

# PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: ESTUDIO PILOTO DE LA ARQUITECTURA GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA EN LA POBLACIÓN PERUANA

**Investigador principal:** Víctor Orlando Cruz Campos<sup>1, 2</sup>

**Co-investigadores:** Sixto Enrique Sanchez Calderon<sup>2, 3</sup>, Ricardo Miguel Fujita Alarcon<sup>4</sup>, Maritza Dorila Placencia Medina<sup>3</sup>, Juan Carlos Ocampo Zegarra<sup>3</sup>, Jesús Mario Carrion Chanvilla<sup>3, 5</sup>, María Isabel Vasquez Suyo<sup>3, 5</sup>, Jorge Luis Gave Zarate<sup>5</sup>, William Aguilar Rivera<sup>6</sup>, Rafael Fernando Chumpitaz Aguirre<sup>6</sup>, Elizabeth Magdalena Rivera Chávez<sup>7</sup>, Roberto Alfonso Ormeño Bravo<sup>1</sup>, Leila Cecilia Espinoza Gonzales<sup>1</sup>, Luis Bernardo Guillermo Guimas Reyna<sup>1</sup>, Fernando Luna León<sup>1</sup>, Andres Herbozo Gonzales<sup>8</sup>, Galo Nikolai Martinez Zavaleta<sup>3, 9</sup>, Miriam Leny Osorio Martínez<sup>10, 11</sup>, Aníbal Andres Pariamachi Valdivieso<sup>12</sup>, Daniel Bustamante<sup>13</sup>, Diana L. Juvinao-Quintero<sup>14</sup>, Benjamin M. Neale<sup>15</sup>, Bizu Gelaye<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado – Hideyo Noguchi"

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Salud Pública, Instituto de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres

<sup>3</sup> Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

<sup>4</sup> Centro de Genética y Biología Molecular, Instituto de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres

<sup>5</sup> Hospital Nacional Arzobispo Loayza

<sup>6</sup> Hospital Nacional Hipólito Unanue

<sup>7</sup> Hospital Nacional Víctor Larco Herrera

<sup>8</sup> Hospital San José del Callao

<sup>9</sup> Hospital Hermilio Valdizan

<sup>10</sup> Centro de Salud Mental Comunitario "Villa el Salvador"

<sup>11</sup> Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

<sup>12</sup> Health Bridges International (HBI) - Perú

<sup>13</sup> Investigador Posdoctoral Escuela de Salud Pública T.H. Chan de la Universidad de Harvard y del Broad Institute

<sup>14</sup> Investigadora Asociada Escuela de Salud Pública T.H. Chan de la Universidad de Harvard

<sup>15</sup> Director Iniciativa de Genómica en Salud Pública.

Codirector Genética Médica y de Poblaciones.

Director Genética Centro Stanley para Enfermedades Psiquiátricas

Profesor Asociado Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard

<sup>16</sup> Escuela de Salud Pública TH Chan de la Universidad de Harvard.

División Chester M. Pierce, M.D. de Psiquiatría Global del Hospital General de Massachusetts.

Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard

## RESUMEN

**Antecedentes:** La esquizofrenia es una de las principales causas de carga global de enfermedad especialmente en países de ingresos medios como el Perú debido probablemente al envejecimiento poblacional y al exceso de discapacidad y mortalidad que la esquizofrenia conlleva. Sin embargo, la mayoría de los estudios genéticos que buscan desentrañar los mecanismos fisiopatológicos de este trastorno han sido conducidos en países de ingresos altos de ascendencia europea cuya estructura genética es distinta a la población hispana lo que ha ocasionado que los índices de riesgo poligénicos construidos a partir de la población europea no funcionen bien en hispanos.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio piloto es evaluar los métodos y procedimientos del estudio de la arquitectura genética de la esquizofrenia en la población peruana.

**Métodos:** Se usará el diseño de investigación de casos-control, con 400 participantes (200 casos y 200 controles). Los casos serán pacientes de 18 años a más con diagnóstico de esquizofrenia que se atienden en los hospitales generales y especializados de Lima. Los controles serán pacientes sin diagnóstico de esquizofrenia que se atienden en los hospitales generales de Lima pareados por edad, sexo, y lugar de procedencia con los casos. Asistentes de investigación recogerán información fenotípica de los participantes sobre trastornos psiquiátricos, enfermedades físicas, y antecedente de eventos traumáticos. Técnicos de laboratorio recogerán información genotípica tomando una muestra de saliva de 2 ml. La extracción y genotipificación del ADN se realizará en los laboratorios del Broad Institute del Massachusetts Institute of Technology (MIT) y la Universidad de Harvard. Al ser la presente investigación un estudio piloto con muestra pequeña solo se realizará análisis exploratorio de ascendencia genética y Estudio de Asociaciones del Genoma Completo (Genome Wide Association Study, GWAS) de la población peruana. Los resultados permitirán diseñar un nuevo estudio con suficiente poder estadístico para determinar la estructura genética de la esquizofrenia en la población peruana.

**Ética y Difusión:** Se obtendrán aprobaciones de los Comités de Ética en Investigación de cada uno de los hospitales generales y especializados participantes antes de iniciar el levantamiento de la información. La capacidad de consentir de los participantes se evaluará con la escala “University of California San Diego Brief Assessment of

Capacity to Consent” (UBACC). Solo podrán ingresar al estudio participantes con un puntaje de 14.5 a más en la escala UBACC y que hayan firmado su consentimiento informado. Los hallazgos de este estudio se publicarán en revistas indexadas y para evitar el desperdicio de la data genotípica y fenotípica se compartirán con bases de datos públicos de acceso controlado como la “Populations Underrepresented in Mental illness Association Studies” (PUMAS) que estudia la genética de los trastornos mentales en poblaciones subrepresentadas de ascendencia no europea.

**Contenido:**

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
3. OBJETIVOS.....	9
3.1. Objetivo General.....	9
3.2. Objetivos Específicos.....	9
4. JUSTIFICACIÓN.....	9
5. METODOLOGÍA.....	10
5.1. Tipo de estudio.....	10
5.2. Población.....	10
5.3. Marco Muestral.....	11
5.4. Muestra.....	11
5.5. Criterios de Elegibilidad de los Sitios de Investigación.....	11
5.6. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	11
5.7. Procedimientos para el Consentimiento.....	12
5.8. Procedimientos para el Reclutamiento de los Participantes.....	12
5.9. Extracción y Procesamiento del ADN.....	16
5.10. Entrenamiento y Desarrollo de Capacidades.....	16
5.11. Gestión de Datos y Seguridad.....	19
5.12. Variables.....	19
5.13. Plan de Análisis Estadístico.....	21
6. ÉTICA Y DIFUSIÓN.....	22
7. LIMITACIONES.....	23
8. CONFLICTO DE INTERESES.....	23
9. FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....	23
10. CRONOGRAMA.....	24
11. PRESUPUESTO.....	24
12. BIBLIOGRAFÍA.....	25

## 1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia, caracterizada por delusiones, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento desorganizado, y síntomas negativos (American Psychiatric Association, 2017), es la décimo quinta causa principal de años vividos con discapacidad (YLD) (Vos et al., 2017). A pesar de su baja prevalencia (prevalencia de vida=1%) (Stilo & Murray, 2010), la esquizofrenia es una causa substancial de la carga global de enfermedad, especialmente en los países de ingresos medianos, como el Perú, explicado probablemente por el crecimiento de la población y su mismo envejecimiento (Charlson et al., 2018). Además, entre los años del 1990 y 2019, la carga global de la esquizofrenia ha aumentado un 65% en términos de años de vida ajustados a discapacidad (DALY); un DALY equivale a la pérdida de un año de vida saludable, y es obtenido después de añadir los años vividos con discapacidad (YLD) con los años de vida perdidos por muerte prematura (YLL) (Solmi et al., 2023). Este incremento de la carga de la esquizofrenia puede ser explicado por su riesgo de mortalidad aumentado; las personas con esquizofrenia tienen tres veces más riesgo de morir por todas las causas comparados con la población general (Correll et al., 2022). El riesgo excesivo de la mortalidad entre las personas con esquizofrenia puede ser explicado por estilos de vida poco saludables tal como fumar o falta de ejercicio (Firth et al., 2020), los cuales aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares como enfermedades coronarias y enfermedades cerebrovasculares (Correll et al., 2017), al igual que síndromes metabólicos (Vancampfort et al., 2015), y diabetes mellitus (Vancampfort et al., 2016). Los otros factores contribuyentes al incremento de la carga de la esquizofrenia son las disparidades en el área de la salud; las personas con esquizofrenia reciben menos atención y tratamientos por cáncer (Solmi et al., 2020) y enfermedades cardiovasculares (Solmi et al., 2021). Existe diferencias regionales en el incremento de la carga de la esquizofrenia; por ejemplo, Una diferencia regional existe en el incremento de la carga de la esquizofrenia; por instancia, China tiene una prevalencia más alta de esquizofrenia que India (Baxter et al., 2016), y Colombia reporto un aumento en la pérdida de años de vida saludables desde el 2006 hasta el 2012, lo cual fue causado principalmente por la esquizofrenia solo después de la depresión mayor y la demencia (Grisales-Romero et al., 2020).

La búsqueda de entender la base genética de las enfermedades mentales es tan antigua como la misma psiquiatría (Schulze & editor. McMahon, Francis J., 2018). A fines del

siglo XIX, Kraepelin fue el primero en describir no solo las características clínicas de la esquizofrenia (demencia precoz) pero también su agregación familiar (Kraepelin & Robertson, 1919). Estudios iniciales de familia han demostrado que parientes de primer grado (hijos de un padre o una madre con esquizofrenia), tienen aproximadamente un riesgo diez veces más alto de desarrollar esquizofrenia que el resto de la población general (Lichtenstein et al., 2006); estudios en gemelos han demostrado que la esquizofrenia tiene entre un 80 y un 85% de heredabilidad (Cardno & Gottesman, 2000; Sullivan et al., 2003) mientras que la exposición a factores ambientales comunes explico un 11% del riesgo de adquirir esquizofrenia (Sullivan et al., 2003). Por otro lado, estudios de adopción han fallado en demostrar agregación entre los familiares adoptivos de los niños adoptados con esquizofrenia, sugiriendo que la esquizofrenia es una enfermedad genéticamente mediada (Ingraham & Kety, 2000; Kety et al., 1971). Estas observaciones motivaron a los investigadores a encontrar la arquitectura genética de la esquizofrenia vía el análisis de ligamiento durante la segunda mitad del siglo XX (Smeland et al., 2020). Este método basado en la familia identifico satisfactoriamente unas cuantas variantes con grandes tamaños de efectos, como el BRCA1 en el cáncer de mama (Hall et al., 1990). Sin embargo, fallo en encontrar variantes robustas y replicables asociadas con la esquizofrenia (Lewis et al., 2003; Ng et al., 2009). Sugiriendo que la arquitectura genética de un trastorno complejo como la esquizofrenia puede ser explicado por múltiples variantes comunes con tamaños de efectos de bajos a modestos (Smeland et al., 2020).

Durante las dos últimas décadas, los Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) se han incrementado rápidamente alrededor del mundo, convirtiéndose en el método de facto para identificar variantes comunes con efectos de tamaño bajos para enfermedades complejas como la esquizofrenia (Gondro et al., 2013). De los tres mil millones de pares de base que comprenden el genoma humano, solo uno o dos por ciento de ellos codifican los aproximadamente veinte mil genes humanos (ENCODE Project Consortium, 2012). La secuenciación del genoma completo ha demostrado la existencia de 88 millones de variantes en el genoma humano, siendo el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) el más común, con 84.7 millones de variantes (1000 Genomes Project Consortium, 2015). SNP es la variación en una sola base de ADN, tomando en consideración que los humanos llevan dos copias de cada cromosoma, también llevan dos alelos de cada SNP, siendo homocigóticos si llevan el mismo alelo o heterocigóticos

si llevan un alelo diferente (Evangelou, 2018). El alelo más frecuente es el alelo mayor (alelo ancestral), y el otro es el alelo menor (alelo mutado). Por otro lado, la Frecuencia del Alelo Menor (MAF) se diferencia entre poblaciones y entre casos y controles de enfermedades complejas (Schulze & editor. McMahon, Francis J., 2018). La contribución de SNPs comunes ( $MAF \geq 5$ ) con efectos bajos o modestos en la vulnerabilidad de enfermedades complejas es normalmente analizado con GWAS vía un diseño de casos-control basado en la población (McCarthy et al., 2008; Schulze & editor. McMahon, Francis J., 2018; Smoller et al., 2008). El GWAS ha demostrado que el 88% de las variantes tipo SNPs ocurren fuera del exón o el ADN que codifica las proteínas (el 45% en intrones y el 43% en regiones intergénicas), resaltando la importancia de estas regiones en el estudio de la etiología o vulnerabilidad a enfermedades complejas como la esquizofrenia (Hindorff et al., 2009).

Hay un gran esfuerzo por caracterizar la arquitectura genética de la esquizofrenia, con miles de estudios de asociación genética desarrollados a nivel global. Después de estudiar más de 20 mil polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en más de 3 mil genes, los científicos encontraron que más de 20 SNPs, ubicados en 16 genes diferentes, estuvieron asociados con la esquizofrenia (Allen et al., 2008; Liu et al., 2019). Encontrándose, que más del 90% de los Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) fueron realizados en personas de países desarrollados con ancestros europeos. En contraste, para personas de orígenes hispanos o latinoamericanos, esta misma cifra es de solo 0.54% (Popejoy & Fullerton, 2016). Los estudios muestran que las puntuaciones de riesgos poligénicos basados en Estudios de Asociaciones del Genoma Completo (GWAS) realizados en europeos funcionan mal en los hispanos (Spear et al., 2020). Por estas razones, los investigadores en genómica señalaron la necesidad de incluir a personas diversas y subrepresentadas en los estudios genómicos humanos (Hindorff et al., 2018). En consecuencia, el presente estudio de la arquitectura genética de la esquizofrenia en peruanos ofrece una oportunidad incomparable para llenar este vacío en la investigación del genoma humano en salud mental.

## **2. MARCO TEÓRICO**

El estudio de los trastornos mentales y en particular de la esquizofrenia debe hacerse dentro del marco del método científico asumiendo tal vez más una posición epistemológica instrumentalista que realista (Kendler & Heckers, 2022). La posición

realista dentro de la filosofía de la ciencia asume que el universo tiene una estructura natural definida e independiente de la mente humana; que las teorías científicas son descripciones del mundo observable como no observable condicionadas por la verdad de sus aserciones; y que una teoría científica madura y genuinamente exitosa debería ser aceptado como algo muy cercano a la verdad (Psillos, 2005). Por el contrario el enfoque instrumentalista dentro de la filosofía de la ciencia considera a la teoría científica como simples dispositivos o instrumentos que permiten estructurar el mundo no observable manteniendo una actitud agnóstica respecto a la veracidad de sus descripciones y evaluándola más por su utilidad para (a) ayudar al avance de la ciencia y (b) predecir cosas en el mundo (Wray, 2018).

La teoría actual de la esquizofrenia fue delineada por el psiquiatra alemán, Emil Kraepelin a fines del siglo XIX (Sadock et al., 2017). Quien haciendo uso de los avances científicos de su época como el método experimental para el estudio de la conducta humana que aprendió con Wilhelm Wundt (padre de la psicología experimental), el método empírico clínico para la clasificación de enfermedades propuesto por Kahlbaum (1828-1899), y el uso del microscopio para el estudio de la neuroanatomía de las enfermedades clasificó a la psicosis en dos grandes grupos (1) demencia precoz y (2) insania maniaco-depresiva que hasta el día de hoy se mantienen vigentes en la clínica e investigación psiquiátrica mientras que clasificaciones alternativas propuestas por Wernicke (1848-1905) and Magnan (1835-1916) han quedado en desuso (Berrios & Hauser, 1988; Heckers, 2007). Kraepelin fue uno de los pioneros en proponer a la investigación clínica como uno de los principales métodos para mejorar el estatus científico de la psiquiatría dentro de la medicina como se puede evidenciar en su tratado de psiquiatría publicado en 1899 que a la letra dice: “La psiquiatría es una ciencia joven, aún en desarrollo, que debe, contra una fuerte oposición, alcanzar gradualmente el lugar que merece según su importancia científica y práctica. No hay duda de que alcanzará esta posición, porque tiene a su disposición las mismas armas que tan bien han servido a las otras ramas de la medicina: la observación clínica, el microscopio y la experimentación” (Kraepelin, 1990).

Aunque el termino demencia precoz fue descrito por primera vez por el psiquiatra austriaco Benedict Augustin Morel (1809-1873) para referirse al curso de la enfermedad que termina con deterioro mental después de varios meses o años de evolución (Tsai,



1968), Kraepelin fue el primero en usar el termino de demencia precoz para referirse a un grupo de enfermedades que inician en la adolescencia y que terminan en demencia; diferenciándolas de las psicosis maniaco-depresivas y de las demencias de inicio en la adultez tardía (Sadock, 2019). Kraepelin distinguió tres tipos de demencia precoz, paranoide, hebefrénica, y catatónica (Heckers & Kendler, 2020). Siendo el psiquiatra suizo Eugen Bleuler (1857-1939) el primero en usar el termino esquizofrenia, que significa mente escindida, para referirse a la demencia precoz de Kraepelin, ampliando además el concepto de esquizofrenia desde el punto de vista psicogénico y emocional para incluir los síntomas fundamentales de la esquizofrenia conocido también como las cuatro As de Bleuler: (1) Asociaciones alteradas, (2) Afecto alterado, (3) Autismo, y (4) Ambivalencia (Berrios, 2011; Sadock, 2019).

La psiquiatría actual sigue viviendo y desarrollándose todavía en el mundo dominado por la episteme Kraepeliana con escasas excepciones que empiezan a surgir a partir de estudios neuroquímicos y de genética molecular (Berrios & Hauser, 1988).

En este universo Kraepeliano, la esquizofrenia paranoide se caracteriza por la presencia de delusiones, alucinaciones y suspicacia; la esquizofrenia hebefrénica o desorganizada por la presencia de conducta caótica, lenguaje desorganizado, y afecto incongruente; y la esquizofrenia catatónica por la presencia de alteraciones en el funcionamiento motriz (flexibilidad cérica), alteraciones posturales (rigidez, estupor, ecopraxia, permanecer en posiciones incómodas por largo tiempo), agitación psicomotriz, y alteraciones del lenguaje (ecolalia o mutismo) (Sadock, 2019).

Posteriormente Karl Kleist (1879-1960), un prominente neurólogo alemán y discípulo del famoso estudioso de las afasias Carl Wernicke (1848-1905), fue el primero en usar el termino bipolar para referirse a la psicosis maniaco-depresiva de Kraepelin distinguiendo además el trastorno afectivo unipolar del bipolar (Ungvari, 1993).

Aunque frecuentemente se le atribuye al psiquiatra alemán Karl Leonhard (1904-1988), discípulo de Karl Kleist, el haber acuñado por primera vez el termino bipolar en 1957 para referirse a la insania maniaco-depresiva de Kraepelin, dividiendo este trastorno afectivo en trastorno bipolar y unipolar (Heckers, 2007; Leonhard, 2003; Ungvari, 1993).

El marco teórico Kraepeliano ha permitido hacer grandes avances en el estudio de la genética (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Sekar et al., 2016), las neurociencias (Kahn, 2020; McCutcheon et al., 2019) y el tratamiento de la esquizofrenia (Tamminga et al., 2020). Sin embargo estudios genéticos actuales sugieren que hay variantes que confieren susceptibilidad compartida tanto para esquizofrenia como para el trastorno bipolar indicando un continuo entre estos dos trastornos mentales lo que contradice el modelo Kraepeliano que considera a estas dos patologías como dos entidades discretas distintas (Craddock & Owen, 2005). Estos hallazgos ha puesto en cuestionamiento la validez de los diagnósticos clínicos propuestos por Kraepelin, estimulando a la generación de nuevas teorías que interpreten mejor la data disponible y puedan predecir mejor el curso y tratamiento de la enfermedad (Kendler & Heckers, 2022).

En este contexto hay diferentes propuestas teóricas para mejorar el diagnóstico de las psicosis, algunos de ellos enfatizando más el enfoque biológico para la clasificación de las enfermedades mentales y así tener en cuenta los avances logrados hasta el momento en el área de la genética y las neurociencias de las enfermedades mentales especialmente en el área de la investigación más que en el campo clínico ya que los avances logrados hasta el momento todavía no se traducen en aplicaciones prácticas para el diagnóstico o tratamiento del trastorno mental (Insel et al., 2010). Retomando de esta manera los trabajos pioneros de Carl Wernicke (1848-1905) en psiquiatría biológica, quien consideraba que la enfermedad mental era causada por la separación o disrupción de las interconexiones entre los diferentes sistemas neuronales dando lugar así a la pérdida de la función (ej. acinesia), hiperfunción (ej. Hipercinesia o agitación) o parafunción (ej. manierismo, movimientos coreiformes) (Ungvari, 1993).

Otros plantean un enfoque más psicológico para mejorar la clasificación actual de la psicosis enfocándose más en el síntoma que experimenta o aqueja al paciente y no en el diagnóstico realizado por el clínico lo que facilitaría una atención más humana centrada en la persona deslindando así de la concepción Kraepeliana de que los pacientes esquizofrénicos debido a su disfunción cerebral carecen de juicio y conciencia de enfermedad lo que no intencionadamente ha ocasionado o facilitado el trato inhumano que se le ha brindado a estos pacientes durante el siglo XX (Bentall, 2006).

Algunos plantean seguir un enfoque más sociológico en el nuevo desarrollo teórico de la esquizofrenia ya que aunque los gemelos monocigóticos tienen entre 45 a 50 por ciento de probabilidad de desarrollar esquizofrenia comparado a los gemelos dicigóticos que solo tienen 12 a 15%, hay un 50% de gemelos monocigóticos que no desarrollan la enfermedad el cual puede ser atribuido a influencias del entorno familiar o social, además muchos de los descubrimientos genéticos de la esquizofrenia no han podido ser replicados hasta el día de hoy (Joseph, 2022).

A pesar de la complicada tarea de darle un marco científico al estudio de las psicosis, el diagnóstico de la esquizofrenia mejoró desde 1980 con la publicación de la tercera edición del Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Psiquiátricos (DSM-III)(American Psychiatric Association, 1980) que incorporó los criterios diagnósticos para investigación propuestos por Feighner (Feighner, 1972) y Spitzer (Spitzer, 1978) permitiendo así estandarizar el proceso diagnóstico de las enfermedades mentales. Hasta antes de la introducción del DSM-III, la concordancia en el diagnóstico hecho por psiquiatras de diferentes países del mundo era pobre. Por ejemplo, en un estudio realizado entre psiquiatras del Reino Unido y Estados Unidos quienes evaluaron las mismas entrevistas psiquiátricas en video, encontraron que el 69% de los psiquiatras americanos hicieron el diagnóstico de esquizofrenia mientras que solo el dos por ciento de los psiquiatras británicos hicieron este diagnóstico (Copeland et al., 1971). En otro estudio realizado entre psiquiatras canadienses, americanos y británicos quienes evaluaron los mismos pacientes en video, encontraron que el 53% de los psiquiatras americanos hicieron el diagnóstico de esquizofrenia mientras que solo el dos por ciento de los psiquiatras británicos hicieron este diagnóstico, quedando el porcentaje del diagnóstico de esquizofrenia de los psiquiatras canadienses en el medio de estos dos grupos. Encontrándose además que los psiquiatras británicos en un 75% preferían hacer el diagnóstico de trastornos de la personalidad, especialmente el de tipo histérica, a los que los psiquiatras americanos diagnosticaron como esquizofrenia (Sharpe et al., 1974). Ward encontró que el 62.5% de los desacuerdos encontrados en el proceso del diagnóstico entre psiquiatras se debía al uso de nosologías inadecuadas, el 32.5% debidas a inconsistencias de los psiquiatras al momento de hacer el diagnóstico, y solo el cinco por ciento a inconsistencia de los pacientes (Ward et al., 1962). Kendell en su estudio sobre los criterios diagnósticos usados entre psiquiatras americanos y británicos encontró que el concepto de esquizofrenia de los psiquiatras americanos era mucho más

amplio que el de los británicos incluyendo alguna parte de los diagnósticos de depresión y parte considerable de los diagnósticos de manía y neurosis hecho por los británicos (Kendell, 1971).

Si bien la introducción de los criterios diagnósticos de investigación en el DSM-III y posteriores ediciones del Manual Estadístico y Diagnóstico de Trastornos Psiquiátricos optimizó la confiabilidad del diagnóstico de la esquizofrenia y otros trastornos, mejorando especialmente la confiabilidad interevaluador, es importante recordar que un diagnóstico confiable no es necesariamente válido como nos lo recuerda claramente Joseph que hubo un tiempo en el que el diagnóstico de brujería era muy confiable pero de validez totalmente cuestionable (Joseph, 2022). Por este motivo en el presente estudio tomaremos el diagnóstico de esquizofrenia formulado por Kraepelin como un constructo teórico que por el momento nos ayuda a instrumentalizar la presente investigación que busca avanzar el conocimiento de esta enfermedad mental en la población peruana siguiendo el método de análisis de una enfermedad compleja que toma en cuenta la intrincada relación existente entre los genes y el ambiente que predispone a algunos a desarrollar la esquizofrenia y a otros no (Scott & Ritchie, 2021). Para finalizar es importante recordar la recomendación dada por el famoso psiquiatra y filósofo alemán Karl Jaspers (1883-1969) quien veía a la dicotomía Kraepeliana, esquizofrenia-bipolar, como ideales Kantianos que guían la atención clínica y estimulan la investigación que permitirán en un futuro cercano mejorar la validez de este diagnóstico (Kendler & Heckers, 2022), trabajo iniciado hace más de cincuenta años por Robins and Guze (Robins & Guze, 1970).

“La idea de entidad-enfermedad es en verdad una idea en el sentido Kantiano de la palabra: el concepto de un objetivo que no se puede alcanzar porque es interminable; pero de todos modos indica un camino para una investigación fructífera y proporciona un punto de orientación válido para investigaciones empíricas particulares” (Jaspers, 1963).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General.**

El objetivo general del presente estudio piloto es evaluar los métodos y procedimientos del estudio de la arquitectura genética de la esquizofrenia en una muestra de la población peruana.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

1. Explorar la arquitectura genética de la esquizofrenia en una muestra pequeña de la población peruana.
2. Construir las capacidades de los investigadores peruanos en epidemiología genética psiquiátrica.
3. Evaluar el entendimiento de las escalas y cuestionarios.
4. Determinar el tiempo que toma en completar las escalas y cuestionarios.
5. Estimar la tasa de participantes que están dispuestos a dar muestras de saliva.
6. Estimar la tasa de participantes que están dispuestos a dar muestras de sangre.

### **4. JUSTIFICACIÓN**

Los estudios epidemiológicos de la genética de los trastornos psiquiátricos ofrecen un promisorio futuro en el entendimiento del mecanismo de enfermedades complejas como la esquizofrenia, en el cual múltiples variantes, con alta frecuencia (frecuencia del alelo menor  $\geq 5\%$ ) y bajo o modesto efecto ( $OR < 2$ ), interactuando con factores ambientales aumentan la vulnerabilidad de desarrollar una enfermedad (Evangelou, 2018; Schulze & editor. McMahon, Francis J., 2018). Siendo los Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) el método por excelencia que ha permitido en los últimos 20 años entender el mecanismo subyacente de las enfermedades complejas que aquejan a la humanidad y explorar la probable etiología de los mismos (McCarthy et al., 2008). El conocimiento del mecanismo de los trastornos mentales permitiría establecer los fundamentos de la ciencia de la prevención de las enfermedades mentales y de la medicina de precisión, así como contribuirá al desarrollo de nuevos psicofármacos o de terapias genéticas que revolucionaran el campo de la medicina y la salud pública (Evangelou, 2018; Schulze & editor. McMahon, Francis J., 2018). Sin embargo, solo el 0.54% de estos modernos Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) fueron conducidos en población hispana mientras que el 90% de estos estudios fueron

conducidos en la población de países desarrollados con ascendencia europea (Popejoy & Fullerton, 2016).

A nuestro conocimiento esta será el primer Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS) que busca explorar la arquitectura genética de la esquizofrenia en la población peruana que contribuirá a mejorar la estimación del riesgo poligénico para la población hispana y para la población peruana en particular debido a que estudios previos han demostrado que las puntuaciones de los riesgos poligénicos para enfermedades complejas basados en GWAS en población de ascendencia europea funcionan mal para la población hispana (Spear et al., 2020). Esto ha motivado que investigadores del genoma humano recomienden la imperiosa necesidad de incluir en los GWAS a poblaciones diversas que no están en la actualidad adecuadamente representados en estudios del genoma humano (Hindorff et al., 2018).

Finalmente, gracias al memorando de entendimiento firmado entre el Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” y la Escuela de Salud Pública T. H. Chan de la Universidad de Harvard, este estudio se realizara con el financiamiento y participación de investigadores del Instituto Ampliado, conformado por el Instituto Tecnológico de Massachusetts (Massachusetts Institute of Technology, MIT) y la Universidad de Harvard (<https://www.broadinstitute.org/about-us>), lo que permitirá construir la capacidades científicas de los investigadores peruanos en el área de la epidemiología genética de los trastornos psiquiátricos.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Tipo de Estudio**

El diseño de investigación del presente estudio es el de casos-control tipo estudio de asociación del genoma completo (GWAS). Definiéndose a los casos como individuos con diagnóstico de esquizofrenia y los controles como individuos sin historia de esquizofrenia y pareados con los casos según sexo, edad, y lugar de procedencia.

### **5.2. Población**

La población peruana que acude a los hospitales generales y especializados de Lima Metropolitana.

### **5.3.Marco Muestral**

El marco muestral del presente estudio piloto de la arquitectura genética de la esquizofrenia en la población peruana estará constituido por la relación de pacientes con y sin trastornos mentales que se vienen atendiendo en los hospitales generales y especializados de Lima Metropolitana.

### **5.4.Muestra**

El objetivo del presente estudio piloto es enrolar 400 participantes, incluyendo 200 casos y 200 controles.

### **5.5.Criterios de Elegibilidad de los Sitios de Investigación**

Para la elección de los lugares donde se realizará el presente estudio piloto se tendrá en cuenta la disponibilidad de los hospitales generales y especializados en facilitar el marco muestral y el reclutamiento de los casos y controles. Así mismo, para realizar la captación de casos los hospitales deben ser especializados en salud mental o psiquiatría o tener al menos un servicio o departamento de salud mental o psiquiatría y contar con personal clínico especializado en salud mental que esté dispuestos a participar y entrenarse en estudios epidemiológicos de la genética de los trastornos mentales. Para la captación de controles, los hospitales generales y especializados no necesitan contar servicios de salud mental o psiquiatría. Finalmente, los potenciales hospitales generales o especializados participantes deben contar con personal del servicio de laboratorio clínico expertos en toma de muestra de sangre y saliva.

### **5.6.Criterios de Inclusión y Exclusión**

Los criterios de inclusión para los casos serán:

1. Edad, mayor igual de 18 años.
2. Sexo, masculino o femenino.
3. Diagnóstico clínico de esquizofrenia según el DSM-5.
4. Inicio de la esquizofrenia antes de los 60 años de edad.
5. Peruanos con padres y abuelos peruanos.
6. Firmar el consentimiento informado.
7. Hablar español.

Para evitar el sesgo de selección de excluir trastornos relacionados a la psicosis como los trastornos afectivos, los trastornos de ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo que podría disminuir el poder estadístico para detectar verdaderas diferencias en la

frecuencia de genes entre casos y controles que predisponga a desarrollar esquizofrenia (Sullivan, 2001), solo se limitara a excluir los siguientes trastornos o condiciones sociales:

1. Diagnóstico clínico de trastorno por consumo de alcohol.
2. Diagnóstico clínico de trastorno por consumo de sustancias.
3. Diagnóstico clínico de enfermedad mental orgánica.
4. Diagnóstico clínico de discapacidad intelectual.
5. Institucionalizado en hospitales psiquiátricos.

Los criterios de inclusión para los controles serán:

1. Edad, mayor igual de 18 años.
2. Sexo, masculino o femenino.
3. Peruanos con padres y abuelos peruanos.
4. Firmar el consentimiento informado.
5. Hablar español.

Los criterios de exclusión de los controles serán:

1. Diagnóstico clínico de esquizofrenia.
2. Diagnóstico clínico de trastornos por consumo de alcohol.
3. Diagnóstico clínico de trastornos por consumo de sustancias.
4. Diagnóstico clínico de enfermedad mental orgánica.
5. Diagnóstico clínico de discapacidad intelectual.

### **5.7.Procedimientos para el Consentimiento:**

Para asegurarse de que los participantes tanto del grupo de casos como el de controles están en la capacidad de entender y decidir su participación en el presente estudio se usara la Escala Breve de Evaluación de la Capacidad de Consentimiento de la Universidad de California San Diego (UBACC) (Jeste et al., 2007). Si el participante adquiere un puntaje de 20 en la UBACC ingresa inmediatamente al estudio. Por el contrario, si su puntaje fue menor a 20, se le volverá a explicar otra vez la información que previamente no entendió bien, procediendo luego a administrarle la UBACC por segunda vez. Si en esta ocasión el participante adquiere un puntaje de la escala UBACC de 14.5 a más ingresa al estudio en caso contrario se le volverá a explicar por segunda vez la información que no entendió bien, procediendo luego a aplicar el UBACC por tercera vez. Si en esta ocasión el participante adquiere un puntaje de la escala UBACC de 14.5 a más ingresa al estudio en caso contrario se le volverá a explicar por tercera



vez la información que no entendió, procediendo luego a aplicar el UBACC por cuarta vez. Si en esta ocasión el participante adquiere un puntaje de 14.5 a más ingresa al estudio en caso contrario el participante no podrá entrar al estudio. Antes de proceder con el reclutamiento de los participantes, el protocolo de investigación del presente estudio será aprobado por el Comité de Ética en Investigación de cada uno de los hospitales generales donde se pretende realizar el presente estudio, así como también por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad San Martín de Porres y de la Universidad de Harvard de los Estados Unidos de Norteamérica.

### **5.8.Procedimientos para el Reclutamiento de los Participantes:**

El flujograma del reclutamiento de participantes del presente estudio se muestra en la Figura 1. Los potenciales participantes serán identificados por los reclutadores del presente trabajo de investigación que estarán constituidos por psiquiatras u otros médicos de los hospitales generales y especializados donde se conducirá el presente estudio. Los reclutadores a partir de la base de datos de las atenciones médicas que se realizan en estas instituciones (Registro HIS) identificarán a los potenciales participantes para ver si cumplen con los criterios de inclusión y exclusión tanto para los casos como para los controles. Les explicarán el propósito y procedimientos del estudio, resaltando que su participación es completamente voluntaria y que su negativa a participar no impactará en la calidad o cantidad de las atenciones médicas que vienen recibiendo en dicha institución. Además, los reclutadores serán los encargados de explicarles el consentimiento informado y aplicar la Escala Breve de Evaluación de la Capacidad de Consentimiento de la Universidad de California San Diego (University of California San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent, UBACC) , haciéndoles firmar su consentimiento informado a los participantes que en la primera evaluación obtengan un puntaje de 20 en el UBACC o a aquellos que obtienen un  $UBACC \geq 14.5$  en la segunda, tercera o cuarta evaluación. Finalmente, los reclutadores aplicarán la Escala de Síndrome Positivo y Negativo para esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay et al., 1987) y luego derivarán a los participantes con consentimiento informado firmado a los asistentes de investigación para que realicen las entrevistas respectivas.

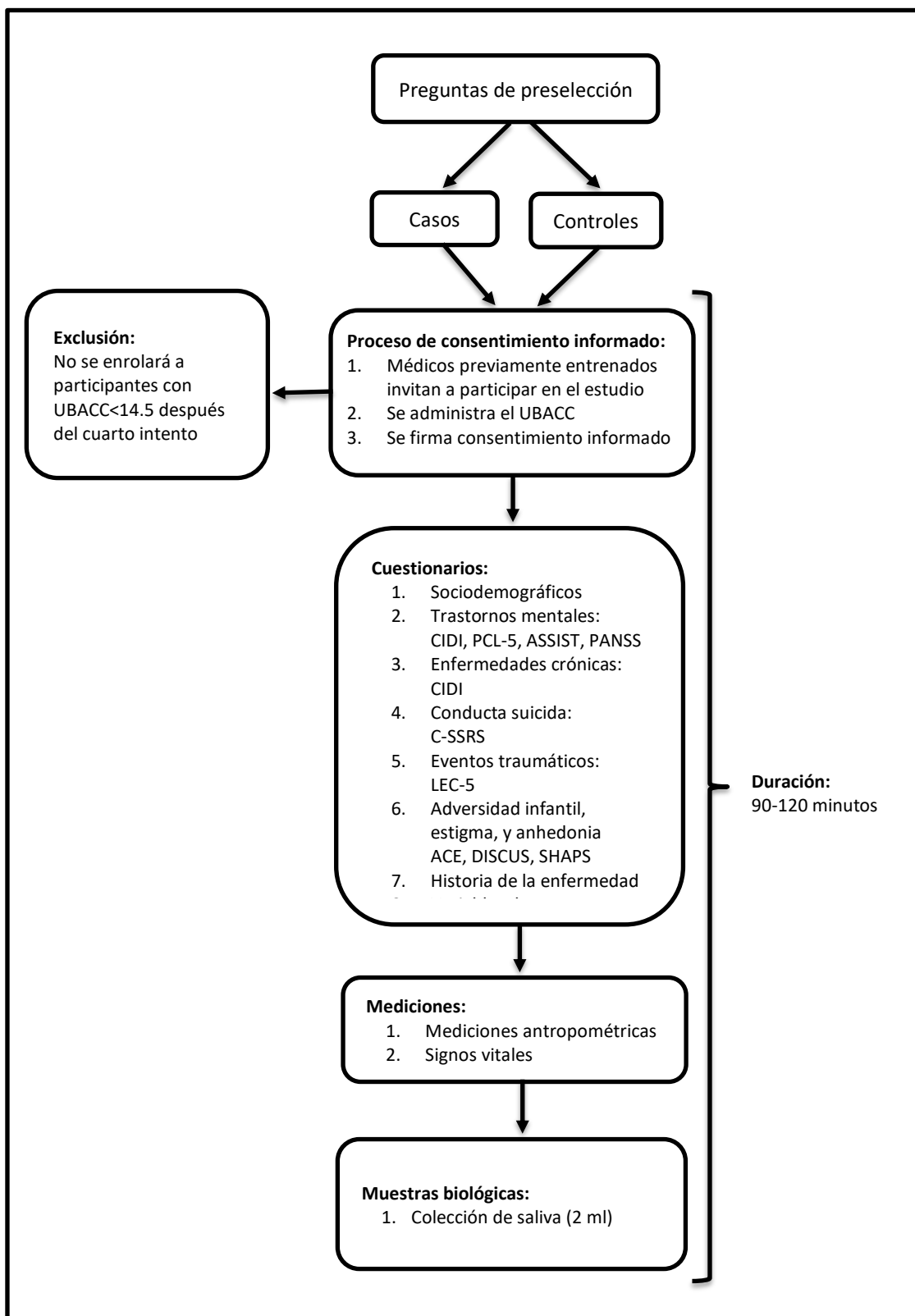
Los asistentes de investigación recogerán data sobre el fenotipo de todos los participantes con puntaje aceptable en el UBACC y que hayan firmado su

consentimiento informado administrando mediante entrevistas en persona las siguientes escalas o cuestionarios: (1) Composite International Diagnostic Interview (CIDI) módulo de psicosis, depresión, trastorno bipolar, y condiciones crónicas (Kessler & Üstün, 2004); (2) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) para la cuantificación de los síndrome psicótico (Kay et al., 1987); (3) PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) para la detección del trastorno de estrés postraumático (Blevins et al., 2015); (4) Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) de la Organización Mundial de la Salud para la detección de trastornos por consumo de alcohol, tabaco, y sustancias en la atención primaria de salud (WHO ASSIST Working Group, 2002); (5) Escala de Severidad Suicida de Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) (Posner et al., 2011) (6) Lista de Chequeo de Eventos Traumáticos de Vida para el DSM-5, versión estándar (Life Events Checklist for DSM-5, LEC-5) (Pugach et al., 2021); (7) Adversity Childhood Experience (ACE) para la detección del maltrato infantil tipo físico, psicológico y sexual en los primeros 18 años de vida de los participantes (Felitti et al., 2019); (8) Short versión of the Discrimination and Stigma Scale (DISCUS) para la evaluación de discriminación y estigma experimentada por los participantes (Bakolis et al., 2019); (9) Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) para la evaluación de anhedonia o el tono hedónico (Snaith et al., 1995); (10) Cuestionario Sociodemográfico; (11) Cuestionario de Historia de la Enfermedad; (12) Cuestionario del Proceso de Investigación; (13) Mediciones Antropométricas y Signos Vitales; y (14) University of California San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent (UBACC) para evaluar la capacidad de consentir de los participantes (Jeste et al., 2007).

Los datos sobre el fenotipo de los participantes serán recolectados por los asistentes de investigación a través de tabletas encriptadas haciendo uso del software REDcap desarrollado por la Universidad de Vanderbilt para la digitalización de escalas y cuestionarios usados tanto en investigaciones clínicas, epidemiológicas y traslacionales (Harris et al., 2019). Finalmente, una vez que el asistente de investigación haya terminado su evaluación, derivara al participante al técnico de laboratorio para que le tome una muestra de saliva de dos mililitros.

De acuerdo al artículo 35 del Reglamento de Ensayos Clínicos aprobado mediante Decreto Supremo 021-2017-SA (Instituto Nacional de Salud, 2018), todos los participantes, ya sean casos o controles, serán compensados con setenta soles (S/. 70.00)

por su pérdida de productividad y otros gastos adicionales como transporte, alojamiento, comunicación y alimentación ocasionados por su participación en el presente proyecto de investigación.



**Figura 1.** Flujograma de proceso de reclutamiento: Estudio Piloto de la Arquitectura Genética de la Esquizofrenia en la Población Peruana

### **5.9. Extracción y Procesamiento del ADN:**

Todos los participantes proveerán 2 mililitros de muestra de saliva escupiendo a través de un embudo al Kit Orange OR-500. La extracción y el estudio genotípico del ADN se realizará en los laboratorios del Broad Institute de la Universidad de Harvard y el Massachusetts Institute of Technology (MIT) de los Estados Unidos

### **5.10. Entrenamiento y Desarrollo de Capacidades:**

Los investigadores, reclutadores, y asistentes de investigación se certificarán tomando el curso online de Protección de Seres Humanos en Investigación del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de Norteamérica

(<https://www.hhs.gov/ohrp/education-and-outreach/human-research-protection-training/human-research-protection-foundational-training/index.html>). Los reclutadores y asistentes de investigación recibirán entrenamiento adicional para asegurarse de su entendimiento de los objetivos del estudio y de su rol en el proceso de investigación. Los reclutadores serán entrenados en como enrolar y conseguir el consentimiento informado adecuadamente usando el UBACC y en la aplicación del PANSS. los asistentes de investigación serán entrenados en la aplicación del CIDI, PANSS, PCL-5, ASSIST, C-SSRS, LEC-5, ACE, DISCUS, y SHAPS a través de múltiples juegos de roles.

Para asegurarse de que los investigadores, reclutadores y asistentes de investigación fueron adecuadamente capacitados, se tendrá que llenarse la Lista de Chequeo de Entrenamiento del Equipo de Investigación (Figura 2) antes de que empiecen a reclutar participantes para la presente investigación. Este formato deberá contar con la firma y fecha del supervisor del estudio o del investigador principal certificando que el personal del equipo de investigación cumplió con entrenarse en todos los aspectos relacionados a su rol dentro del proceso de investigación antes de iniciarse el reclutamiento. Todas las certificaciones del equipo de investigación se subirán al OneDrive del estudio.

Investigadores del Broad Institute capacitaran a los técnicos de laboratorio en el correcto tomado de muestra de saliva para estudios genéticos, su preservación y adecuado transporte. Además, los investigadores del Broad Institute capacitaran al personal del laboratorio del Centro de Genética y Biología Molecular del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de

Porres en cómo realizar la extracción del ADN de la saliva, su preservación y transporte de este para estandarizar este proceso de acuerdo con las normas de calidad del Broad Institute.

### Lista de Chequeo para el Entrenamiento del Equipo de investigación

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Instrucciones:** Marque los recuadros cuando haya completado cada una actividad. Cuando haya terminado, usted y su supervisor deben firmar y poner la fecha al formulario para dar fe de que ha completado la capacitación y tiene la aprobación para comenzar a trabajar sujetos en el estudio. Si algunas de estas actividades no aplican a su caso, el investigador principal debe escribir "No aplica" al lado de la actividad.

Curso online de Conducta Responsable en investigación de CONCYTEC.  
Fecha en que lo completo: \_\_\_\_\_

CV firmado y fechado en el OneDrive

Entrenado en el protocolo de investigación

#### Proceso de Consentimiento:

Hoja de información del estudio

Consentimiento informado

UBACC

REDcap

#### Mediciones fisiológicas:

Presión arterial, frecuencia cardiaca, peso, talla

Circunferencia de cintura y cadera

#### Instrumentos del estudio:

CIDI

C-SSRS

DISCUS

PCL-5

LEC-5

SHAPS

ASSIST

ACE

PANSS

#### Juego de roles:

Juego de roles de todas las actividades del estudio, de inicio a fin, con otro miembro del equipo de investigación

#### Seguimiento:

Un miembro experimentado del equipo observara su desenvolvimiento con 2 participantes

#### TESTIFICACIÓN

\_\_\_\_\_  
Firma del miembro del equipo de investigación

\_\_\_\_\_  
Firma del supervisor o investigador principal

\_\_\_\_\_  
Nombre del miembro del equipo de investigación

\_\_\_\_\_  
Nombre del supervisor o investigador principal

Fecha: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Figura 2.** Lista de entrenamiento: Estudio Piloto de la Arquitectura Genética de la Esquizofrenia en la Población Peruana

### **5.11. Gestión de Datos y Seguridad:**

La data sobre el fenotipo de los participantes se recogerá a través de tabletas utilizando el aplicativo REDcap del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” que cuenta con todos los dispositivos de seguridad para proteger la confidencialidad de la información allí contenida. Los investigadores solo tendrán acceso a la data anonimizada para que puedan realizar los análisis respectivos. La data sobre el genotipo de los participantes se almacenará en la plataforma Terra del Broad Institute que se ha construido en el Google Cloud Platform (GCP) y que cuenta con todos los dispositivos de seguridad según los estándares del Broad Institute. Los investigadores pueden acceder a la data del fenotipo y genotipo de los participantes previa autorización explícita de los investigadores principales del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi” y del Broad Institute.

### **5.12. Variables**

#### 1. Variables sociodemográficas:

Se recolectarán variables sociodemográficas tales como edad, sexo, lugar de nacimiento del participante, de su padres y abuelos. Así mismo se levantará información de su situación ocupacional, nivel educativo alcanzado, situación socioeconómica, estado civil, y si él o sus familiares hablan algún lenguaje nativo del Perú.

#### 2. Variables relacionadas a trastornos mentales:

- 1) Psicosis: Se medirá a través del módulo de psicosis de la escala Composite International Diagnostic Interview (CIDI) adaptada al español para la primera Encuesta Nacional de Salud Mental realizada en el Perú en el año 2022 (Kessler & Ustün, 2004). Adicionalmente para la cuantificación de la sintomatología psicótica se usará la Escala de Síndrome Positivo y Negativo para esquizofrenia (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (Kay et al., 1987).
- 2) Depresión Mayor: Se evaluará a través del módulo de depresión del CIDI.
- 3) Trastorno bipolar: Se evaluará a través del módulo de manía del CIDI.
- 4) Trastorno de Estrés Postraumatico: Se evaluara a traves de la Lista de Verificacion del Trastorno de Estrés Postrauatico para del DSM-5 (PTSD Checklist for DSM-5, PCL-5) (Blevins et al., 2015)



- 5) Trastorno por consumo de alcohol y sustancias: Se evaluará a través de la prueba de detección del consumo de alcohol, tabaco y sustancias para la atención primaria de la Organización Mundial de la Salud (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test, ASSIST) (WHO ASSIST Working Group, 2002).
3. Enfermedades crónicas:  
Para evaluar las enfermedades crónicas que afectan a los participantes se usará el módulo de condiciones crónicas del CIDI que evalúan enfermedades crónicas como diabetes, epilepsia, y enfermedades cardíacas.
4. Conducta suicida:  
Las conductas suicidas como el deseo, pensamiento, plan, e intento suicida se evaluarán a través de la Escala de Severidad Suicida de Columbia (Posner et al., 2011).
5. Eventos traumáticos:  
La exposición a eventos traumáticos en algún momento de su vida se evaluará a través de la versión estándar de la Lista de Chequeo de Eventos de Vida para el DSM-5 (Life Events Checklist for DSM-5, LEC-5) (Pugach et al., 2021).
6. Adversidad infantil, estigma y anhedonia:
  - 1) El antecedente de maltrato infantil tipo físico, psicológico y sexual en los primeros 18 años de edad de los participantes se medirá a través de la escala de Experiencias Adversas Infantiles (Adversity Childhood Experiences, ACE) (Felitti et al., 2019).
  - 2) Discriminación y estigma en los participantes se medirá a través de la versión corta de la Escala de Discriminación y Estigma (Short versión of the Discrimination and Stigma Scale, DISCUS) (Bakolis et al., 2019).
  - 3) Anhedonia o el tono hedónico se medirá a través de la Escala de Placer de Snaith-Hamilton (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) (Snaith et al., 1995).
7. Mediciones antropométricas y signos vitales:  
Se medirá la presión arterial, frecuencia cardíaca, peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, y pliegue abdominal.
8. Historia de la enfermedad:  
Diagnóstico actual, edad de inicio, edad en la que recibió por primera vez tratamiento psiquiátrico, número de hospitalizaciones psiquiátricas a lo largo de

su vida, duración de los síntomas, comorbilidad con otros trastornos mentales o médicos, medicación que toma actualmente, y medicación que tomo en el pasado.

9. Capacidad para consentir:

Para evaluar si los participantes están en capacidad de entender y tomar decisiones para consentir participar en el presente estudio se usará la Escala Breve de Evaluación de la Capacidad de Consentimiento de la Universidad de California San Diego (University of California San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent, UBACC) (Jeste et al., 2007).

10. Variables del proceso de investigación:

Entendimiento de las preguntas, tiempo de inicio de la evaluación, tiempo final de la evaluación, rechazo a dar saliva, y rechazo a dar sangre.

### **5.13. Plan de Análisis Estadístico**

El presente estudio no tiene poder para detectar exitosamente hallazgos estadísticamente significativos. Sin embargo, los datos generados a partir de este piloto permitirán diseñar un nuevo estudio con suficiente poder para alcanzar los objetivos propuestos. Así mismo, los datos generados a partir del presente estudio utilizarán una tecnología de secuenciación del exoma del genoma combinado (Blended Genome Exome, BGE) recientemente desarrollado. Este exoma genómico combinado proporcionará información importante sobre el genoma peruano y la caracterización genética de los trastornos mentales graves. Los datos también formarán parte de un consorcio más grande financiado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (National Institute of Health, NIH) denominado Poblaciones Subrepresentadas en Estudios de Asociación de Trastornos Mentales (Populations Underrepresented in Mental illness Association Studies, PUMAS). El proyecto PUMAS tiene como objetivo comprender los fundamentos genéticos de los trastornos mentales graves (TMG) en personas con TMG de ascendencia no europea.

El análisis de la estructura genética de la población Peruana solo será exploratorio debido a que el tamaño de muestra de 400 participantes no nos da suficiente poder para realizar estimaciones robustas teniendo en cuenta la estructura poblacional según su ascendencia genética y la corrección para las pruebas de comparaciones múltiples que se realizarán en el Estudio de Asociaciones del Genoma Completo (GWAS).

Teniendo en cuenta las restricciones de poder del presente estudio se realizará análisis exploratorio de la ascendencia genética de la población peruana a través del análisis de componentes principales (PCA) para ver si hay estratificación genética de la población peruana de acuerdo con su ascendencia genética.

El análisis exploratorio para el Estudio de Asociaciones del Genoma Completo (GWAS) que busca encontrar variantes asociados a esquizofrenia en la población peruana se realizará a través de la regresión logística implementada en los softwares para análisis genético PLINK (Purcell et al., 2007) y R (R Core Team, 2021). Para corregir por las pruebas de comparaciones múltiples se usará el umbral de  $p < 2.5 \times 10^{-8}$  para el p-valor recomendado para estudios genéticos (Kanai et al., 2016).

Para evaluar el entendimiento de las escalas y cuestionarios de realizaran grupos focales con pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Se estimará además la tasa de participantes que rechazan dar muestra de saliva y de sangre.

## **6. ÉTICA Y DIFUSIÓN**

Como la población de estudio del presente estudio es población vulnerable se tendrá en cuenta todas las consideraciones éticas y de seguridad en las diferentes etapas de la investigación evaluando principalmente si los potenciales participantes están en capacidad de consentir a través de la escala UBACC. Siendo prerrequisito para que ingresen al estudio obtener un puntaje de 14.5 o mayor en la escala UBACC y la firma o puesta de su huella en su consentimiento informado.

Para proteger la confidencialidad de la información proporcionada por los participantes ni la data fenotípica ni genética tendrá datos que permitan identificar a los pacientes. Los datos personales como nombres y la información de contacto de los participantes contenidos en el consentimiento informado se guardarán en una data separada en el entorno REDcap al que solo tendrá acceso el investigador principal. La data fenotípica y genotípica en el entorno REDcap no tendrán datos personales que permitan identificar a los participantes del estudio y estarán ligados solo través de un código que se le asignará a cada uno de los participantes.

Los resultados del presente estudio piloto serán diseminados a través de uno o varios artículos científicos que será publicado en revistas indexadas de habla inglesa. Para maximizar la utilidad científica de la data tanto genotípica como fenotípica y así evitar el desperdicio, la data del presente estudio se depositarán en la base de datos del proyecto de investigación genética de los trastornos mentales en poblaciones subrepresentadas de ascendencia no europea del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos conocido como “Populations Underrepresented in Mental illness Association Studies (PUMAS)” para de esta manera maximizar el poder estadístico de sus estimaciones y así aumentar la probabilidad de encontrar hallazgos significativos que pueden revolucionar la comprensión de los mecanismos de las enfermedades mentales en poblaciones tradicionalmente excluidas de los estudios genéticos y que no podrán beneficiarse en el futuro de los avances que estos estudios traerán a la medicina de precisión, prevención y tratamiento de los trastornos mentales.

## **7. LIMITACIONES**

La principal limitación del presente estudio piloto es su tamaño de muestra pequeña que imposibilita tener suficiente poder estadístico para hallar estimaciones significativas de la arquitectura genética de la esquizofrenia (Wang et al., 2005). Sin embargo, este estudio piloto nos permitirá evaluar la aceptabilidad y factibilidad de la conducción de un estudio con un tamaño de muestra mucho más considerable que permita tener suficiente poder estadístico para determinar la estructura genética de la esquizofrenia en la población peruana.

La obtención de la muestra de saliva para el análisis genético, aunque logísticamente mucho más simple que obtener sangre, tiene menos ADN y mayor riesgo de contaminación que una muestra de sangre.

## **8. CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores del presente trabajo de investigación declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **9. FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Esta investigación será financiado y asesorado por el Broad Institute conformado por la Universidad de Harvard y el Massachusetts Institute of Technology (MIT) de los Estados Unidos de Norteamérica (<https://www.broadinstitute.org/about-us>).

## 10. CRONOGRAMA

Actividades del estudio	2024							
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Desarrollo del protocolo de investigación	X							
Obtención de aprobación del comité de ética	X	X	X					
Recolección de la información				X	X	X	X	
Envío de muestras de ADN al Broad Institute								X
Análisis estadístico								X
Análisis genómico fecha por determinar								

## 11. PRESUPUESTO

	Numero	Costo unitario o mensual (USD)	Tiempo (meses)	Total (USD)
<b>PERSONAL</b>				
Entrevistas	400	54.00		21,600.00
Reclutamientos	400	22.50		9,000.00
Toma de muestras de saliva	400	13.50		5,400.00
Coordinador de investigación	1	1,800.00	6	10,800.00
Técnico en REDcap	1	1,800.00	2	3,600.00
Estadístico	1	2,800.00	1	2,800.00
Transporte local				2,000.00
Comunicaciones				1,000.00
ORG Kits	450	16.00		7,200.00
ORG Kits aduanas				3,200.00
ORG Kits envío al Perú				800.00
World Courier envío muestras a USA				2,100.00
Incentivos	400	20.00		8,000.00
Costo Directo Total (USD)				77,500.00
Costo Indirecto (8%)				6,200.00
Total (USD)				83,700.00

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68-74M. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P. A., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database. *Nature Genetics*, 40(7), 827–834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III*. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2017). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. American Psychiatric Association.
- Bakolis, I., Thornicroft, G., Vitoratou, S., Rüsçh, N., Bonetto, C., Lasalvia, A., & Evans-Lacko, S. (2019). Development and validation of the DISCUS scale: A reliable short measure for assessing experienced discrimination in people with mental health problems on a global level. *Schizophrenia Research*, 212, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.018>
- Baxter, A. J., Charlson, F. J., Cheng, H. G., Shidhaye, R., Ferrari, A. J., & Whiteford, H. A. (2016). Prevalence of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: A systematic analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(9), 832–841. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30139-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30139-0)
- Bentall, R. (2006). Madness explained: Why we must reject the Kraepelinian paradigm and replace it with a “complaint-orientated” approach to understanding mental illness. *Medical Hypotheses*, 66(2), 220–233. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.09.026>
- Berrios, G. E. (2011). Eugen Bleuler’s Place in the History of Psychiatry. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1095–1098. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr132>

- Berrios, G. E., & Hauser, R. (1988). The early development of Kraepelin's ideas on classification: A conceptual history. *Psychological Medicine*, *18*(4), 813–821.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291700009740>
- Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *Journal of Traumatic Stress*, *28*(6), 489–498. <https://doi.org/10.1002/jts.22059>
- Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, *97*(1), 12–17. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U)
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1195–1203.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Copeland, J. R. M., Cooper, J. E., Kendell, R. E., & Gourlay, A. J. (1971). Differences in Usage of Diagnostic Labels amongst Psychiatrists in the British Isles. *The British Journal of Psychiatry*, *118*(547), 629–640. <https://doi.org/10.1192/bjp.118.547.629>
- Correll, C. U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L. K., Rohani-Montez, S. C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., & Tiihonen, J. (2022). Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*, *21*(2), 248–271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Correll, C. U., Solmi, M., Veronese, N., Bortolato, B., Rosson, S., Santonastaso, P., Thapa-Chhetri, N., Fornaro, M., Gallicchio, D., Collantoni, E., Pigato, G., Favaro, A., Monaco, F., Kohler, C., Vancampfort, D., Ward, P. B., Gaughran, F., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2017). Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific



- severe mental illness: A large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*, 16(2), 163–180. <https://doi.org/10.1002/wps.20420>
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186(5), 364–366. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.364>
- ENCODE Project Consortium. (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*, 489(7414), 57–74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>
- Evangelou, E. (Ed.). (2018). *Genetic Epidemiology: Methods and Protocols* (Vol. 1793). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7>
- Feighner, J. P. (1972). Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Archives of General Psychiatry*, 26(1), 57. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (2019). REPRINT OF: Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*, 56(6), 774–786. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.04.001>
- Firth, J., Solmi, M., Wootton, R. E., Vancampfort, D., Schuch, F. B., Hoare, E., Gilbody, S., Torous, J., Teasdale, S. B., Jackson, S. E., Smith, L., Eaton, M., Jacka, F. N., Veronese, N., Marx, W., Ashdown-Franks, G., Siskind, D., Sarris, J., Rosenbaum, S., ... Stubbs, B. (2020). A meta-review of “lifestyle psychiatry”: The role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry*, 19(3), 360–380. <https://doi.org/10.1002/wps.20773>
- Gondro, C., Van Der Werf, J., & Hayes, B. (Eds.). (2013). *Genome-Wide Association Studies and Genomic Prediction* (Vol. 1019). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-447-0>
- Grisales-Romero, H., González, D., & Porras, S. (2020). Años de vida saludable perdidos a causa de trastornos mentales y enfermedades del sistema nervioso de la población de Medellín,

- 2006-2012. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 49(1), 29–38.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2018.04.003>
- Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., & al, et. (1990). Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. *Science*, 250(4988), 1684.
- Harris, P. A., Taylor, R., Minor, B. L., Elliott, V., Fernandez, M., O’Neal, L., McLeod, L., Delacqua, G., Delacqua, F., Kirby, J., & Duda, S. N. (2019). The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics*, 95, 103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
- Heckers, S. (2007). Making Progress in Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, 34(4), 591–594. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn046>
- Heckers, S., & Kendler, K. S. (2020). The evolution of Kraepelin’s nosological principles. *World Psychiatry*, 19(3), 381–388. <https://doi.org/10.1002/wps.20774>
- Hindorff, L. A., Bonham, V. L., Brody, L. C., Ginoza, M. E. C., Hutter, C. M., Manolio, T. A., & Green, E. D. (2018). Prioritizing diversity in human genomics research. *Nature Reviews. Genetics*, 19(3), 175–185. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.89>
- Hindorff, L. A., Sethupathy, P., Junkins, H. A., Ramos, E. M., Mehta, J. P., Collins, F. S., & Manolio, T. A. (2009). Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(23), 9362–9367. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903103106>
- Ingraham, L. J., & Kety, S. S. (2000). Adoption studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 18–22. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<18::AID-AJMG4>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<18::AID-AJMG4>3.0.CO;2-L)
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748–751.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>

- Instituto Nacional de Salud. (2018). *Reglamento de ensayos clínicos*. Ministerio de Salud.  
[https://ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/images/Reglamento\\_de\\_EC.pdf](https://ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/images/Reglamento_de_EC.pdf)
- Jaspers, K. (1963). *General psychopathology*. Tr. From the German 7th ed. Univ. Press.
- Jeste, D. V., Palmer, B. W., Appelbaum, P. S., Golshan, S., Glorioso, D., Dunn, L. B., Kim, K., Meeks, T., & Kraemer, H. C. (2007). A New Brief Instrument for Assessing Decisional Capacity for Clinical Research. *Archives of General Psychiatry*, *64*(8), 966.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.966>
- Joseph, J. (2022). *Schizophrenia and Genetics: The End of An Illusion* (1st ed.). Routledge.  
<https://doi.org/10.4324/9781003293279>
- Kahn, R. S. (2020). On the Origins of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *177*(4), 291–297.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020147>
- Kanai, M., Tanaka, T., & Okada, Y. (2016). Empirical estimation of genome-wide significance thresholds based on the 1000 Genomes Project data set. *Journal of Human Genetics*, *61*(10), 861–866. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.72>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–276.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Kendell, R. E. (1971). Diagnostic Criteria of American and British Psychiatrists. *Archives of General Psychiatry*, *25*(2), 123. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750140027006>
- Kendler, K. S., & Heckers, S. (2022). The schizophrenia concept. *Schizophrenia Research*, *242*, 67–69.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.11.033>
- Kessler, R. C., & Üstün, T. B. (2004). The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *13*(2), 93–121.  
<https://doi.org/10.1002/mpr.168>

- Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., & Schulsinger, F. (1971). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *The American Journal of Psychiatry*, *128*(3), 302–306. <https://doi.org/10.1176/ajp.128.3.302>
- Kraepelin, E. (1990). *Psychiatry: A textbook for students and physicians* (Vol. 1). Science History Publications/U.S.A.
- Kraepelin, E., & Robertson, G. M. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone. <https://catalog.hathitrust.org/Record/007700651>
- Leonhard, K. (2003). Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. In *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie* (8. Auflage). Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-41748>
- Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., Williams, N. M., Schwab, S. G., Pulver, A. E., Faraone, S. V., Brzustowicz, L. M., Kaufmann, C. A., Garver, D. L., Gurling, H. M. D., Lindholm, E., Coon, H., Moises, H. W., Byerley, W., Shaw, S. H., ... Helgason, T. (2003). Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, *73*(1), 34–48. <https://doi.org/10.1086/376549>
- Lichtenstein, P., Björk, C., Hultman, C. M., Scolnick, E., Sklar, P., & Sullivan, P. F. (2006). Recurrence risks for schizophrenia in a Swedish National Cohort. *Psychological Medicine*, *36*(10), 1417–1425. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008385>
- Liu, C., Kanazawa, T., Tian, Y., Mohamed Saini, S., Mancuso, S., Mostaid, M. S., Takahashi, A., Zhang, D., Zhang, F., Yu, H., Doo Shin, H., Sub Cheong, H., Ikeda, M., Kubo, M., Iwata, N., Woo, S.-I., Yue, W., Kamatani, Y., Shi, Y., ... Bousman, C. (2019). The schizophrenia genetics knowledgebase: A comprehensive update of findings from candidate gene studies. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 205. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0532-4>
- McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P. A., & Hirschhorn, J. N. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: Consensus,

- uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics*, 9(5), 356–369.  
<https://doi.org/10.1038/nrg2344>
- McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A., & Howes, O. D. (2019). Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in Neurosciences*, 42(3), 205–220.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>
- Ng, M. Y. M., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., Riley, B., Paunio, T., Pulver, A. E., Irmansyah, Holmans, P. A., Escamilla, M., Wildenauer, D. B., Williams, N. M., Laurent, C., Mowry, B. J., Brzustowicz, L. M., Maziade, M., Sklar, P., ... Lewis, C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 14(8), 774–785. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.135>
- Popejoy, A. B., & Fullerton, S. M. (2016). Genomics is failing on diversity. *Nature*, 538(7624), 161–164. <https://doi.org/10.1038/538161a>
- Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., Currier, G. W., Melvin, G. A., Greenhill, L., Shen, S., & Mann, J. J. (2011). The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1266–1277.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>
- Psillos, S. (2005). *Scientific Realism: How Science Tracks Truth* (0 ed.). Routledge.  
<https://doi.org/10.4324/9780203979648>
- Pugach, C. P., Nomamiukor, F. O., Gay, N. G., & Wisco, B. E. (2021). Temporal Stability of Self-Reported Trauma Exposure on the Life Events Checklist for DSM-5. *Journal of Traumatic Stress*, 34(1), 248–256. <https://doi.org/10.1002/jts.22611>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., De Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>

- R Core Team. (2021). *R: A language and environment for statistical computing* [Computer software].  
Foundation for Statistical Computing. URL <https://www.R-project.org/>
- Robins, E., & Guze, S. B. (1970). Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *126*(7), 983–987.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.126.7.983>
- Sadock, B. J. (2019). *Kaplan & Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry* (6th ed.). Wolters Kluwer.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2017). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (10th edition., 50th anniversary edition.). Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427.  
<https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schulze, T. G., & editor. McMahon, Francis J.,. (2018). *Psychiatric genetics: A primer for clinical and basic scientists*. Oxford University Press.
- Scott, W. K., & Ritchie, M. D. (Eds.). (2021). *Genetic Analysis of Complex Disease* (3rd edition). Wiley-Blackwell.
- Sekar, A., Bialas, A. R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., & McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, *530*(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Sharpe, L., Gurland, B. J., Fleiss, J. L., Kendell, R. E., Cooper, J. E., & Copeland, J. R. M. (1974). Comparisons of American, Canadian and British Psychiatrists in Their Diagnostic Concepts. *Canadian Psychiatric Association Journal*, *19*(3), 235–245.  
<https://doi.org/10.1177/070674377401900302>

- Smeland, O. B., Frej, O., Dale, A. M., & Andreassen, O. A. (2020). The polygenic architecture of schizophrenia—Rethinking pathogenesis and nosology. *Nature Reviews Neurology*, *16*(7), 366–379. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0364-0>
- Smoller, J. W., Sheidley, B. R., & Tsuang, M. T. (2008). *Psychiatric genetics: Applications in clinical practice* (1st ed.). American Psychiatric Pub.
- Snaith, R. P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., & Trigwell, P. (1995). A Scale for the Assessment of Hedonic Tone the Snaith–Hamilton Pleasure Scale. *British Journal of Psychiatry*, *167*(1), 99–103. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>
- Solmi, M., Firth, J., Miola, A., Fornaro, M., Frison, E., Fusar-Poli, P., Dragioti, E., Shin, J. I., Carvalho, A. F., Stubbs, B., Koyanagi, A., Kisely, S., & Correll, C. U. (2020). *Disparities in cancer screening in people with mental illness across the world versus the general population: Prevalence and comparative meta-analysis including 4 717 839 people*. *7*.
- Solmi, M., Miola, A., Smith, L., Shin, J. I., & Carvalho, A. F. (2021). Disparities in Screening and Treatment of Cardiovascular Diseases in Patients With Mental Disorders Across the World: Systematic Review and Meta-Analysis of 47 Observational Studies. *Am J Psychiatry*.
- Solmi, M., Seitidis, G., Mavridis, D., Correll, C. U., Dragioti, E., Guimond, S., Tuominen, L., Dargél, A., Carvalho, A. F., Fornaro, M., Maes, M., Monaco, F., Song, M., Il Shin, J., & Cortese, S. (2023). Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia—Data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Molecular Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02138-4>
- Spear, M. L., Diaz-Papkovich, A., Ziv, E., Yracheta, J. M., Gravel, S., Torgerson, D. G., & Hernandez, R. D. (2020). Recent shifts in the genomic ancestry of Mexican Americans may alter the genetic architecture of biomedical traits. *eLife*, *9*, e56029. <https://doi.org/10.7554/eLife.56029>
- Spitzer, R. L. (1978). Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, *35*(6), 773. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>

- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2010). The epidemiology of schizophrenia: Replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(3), 305–315.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/sstilo>
- Sullivan, P. F. (2001). Genetic Case-Control Association Studies in Neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, *58*(11), 1015–1024. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1015>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187–1192.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Tamminga, C. A., Os, J. van, Ivleva, E., & Reininghaus, U. (2020). *Psychotic Disorders: Comprehensive Conceptualization and Treatments*. Oxford University Press.
- Tsai, S. Y. (1968). Eponym and identity. Benedict Augustin Morel (1809-1873) and Ferdinand Morel (1888-1957). *Archives of General Psychiatry*, *19*(1), 104–109.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1968.01740070106015>
- Ungvari, G. S. (1993). The Wernicke-Kleist-Leonhard school of psychiatry. *Biological Psychiatry*, *34*(11), 749–752. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90062-I](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90062-I)
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Galling, B., Probst, M., Hert, M. D., Ward, P. B., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., & Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*.
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., & Correll, C. U. (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, *14*(3), 339–347.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abdulkader, R. S., Abdulle, A. M., Abebo, T. A., Abera, S. F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L. J., Ackerman, I. N.,



- Adamu, A. A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, S. K., Aggarwal, R., ... Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, *390*(10100), 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Wang, W. Y. S., Barratt, B. J., Clayton, D. G., & Todd, J. A. (2005). Genome-wide association studies: Theoretical and practical concerns. *Nature Reviews Genetics*, *6*(2), 109–118. <https://doi.org/10.1038/nrg1522>
- Ward, C. H., Beck, A. T., Mendelson, M., Mock, J. E., & Erbaugh, J. K. (1962). The psychiatric nomenclature. Reasons for diagnostic disagreement. *Archives of General Psychiatry*, *7*, 198–205. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1962.01720030044006>
- WHO ASSIST Working Group. (2002). The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Development, reliability and feasibility. *Addiction (Abingdon, England)*, *97*(9), 1183–1194. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00185.x>
- Wray, K. B. (2018). *Resisting Scientific Realism*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108231633>