carga parasitaria en el cerebro fue 75 veces mayor en las infecciones con la cepa Tipo II en comparación con la Tipo III, sugiriendo que la persistencia del parásito en el SNC podría estar vinculada a la protección contra la deposición de  $\beta$ -amiloide.<sup>39</sup>

A diferencia de los estudios clínicos descritos en la sección previa, que sugieren un riesgo en la relación entre *T. gondii* y la enfermedad de Alzheimer, no existen estudios clínicos que sugieran protección. Sin embargo, sí hay estudios sin evidencia de asociación o con hallazgos poco concluyentes, lo cual incrementa el debate al respecto. En un primer estudio se analizaron los niveles de IgG anti-Toxoplasma en 37 pacientes con EA y un grupo control de 37 individuos mediante ELISA. Se seleccionaron los participantes procurando homogeneidad en edad, sexo y estrato socioeconómico, y el análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control.<sup>28</sup> En un estudio similar se compararon 75 pacientes con EA con 75 individuos sanos, midiendo sus niveles de IgG e IgM anti-Toxoplasma en sangre, además de identificar los genes GRA6 y SAG2 mediante PCR. Aunque el 61,3% de los pacientes con EA y el 62,2% del grupo sano resultaron positivos para IgG anti-Toxoplasma, y la identificación de GRA6 y SAG2 fue negativa en todos los participantes, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.<sup>27</sup> En otro análisis se estudiaron las muestras de suero de 105 pacientes con EA y 114 controles cognitivamente sanos, emparejados por edad. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-*T. gondii* ni en los niveles de estos anticuer-

pos tras ajustar por variables como edad, educación, sexo y estatus socioeconómico.<sup>28,49</sup> Un estudio transversal en adultos mayores de 65 años de África Central encontró una seroprevalencia de toxoplasmosis del 63.0%. Aunque los niveles de serología fueron altos, tampoco se pudo establecer una asociación entre el estatus de toxoplasmosis o los títulos de anticuerpos anti-Toxoplasma IgG y el desarrollo de EA en esta población.<sup>50</sup> Finalmente, otro estudio evaluó los niveles de IgG anti-Toxoplasma y la seropositividad en 114 adultos mayores sin signos clínicos de demencia. Aunque se encontró poca evidencia para asociar la seropositividad y los niveles de IgG anti-Toxoplasma con el deterioro de la memoria, los autores admitieron que el estudio tenía un poder estadístico limitado.<sup>26</sup>

### CONCLUSIONES

La relación entre la infección por *T. gondii* y la enfermedad de Alzheimer no es clara a la luz de la evidencia actual. Por ejemplo, en el contexto de la vía amiloidogénica, los estudios en modelos animales han documentado cambios neurolesivos relacionados con la infección por *T. gondii*, como el aumento de la concentración de placa  $\beta$ -amiloide en el parénquima cerebral. Sin embargo, también se han sugerido mecanismos neuroprotectores del parásito, como la inducción de un mayor reclutamiento de células fagocíticas capaces de eliminar esas formaciones de  $\beta$ -amiloide. Adicionalmente, la traducción de estos hallazgos a la clínica ha sido desafiante, con estudios clínicos que no logran establecer una relación coherente entre ambas entidades.

Una posible explicación de la diversidad de hallazgos reside en el diseño y las limitaciones metodológicas de los estudios revisados. En el diseño metodológico de los estudios preclínicos, se encontraron métodos heterogéneos, como la cepa de *T. gondii* a inocular, la manera de inoculación, el modelo animal utilizado y el tiempo transcurrido desde la inoculación hasta el análisis de los resultados. Por otro lado, los estudios clínicos enfrentan limitaciones metodológicas desde la selección de la muestra hasta el método de análisis.

Una explicación adicional puede derivarse de la intrincada naturaleza de la relación entre la infección por Toxoplasma y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios preclínicos han demostrado que los resultados de lesión o protección pueden variar según las variables estudiadas, como diferentes cepas del parásito o tiempos de inoculación. Esta variabilidad en los resultados subraya la complejidad de la interacción entre ambos elementos, sugiriendo una dependencia de factores externos aún por identificar. Esta perspectiva subraya la importancia de los estudios ya realizados y aquí reportados, así como a continuar la investigación para comprender plenamente la naturaleza precisa de esta relación. El análisis y la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en enfermedades infecciosas y neuro-

degenerativas podrían ofrecer nuevas perspectivas en términos de enfoques terapéuticos.

## REFERENCIAS

- McDade EM. Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2022; 28(3):648-675. DOI: 10.1212/CON.0000000000001131
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021; 397(10284):1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2024; 20(5):3708-3821. DOI: 10.1002/alz.13809
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7(2):e105-e125. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- Organización Panamericana de la Salud. La demencia en América Latina y el Caribe: prevalencia, incidencia, repercusiones y tendencias a lo largo del tiempo. Washington (DC): OPS; 2023. DOI: 10.37774/9789275326657
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366(9503):2112-2117. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
- Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015. p. 84.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1):63-75.e2. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Nayeri T, Sarvi S, Sharif M, Daryani A. *Toxoplasma gondii*: a possible etiologic agent for Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2021; 7(6):e07151. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07151
- Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease: pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(7):6518. DOI: 10.3390/ijms24076518
- Renvoize EB, Awad LO, Hambling MH. A sero-epidemiological study of conventional infectious agents in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1987; 16(5):311-314. DOI: 10.1093/ageing/16.5.311
- Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Itzhaki RF. Alzheimer's disease, herpes simplex virus type 1, cold sores and apolipoprotein E4. *Biochem Soc Trans*. 1995; 23(4):594S. DOI: 10.1042/bst023594
- Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997; 349(9047):241-244. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)10149-5
- Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutova A, *et al.* The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease. *Mol Neurobiol*. 2019; 56(6):4479-4491. DOI: 10.1007/s12035-018-1388-y
- Chiu WC, Tsan YT, Tsai SL, *et al.* Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur J Neurol*. 2014; 21(8):1068 e59. DOI: 10.1111/ene.12317
- Miklossy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis: analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation*. 2011; 8:90. DOI: 10.1186/1742-2094-8-90
- Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, Ferri R, Carnemolla A, Pennisi G. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med*. 2004; 15(6):381-386. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.05.008
- Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, Grigoriadis N, *et al.* Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2009; 119(6):765-777. DOI: 10.1080/00207450902772096
- Shima K, Kuhlenbäumer G, Rupp J. Chlamydia pneumoniae infection and Alzheimer's disease: a connection to remember?. *Med Microbiol Immunol*. 2010; 199(4):283-289. DOI: 10.1007/s00430-010-0162-1
- Paradowski B, Jaremko M, Dobosz T, Leszek J, Noga L. Evaluation of CSF Chlamydia pneumoniae, CSF tau, and CSF Aβ42 in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol*. 2007; 254(2):154-159. DOI: 10.1007/s00415-006-0298-5
- Balin BJ, Gérard HC, Arking EJ, *et al.* Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol*. 1998; 187(1):23-42. DOI: 10.1007/s004300050071
- MacDonald AB, Miranda JM. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease. *Hum Pathol*. 1987; 18(7):759-761. DOI: 10.1016/S0046-8177(87)80252-6
- Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rábano A, Carrasco L. Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41(1):301-311. DOI: 10.3233/JAD-132681
- Pisa D, Alonso R, Rábano A, *et al.* Different brain regions are infected with fungi in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2015; 5:15015. DOI: 10.1038/srep15015
- Panackal AA, Williamson PR. Fungal infections of the central nervous system. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21(6):1662-1678. DOI: 10.1212/CON.0000000000000241
- Perry CE, Gale SD, Erickson L, *et al.* Seroprevalence and serointensity of latent *Toxoplasma gondii* in a sample of elderly adults with and without Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30(2):123-126. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000108
- Mahami Oskouei M, Hamidi F, Talebi M, *et al.* Toxoplasmosis and Alzheimer: can *Toxoplasma gondii* really be introduced as a risk factor in etiology of Alzheimer?. *Parasitol Res*. 2016; 115(8):3169-3175. DOI: 10.1007/s00436-016-5075-5
- Kusbeci OY, Miman O, Yaman M, Aktepe OC, Yazar S. Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease?. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011; 25(1):1-3. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181f73bc2
- Menati Rashno M, Fallahi S, Kheirandish F, Bagheri SH, Kayedi MH, *et al.* Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in patients with Alzheimer's disease. *Arch Clin Infect Dis*. 2016; 11(3):e60133. DOI: 10.5812/archcid.37205

30. Wiwanitkit V. Dementia and neurocysticercosis. *Acta Neurol Taiwan*. 2014; 23(1):1-3.
31. Apicomplexa y microsporidios. In: Ryan KJ, editor. *Sherris microbiología médica*. 7ma ed. Nueva York (NY): McGraw-Hill Education; 2021. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3057&sectionid=263421554>
32. Wreghitt T, Kudesia G. *Toxoplasma gondii*. In: *Clinical and Diagnostic Virology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2024. p. 149-152.
33. Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, *et al*. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasit Vectors*. 2020; 13:588. DOI: 10.1186/s13071-020-04445-z
34. Gómez Marín JE. Toxoplasmosis: un problema de salud pública en Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2002; 4(Suppl 1):7-10. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-00642002000400003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642002000400003&lng=en)
35. Bisetegn H, Debash H, Ebrahim H, *et al*. Global seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among patients with mental and neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2023 ;6(6):e1319. DOI: 10.1002/hsr2.1319
36. Torres L, Robinson SA, Kim DG, Yan A, Cleland TA, Bynoe MS. *Toxoplasma gondii* alters NMDAR signaling and induces signs of Alzheimer's disease in wild type C57BL/6 mice. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1):57. DOI: 10.1186/s12974-018-1086-8
37. Syn G, Anderson D, Blackwell JM, Jamieson SE. Epigenetic dysregulation of host gene expression in *Toxoplasma* infection with specific reference to dopamine and amyloid pathways. *Infect Genet Evol*. 2018; 65:159-162. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.07.034
38. Tao Q, Yang D, Qin K, *et al*. Studies on the mechanism of *Toxoplasma gondii* Chinese 1 genotype Wh6 strain causing mice abnormal cognitive behavior. *Parasit Vectors*. 2023; 16(1):30. DOI: 10.1186/s13071-022-05618-8
39. Cabral CM, McGovern KE, MacDonald WR, Franco J, Koshy AA. Dissecting amyloid beta deposition using distinct strains of the neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* as a novel tool. *ASN Neuro*. 2017; 9(4):1759091417724915. DOI: 10.1177/1759091417724915
40. Jung BK, Pyo KH, Shin KY, *et al*. *Toxoplasma gondii* infection in the brain inhibits neuronal degeneration and learning and memory impairments in a murine model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33312. DOI: 10.1371/journal.pone.0033312
41. Möhle L, Israel N, Paarmann K, *et al*. Chronic *Toxoplasma gondii* infection enhances  $\beta$  amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes. *Acta Neuropathol Commun*. 2016; 4:25. DOI: 10.1186/s40478-016-0293-8
42. McGovern KE, Cabral CM, Morrison HW, Koshy AA. Aging with *Toxoplasma gondii* results in pathogen clearance, resolution of inflammation, and minimal consequences to learning and memory. *Sci Rep*. 2020; 10(1):7979. DOI: 10.1038/s41598-020-64823-6
43. Shin JH, Hwang YS, Jung BK, Seo SH, Ham DW, Shin EH. Reduction of amyloid burden by proliferated homeostatic microglia in *Toxoplasma gondii* infected Alzheimer's disease model mice. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5):2764. DOI: 10.3390/ijms22052764
44. Mahmoudvand H, Sheibani V, Shojaee S, *et al*. *Toxoplasma gondii* infection potentiates cognitive impairments of Alzheimer's disease in the BALB/c mice. *J Parasitol*. 2016; 102(6):629-635. DOI: 10.1645/16-28
45. Nimgaonkar VL, Yolken RH, Wang T, *et al*. Temporal cognitive decline associated with exposure to infectious agents in a population based, aging cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30(3):216-222. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000133
46. Nayeri Chegeni T, Sarvi S, Moosazadeh M, *et al*. Is *Toxoplasma gondii* a potential risk factor for Alzheimer's disease? A systematic review and meta analysis. *Microb Pathog*. 2019; 137:103751. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103751
47. Song G, Zhao Q, Chen H, *et al*. *Toxoplasma gondii* seropositivity and cognitive functioning in older adults: an analysis of cross sectional data of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014. *BMJ Open*. 2024; 14(3):e071513. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-071513
48. Galeh TM, Ghazvini H, Mohammadi M, *et al*. Effects of diverse types of *Toxoplasma gondii* on the outcome of Alzheimer's disease in the rat model. *Microb Pathog*. 2023; 174:105931. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105931
49. Wyman CP, Gale SD, Hedges-Muncy A, Erickson LD, Wilson E, Hedges DW. Association between *Toxoplasma gondii* seropositivity and memory function in nondemented older adults. *Neurobiol Aging*. 2017;53:76-82. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.018
50. Bouscaren N, Pilleron S, Mbelesso P, *et al*. Prevalence of toxoplasmosis and its association with dementia in older adults in Central Africa: a result from the EPIDEMCA programme. *Trop Med Int Health*. 2018; 23(12):1304-1313. DOI: 10.1111/tmi.13151