



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Estudos de estimas de risco polixénico en doentes cun primeiro episodio psicótico: revisión sistemática.**

**Estudios de estimas de riesgo poligénico en pacientes con un primer episodio psicótico: revisión sistemática.**

**Polygenic risk score studies in patients with first episode psychosis: systematic review.**

**Autora:** Ana Martínez Forno

**Titor:** Manuel Arrojo Romero

**Cotitor 1:** Fernando Facal Molina

**Cotitor 2:** Javier Costas Costas

**Departamento:** Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública, Enfermería e Medicina

Xuño de 2023

## Índice

1. Resumen.....	2
1.1 Resumen.....	2
1.2 Abstract.....	3
2. Introducción.....	4
2.1 Psicosis y primer episodio psicótico.....	4
2.2 Genética y variantes comunes.....	8
2.3 Genética en los trastornos psicóticos.....	11
3. Hipótesis y objetivos.....	13
3.1 Hipótesis.....	13
3.2 Objetivos.....	13
4. Material y métodos.....	14
5. Resultados.....	15
5.1 Fenotipos estudiados en muestra diana psiquiátricos/psicopatológicos.....	25
5.2 Fenotipos estudiados en muestra diana no psiquiátricos.....	27
6. Discusión.....	28
6.1 Inclusión en una categoría diagnóstica.....	28
6.2 Perfil de síntomas.....	29
6.3 Evolución pronóstica y respuesta a tratamiento.....	29
6.4 Salud física.....	30
6.5 Limitaciones.....	31
7. Conclusiones.....	32
8. Referencias.....	33

## 1. Resumen

La psicosis es un síndrome heterogéneo que se puede expresar en multitud de patologías, que comparten síntomas y características entre sí. Todas ellas se presentan al inicio como un primer episodio psicótico (PEP), un evento de suma importancia cuyo manejo y caracterización repercutirán en el pronóstico. El PEP puede desembocar en cualquiera de las patologías del espectro psicótico, como por ejemplo la esquizofrenia, una patología con una enorme repercusión vital y social, que puede llegar a ser incapacitante.

Para llevar a cabo un abordaje individualizado del PEP sería de inestimable ayuda contar con un biomarcador que pudiese predecir fenotipos concretos en su evolución. Para esto es necesario entender que las patologías psicóticas son multifactoriales y enormemente poligénicas y pleiotrópicas, con interacción entre factores genéticos comunes y factores ambientales compartidos.

Estos factores genéticos son en su mayoría SNP (variantes de un único nucleótido), que se suman para conferir el mencionado riesgo genético. Se llama estima de riesgo poligénico o PRS (por sus siglas en inglés), al cálculo derivado de la suma de SNP de riesgo que tiene una persona, ponderadas por su efecto calculado en un estudio genómico independiente, conocido como GWAS (*Genome Wide Association Study*).

Aunque se han realizado estudios sobre la PRS y diferentes trastornos mentales que pueden presentarse como un PEP, esta es la primera revisión sistemática que estudia la utilidad de la PRS como biomarcador predictor de fenotipos en pacientes con PEP, a través de la revisión de siete estudios que tratan la relación entre la PRS y distintos fenotipos relacionados con el diagnóstico, perfil sintomático, evolución y respuesta al tratamiento de pacientes con PEP.

Los datos encontrados son prometedores de cara a continuar el estudio de las PRS como herramientas de pronóstico, como una forma de acercar la genética a la práctica clínica diaria.

Palabras clave: biomarcador, estima de riesgo poligénico (PRS), estudio de asociación de genoma completo (GWAS), primer episodio psicótico (PEP), pronóstico, revisión.

### 1.1 Resumo

A psicose é unha síndrome heteroxénea que pode expresarse en multitude de patoloxías, que comparten síntomas e características comúns. Todas elas se presentan ao inicio como un primeiro episodio psicótico (PEP), un evento de suma importancia cuxo manexo e caracterización repercutirán na prognose. O PEP pode desembocar en calquera das patoloxías do espectro psicótico, como por exemplo a esquizofrenia, unha patoloxía cunha enorme repercusión vital e social, que pode chegar a ser incapacitante.

Para levar a cabo unha abordaxe individualizada do PEP, sería de inestimable axuda contar cun biomarcador que puidese predecir fenotipos concretos na súa evolución. Para isto é

necesario entender que as patoloxías psicóticas son multifactoriais e enormemente polixénicas e pleiotrópicas, con interacción entre factores xenéticos comúns e factores ambientais compartidos.

Estes factores xenéticos son na súa maioría SNP (variantes dun único nucleótido), que se suman para outorgar o mencionado risco xenético. Chámase estima de risco polixénico ou PRS (polas súas siglas en inglés), ao cálculo derivado da suma de SNP de risco que posúe unha persoa, ponderadas polo seu efecto calculado nun estudo xenómico independente, coñecido como GWAS (*Genome Wide Association Study*).

Aínda que se teñen realizado estudos sobre a PRS e diferentes trastornos mentais que poden presentarse coma un PEP, esta é a primeira revisión sistemática que estuda a utilidade da PRS como biomarcador predictor de fenotipos en doentes con PEP, mediante a revisión de sete estudos que tratan a relación entre a PRS e distintos fenotipos relacionados ca diagnose, perfil sintomático, evolución e resposta ao tratamento en doentes con PEP.

Os feitos atopados son prometedores cara a continuar o estudo das PRS como ferramentas de prognose, como un xeito de achegar a xenética á práctica clínica cotiá.

Palabras chave: biomarcador, estima de risco polixénico (PRS), estudo de asociación de xenoma completo (GWAS), primeiro episodio psicótico (PEP), prognose, revisión.

## 1.2 Abstract

Psychosis is a heterogeneous syndrome that can be expressed in multiple pathologies, which usually share symptoms and characteristics with each other. All of them tend to appear initially as a first episode psychosis (FEP), an extremely important event whose management and assessment will have an impact on the prognosis. FEP can lead to any of the pathologies included on the psychotic spectrum, such as schizophrenia, a disease with extremely important vital and social repercussions, which can be disabling.

To carry out an individualized approach to FEP, it would be helpful to have a biomarker that could predict specific phenotypes in its evolution. For this, it is important to understand that psychotic pathologies are multifactorial and highly polygenic and pleiotropic, due to the interaction between common genetic factors and shared environmental factors.

These genetic factors are mostly SNPs (Single-Nucleotide Polymorphisms), which come together to confer this genetic risk. Polygenic risk score (PRS) is the calculation derived from the sum of risk SNPs that a person has, weighted by their effect calculated in an independent genome-wide association study (GWAS).

Although a few studies have been carried out about PRS and different mental disorders that can first appear as a FEP, this is the first systematic review that studies the usefulness of PRS as a phenotype predictive biomarker in FEP patients. Seven studies that address the relationship between PRS and different phenotypes related to diagnosis, symptoms, evolution and treatment response in FEP patients were included in this systematic review.

Available data support further studies of PRS as prognostic tools, as a way of bringing genetics closer to daily clinical practice.

Keywords: biomarker, first episode psychosis (FEP), genome-wide association study (GWAS), polygenic risk score (PRS), prognosis, review.

## 2. Introducción

### 2.1 Psicosis y primer episodio psicótico

La psicosis constituye un espectro de síntomas compartidos por diversas patologías abordadas tanto por la psiquiatría como por otras especialidades médicas.

Aunque la esquizofrenia es el paradigma de la psicosis, esta se puede presentar en otros trastornos, tales como los trastornos afectivos, del neurodesarrollo, neurodegenerativos o por uso de sustancias. (1)

Su prevalencia se sitúa en torno a un 3% de la población (2), siendo su incidencia diversa en función de características tales como edad, sexo, ancestralidad y condiciones socioeconómicas entre otras. (3)

Se define psicosis como la presencia de delirios y/o alucinaciones que evidencian una pérdida de contacto con la realidad en la mente del individuo. También se incluyen en el síndrome alteraciones en la forma y curso del pensamiento, (pudiendo expresarse como incoherencia, tangencialidad, pensamiento perseverante o bloqueos del pensamiento), trastornos motores, cognitivos (déficit de atención y en la memoria del trabajo) y los denominados síntomas negativos (apatía, abulia, anhedonia, aplanamiento afectivo, alogia y asociabilidad). (1,4)

Las alucinaciones son percepciones sensoriales en ausencia de un estímulo real y que definitivamente el paciente no es capaz de identificar como tal. Esta última parte las distingue de las alucinosis, que son aquellas que el paciente identifica como falaces y son más propias de estados de transición del sueño (hipnagógicas e hipnopómpicas), intoxicaciones alcohólicas o de patologías como la migraña. También hay que distinguir las alucinaciones de las ilusiones, que se basan en un estímulo que existe realmente pero que se malinterpreta.

Dependiendo de la patología, en las alucinaciones puede predominar una modalidad sensorial concreta. En la esquizofrenia, por ejemplo, son típicamente auditivas; en algunas psicosis tóxicas, en cambio, destacan las visuales.

Por otra parte, delirios son aquellas ideas que aun siendo falsas la persona cree tan firmemente que resultan irrefutables. Entre los más comunes destacan el de persecución, megalomaniaco, erotomaniaco, referencial, robo o inserción del pensamiento y celotípico entre otros. (1)

La esquizofrenia y su espectro es el prototipo de psicosis. Esta se desarrolla comúnmente en adultos jóvenes, siendo ligeramente más frecuente su aparición en varones (5). El comienzo de esta en mujeres es un poco más tardío y dilatado en el tiempo (6). Por otra parte, el inicio en edades más tempranas, como anterior a la adolescencia, es mucho menos frecuente. (7)

Aproximadamente una de cada 100 personas padecerán esquizofrenia a lo largo de su vida y, acompañando al diagnóstico, les sobreviene un peso extra: las tasas de desempleo de estos pacientes llegan a rondar el 90% en el continente europeo (8), poseen una marcada limitación de las relaciones sociales y de pareja, tienden a asociar con más frecuencia que la población general trastornos por abuso de sustancias y tabaquismo, peor control de los factores de riesgo cardiovasculares y de estilos de vida saludables. Los síntomas negativos de la enfermedad constituyen uno de los principales desencadenantes de los datos que encabezan estas líneas (9). Además, su esperanza de vida es hasta 15 años menor que la de la población general, incluyendo una tasa de suicidio de un 10%. (10,11)

La esquizofrenia es, de esta forma, una patología con un enorme impacto social y personal para quien la padece y los que le acompañan, llegando a ser una condición incapacitante.

Para poder abordar esta enfermedad en toda su dimensión, es necesario remontarse al comienzo. Toda esquizofrenia y, en general, toda psicosis, comienza con un episodio inicial.

Un primer episodio psicótico (PEP) es aquel que acontece en un individuo que no había experimentado uno anteriormente y que cumple con los síntomas definitorios de la psicosis. Suele presentarse en la juventud del individuo. Un inicio más precoz y su presentación en varones se asocia a peor curso de la enfermedad. (12–14)

Un PEP podría evolucionar a cualquiera de las patologías que entran dentro del espectro psicótico.

Los síntomas pueden ser muy variados al inicio. Por este motivo, se debe tener precaución durante el estudio y caracterización de un PEP, ya que la inestabilidad diagnóstica es alta, llegando a producirse un cambio diagnóstico hasta en el 50% de los pacientes durante los primeros 10 años de evolución. (15,16)

Esto puede ser reflejo de la dimensionalidad de los trastornos psicóticos, que se engloban dentro de un *continuum* que viene representado por dos ejes: uno que simboliza la gravedad y otro transdiagnóstico, que evidencia la existencia de características comunes entre las distintas entidades clínicas que pueden debutar con un PEP.

El PEP es un momento crítico, de suma importancia en el pronóstico de las enfermedades del espectro psicótico, un antes y un después que aparece sobre una línea continua que representa la gravedad de las psicosis. Este eje de gravedad transita desde la normalidad hasta los estados más graves de las diferentes patologías del espectro.

Al inicio de esta representación, dando continuación a las variantes de la normalidad, se encuentran los síntomas psicóticos subclínicos. Estos son una serie de características compartidas con las psicosis que aparecen en población sana y cuya prevalencia ronda el 5%.(17)

La otra entidad que se describe previa al PEP es la conocida como “estado mental de alto riesgo”; en ella se incluye a las personas que todavía no han presentado ese primer episodio pero que están en riesgo de hacerlo. Dentro de este grupo se distinguen tres categorías: síntomas psicóticos atenuados, síntomas psicóticos breves autolimitados y antecedentes familiares de psicosis acompañados de deterioro funcional significativo durante el último año. (18)

Ya en el tramo final de la línea imaginaria del continuo se encuentran las diversas enfermedades; si hablamos de esquizofrenia, esta viene precedida en cuanto a gravedad por dos entidades distinguibles por su duración: el trastorno psicótico breve y el esquizofreniforme. El primero tiene lugar en un período de tiempo inferior a un mes y el esquizofreniforme posee una duración mayor, pero inferior a seis meses.

Muchas patologías psiquiátricas comparten síntomas entre sí, formando parte de ese *continuum* transdiagnóstico, que se cumple también al hablar de las entidades en las que puede desembocar un PEP.

Los PEP se suelen clasificar en dos grandes grupos: psicosis no afectivas (o del espectro de la esquizofrenia) y psicosis afectivas (del espectro del trastorno bipolar y depresión monopolar). Del solapamiento entre ambos nace el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo.

Los trastornos psiquiátricos son enormemente comórbidos entre sí, evidenciando la existencia de este *continuum*, al igual que lo hace la gran inestabilidad diagnóstica de los PEP antes mencionada (19). Es posible observarlo también a través de los tratamientos farmacológicos, principalmente antipsicóticos, que se emplean para el manejo de diferentes entidades que debutan con un PEP (20). Este continuo compartido puede ser reflejo de la existencia de una etiología compartida, de las categorías estancas incluidas en las clasificaciones diagnósticas con criterios arbitrarios o probablemente de ambos. (19,21,22)

El principal tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos se basa en el uso de antipsicóticos; efectivos en el control de los síntomas positivos, menos en el de los negativos (23). Estos se asocian con una serie de efectos secundarios que, en el caso de los denominados antipsicóticos “típicos”, pueden presentarse como síntomas extrapiramidales, que incluyen parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia tardía entre otros. Los antipsicóticos “atípicos” se asocian más a síndrome metabólico. Otros efectos secundarios destacables de los antipsicóticos son la sedación o los causados por el efecto anticolinérgico (como el estreñimiento, la sequedad de boca o la retención urinaria). (24)

Hasta un 20-30% de los pacientes diagnosticados de psicosis se muestran resistentes al tratamiento antipsicótico (25). Esta resistencia se define como la no respuesta a dos antipsicóticos pautados en monoterapia de forma secuencial, durante un tiempo y una dosis considerados terapéuticos. En este caso está indicado el uso del antipsicótico clozapina, considerado el primer antipsicótico atípico. Este fármaco ha demostrado ser el más efectivo en caso de resistencia al tratamiento. (26)

Uno de los objetivos de intervención terapéutica más importantes en la actualidad se basa en el tratamiento precoz del PEP y la reducción del tiempo en fase activa (DAT, *Duration of Active psychotic symptoms after commencing Treatment*), ya que posee efectos beneficiosos en el desarrollo de la enfermedad, consiguiendo una remisión más precoz y un mayor beneficio terapéutico. Los estudios han demostrado que una mayor duración del episodio psicótico sin tratar (DUP; *Duration of Untreated Psychosis*) se asocia con peor pronóstico. (27)

Para el tratamiento de un PEP, la guía NICE (*National Institute for Health and Care Excellence, 2014: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*) de práctica clínica aconseja el inicio de tratamiento con dosis bajas de un antipsicótico en monoterapia, preferentemente de segunda generación (o atípicos), implicando en la medida de lo posible al paciente en la elección del fármaco para adecuarse a sus características individuales buscando mejoría en la calidad de vida. El antipsicótico clozapina se reserva para los casos de psicosis resistente al tratamiento, debido al riesgo de agranulocitosis, una complicación grave aunque poco frecuente que debe vigilarse con análisis periódicos. (28)

La farmacoterapia se debe acompañar durante todo el proceso de una promoción activa de actividades de vida saludables, dieta variada y realización de ejercicio físico, incluyéndolo como parte de una rutina. Asimismo, se podrán plantear terapias acompañantes cognitivo-conductuales, psicoeducación, intervención familiar y rehabilitación cognitiva, ya que su implementación ha demostrado disminuir el riesgo de recaídas. (29)

Los primeros 2-5 años tras un PEP se engloban dentro del denominado Período Crítico y tal y como su nombre indica son fundamentales. Durante este período existe mayor riesgo de recaída, de resistencia a los tratamientos antipsicóticos y de deterioro de todas las funciones sociales y personales; pero también es la época de mayor plasticidad cerebral donde las intervenciones sobre el individuo tendrán una mayor repercusión positiva en su pronóstico y recuperación. (30)

Aunque el tratamiento es eficaz y numerosos pacientes alcanzan la remisión, la probabilidad de recurrencia de un episodio psicótico es alta, llegando al 50% al año de seguimiento y hasta un 80% a los cinco años. (31)

Existen determinados factores que asocian un riesgo incrementado de recaer tras un PEP, entre ellos destacan la no adherencia al tratamiento, un peor ajuste premórbido, trastornos por abuso de sustancias y el ambiente educacional muy estricto/crítico (estilo de comunicación de los cuidadores habituales con alta expresividad emocional). (32)

Además, de producirse estas recaídas, los estudios demuestran que el tratamiento antipsicótico de los siguientes episodios es menos eficaz y/o tarda más en hacer efecto. Estos datos hacen patente la importancia de establecer una adecuada prevención secundaria de los subsecuentes episodios psicóticos. (33)

Esta prevención, además, ejerce un efecto neuroprotector, ya que estudios de neuroimagen han mostrado que las recaídas provocan cambios en la estructura cerebral relacionados con pérdida de masa encefálica. (34)

Resumiendo, la psicosis es, por tanto, un síndrome que se puede expresar en multitud de patologías, que comparten en muchas ocasiones síntomas y que además tienen otros diferentes entre sí que las definen. La correcta caracterización y tratamiento de la misma desde la aparición del primer episodio psicótico son claves, ya que las características que este presente y la forma en la que se aborde serán relevantes en el curso de la futura enfermedad.

Por este motivo, ya que el PEP es un evento introductorio y abordable, sería de inmensa ayuda desarrollar la búsqueda de biomarcadores que puedan predecir distintos fenotipos que puedan aparecer durante su evolución, para centrarse en la prevención secundaria.

## 2.2 Genética y variantes comunes

Para conseguir desarrollar herramientas que ayuden a predecir la evolución clínica de los pacientes, es necesario conocer a fondo las partes que componen el riesgo de padecer una enfermedad.

Este riesgo se compone de genética y ambiente, para la mayor parte de enfermedades, que son de etiología multifactorial. En psiquiatría, concretamente, los fenotipos son complejos, y ambos componentes interactúan entre sí mediante mecanismos biológicos, psicológicos y sociales, encuadrándose en el marco de un modelo denominado biopsicosocial. (35)

La heredabilidad indica cuál es la proporción de determinados rasgos en la población que puede ser explicada por las variaciones genéticas, es decir, indica el porcentaje de la varianza de un fenotipo atribuido a los factores genéticos.

Clásicamente se clasificaban las enfermedades según si su herencia era monogénica: variante poco frecuente y de alto riesgo; o poligénica: variantes más frecuentes y de menor riesgo.

Sin embargo, el modelo de umbral de susceptibilidad propone la existencia de una distribución continua en la escala de predisposición a las enfermedades. Es decir, estas son el resultado de una suma de factores genéticos comunes de bajo riesgo, poco comunes de alto riesgo, factores ambientales y la interacción entre todos estos. Por ello, en los trastornos multifactoriales, la carga genética no determina a una persona a padecer una enfermedad, sino que la predispone. (36,37)

Profundizando en estos factores genéticos, 1% es la cifra que se toma como límite para definir una variante: si su frecuencia en la población está por debajo será rara y si está por encima será una variante común; por debajo de 0,1% se clasificaría como ultra rara. (38)

Estas variantes comunes de efecto pequeño son en su mayoría polimorfismos de un único nucleótido o SNP (*Single-Nucleotide Polymorphism*, un único cambio en una base); las raras de efecto grande serían aquellas como las variaciones en el número de copias o CNV (*Copy Number Variation*, una variación en el número de copias de un fragmento de ADN debido a duplicaciones o deleciones) y las variaciones de un único nucleótido o SNV (*Single-Nucleotide*

*Variation*); estas últimas son equivalentes a los SNP, pero su frecuencia en la población es inferior al 1%.

La asociación de estos SNP con un fenotipo se identifica mediante estudios de asociación de genoma completo o GWAS (del inglés, *Genome Wide Association Studies*), a través de los cuales se ha visto su importancia en la susceptibilidad a las enfermedades poligénicas. Individualmente, su efecto es muy pequeño, pero la suma de todos ellos adquiere un rol importante en la heredabilidad de los fenotipos complejos. (39)

Los avances en secuenciación y genotipado del genoma humano, desde la culminación del Proyecto Genoma Humano en 2003, han permitido el desarrollo de los GWAS y su popularización. Estos se emplean para identificar a lo largo del genoma SNP en loci de riesgo que aparezcan en mayor medida en individuos con la enfermedad que en sanos; se comparan por tanto un grupo de casos con uno de controles. (40,41)

Este constituiría el ejemplo típico de GWAS estudiando un fenotipo dicotómico (enfermo-no enfermo). Sin embargo, los GWAS también se pueden emplear para el estudio de variables continuas, tales como el índice de masa corporal (IMC) o la medida del perímetro abdominal, escalas de cociente intelectual y rendimiento cognitivo o variables analíticas como glucemia y colesterolemia. (40)

Como en los GWAS se estudian millones de loci de riesgo, se establece el umbral de  $P < 5 \times 10^{-8}$  para clasificar una asociación como estadísticamente significativa y disminuir el número de falsos positivos. El tamaño muestral requerido para que se puedan obtener P tan estrictas y los resultados de los estudios sean significativos es muy amplio.

En los primeros GWAS realizados a finales de la década de los dos mil, la muestra que se empleaba era limitada, de unos cuantos miles de individuos. Debido a este hecho, los loci identificados relacionados con las enfermedades eran muy escasos y la heredabilidad que estos explicaban no llegaba al 5%. Gracias a grandes consorcios como el Psychiatric Genomics Consortium (PGC) se ha conseguido incrementar notablemente el tamaño muestral en los GWAS y mejorar los hallazgos de forma significativa. (42)

A la hora de realizar un GWAS no todas las variantes se tienen en cuenta. Para tomar esta decisión se atiende principalmente a dos cuestiones: la enorme poligenicidad de las enfermedades estudiadas y el desequilibrio de ligamiento.

En nuestro genoma existen SNP que se heredan juntos y no se separan durante la recombinación meiótica, formando un haplotipo y transmitiéndose en bloque. De esta forma, puede haber alelos relacionados en distintos loci de riesgo. A esto se le denomina desequilibrio de ligamiento (LD, *Linkage Disequilibrium*). Debido al LD, podemos encontrar un locus en un GWAS que no sea el causante de la variación, sino que esté en LD con uno que sí lo sea. Si este es el caso, a esta asociación se la llama indirecta. Asociación directa es aquella en la que el SNP identificado es el causante de la variación. (43)

Por tanto, no es necesario genotipar todas las variantes del genoma, ya que unas se encuentran correlacionadas con otras; de hecho, el fenómeno de LD en ocasiones puede presentar una ventaja, ya que permite deducir a partir de una pequeña muestra de variantes, un

grupo mucho más amplio de variantes del genotipo de un individuo. Este fenómeno se denomina imputación de genotipos. (44)

El problema del LD es que dificulta establecer una verdadera relación causal entre los SNP en loci de riesgo y el rasgo estudiado. Si tenemos en cuenta para los estudios a nivel genómico SNP en diferentes loci de riesgo sin saber que están correlacionados y no son independientes, su valor en los modelos predictivos aumentaría falsamente, no siendo ajustados a la realidad. (39)

En consecuencia, se aplican diferentes técnicas para seleccionar los SNP que se incluyen en los estudios. Una de las más empleadas es el agrupamiento (o *clumping* en inglés). En primer lugar, se clasifican los SNP en función de la fuerza de sus señales de asociación. En regiones que identificamos que exista LD se escoge el SNP más representativo, es decir, aquel cuya señal es más fuerte. El riesgo que se corre al implementar estos métodos es dejar fuera del modelo SNP susceptibles que están en lugares de LD pero que en realidad contienen señales significativas e independientes, reduciendo así el valor predictivo del estudio.

Los patrones de haplotipos que representan los SNP que se encuentran en LD son diferentes entre poblaciones según su ancestralidad. En individuos de ascendencia africana, por ejemplo, existen bloques de LD más pequeños, debido al cuello de botella formado en la salida del continente africano del ser humano (45). Debido a esto, en los GWAS, suele reflejarse la ancestralidad de los individuos incluidos.

La gran poligenicidad de las enfermedades complejas justifica la creación de un cálculo que tenga en cuenta la contribución de muchas variantes genéticas a lo largo del genoma. Partiendo de los datos de un GWAS se puede calcular una puntuación estadística denominada estima de riesgo poligénico (PRS, *Polygenic Risk Score*), que consiste en la suma de alelos de riesgo ponderada por su efecto, como logaritmo natural de la *odds ratio* (coeficiente beta de regresión) calculado en un GWAS, llamado muestra descubrimiento.

La PRS se calcula a una muestra diana, que ha de ser independiente de la muestra descubrimiento. De esta forma se cuantifica la suma ponderada de los alelos de riesgo que se han encontrado para una determinada enfermedad en la muestra descubrimiento.

Para este cálculo se emplean diferentes métodos que ayuden a seleccionar los SNP que se van a incluir en la puntuación. Uno de los más empleados es la combinación de *clumping* y *threshold* (del inglés: umbral).

*Threshold* implica emplear distintos umbrales de P en la muestra descubrimiento para el cálculo de la PRS ( $10^{-5}$ ;  $10^{-4}$ ; 0,05; 0,1; 0,5; 1...). De esta forma, se incluirán más o menos SNP según el umbral estudiado. Cuanto mayor sea la cifra de P, más SNP se incluirán, pero se incrementa el ruido estadístico, es decir, aparecen SNP que realmente no tienen una relación significativa con el fenotipo estudiado y que disminuirían la potencia de la PRS como predictora de los fenotipos de interés. (39,46)

Recapitulando, para el cálculo de la PRS son necesarias una muestra descubrimiento y una muestra diana, las cuales deben ser independientes. Esto permite que ambas muestras sean de

variables o patologías diferentes, permitiendo estudiar también la relación que existe entre ambas.

En estas relaciones juega un papel importante la pleiotropía. Antiguamente, existía el arraigado concepto de que una mutación en un gen concreto daba lugar a un fenotipo concreto. Sin embargo, una única mutación en un locus puede dar lugar a varios fenotipos teniendo en cuenta, por ejemplo, si implica un aumento de función, una disminución... o según su interacción con distintos factores genéticos y ambientales, dando lugar a diferentes rasgos. Este fenómeno se denomina pleiotropía y se describen diversos tipos: puede ser horizontal, cuando una misma variante da lugar a varios fenotipos distintos; vertical, cuando una variante da lugar a un fenotipo y este fenotipo da lugar a otro diferente; espuria o falsa, debida a sesgos en el estudio o como resultado del desequilibrio de ligamiento. (47)

Para algunas patologías muy relacionadas entre sí, tales como las psiquiátricas, el aprovechamiento de la pleiotropía en los modelos de cálculo de la PRS, usándose GWAS de fenotipos relacionados, puede aumentar considerablemente su rendimiento. (48,49)

En la práctica clínica diaria, los modelos empleados para la predicción de riesgo suelen emplear variables como la edad, el sexo, hábitos como la actividad física, consumo de tóxicos, parámetros analíticos como la glucemia, niveles de colesterol y otros como las cifras de tensión arterial. Sin embargo, a pesar de conocer la influencia que tiene la genética en una gran cantidad de enfermedades comunes, esta no se emplea de rutina en la práctica. La información de las PRS podría mejorar en el futuro la predicción de los modelos basados únicamente en variables clínicas. (39)

La principal utilidad de la PRS consiste en predecir a partir del genotipo estudiado de un individuo la probabilidad de aparición de un rasgo, como puede ser una enfermedad, o un fenotipo más concreto dentro de ella (50). Se ha replicado la asociación entre muchas PRS y fenotipos clínicos, tales como diagnósticos o variables pronósticas. (42)

También existe esta relación entre PRS y factores de riesgo modificables: por ejemplo, entre la PRS de presión arterial y de obesidad con la esperanza de vida. Esto supone que podríamos aplicar los estudios genéticos a la implantación de estilos de vida saludables. (51)

La PRS podría formar parte de un conjunto de herramientas que ayudasen a acercar la genética a la vida de nuestros pacientes. Quizás no de forma individual, pero sí uniéndose a los diversos instrumentos que ya poseemos para predecir el riesgo y el pronóstico de las distintas enfermedades.

### **2.3 Genética en los trastornos psicóticos**

A lo largo del siglo pasado se publicaron una serie de estudios que analizaban una realidad que venía observándose ya desde mucho antes: los trastornos mentales tienden a agruparse en una misma familia. Lejos de ver que una misma enfermedad se reproducía en los descendientes, lo más común era que diferentes patologías psiquiátricas confluyeran dentro de una misma

progenie (52). Esto abría la puerta a teorizar sobre la existencia de factores hereditarios comunes entre ellas.

Los trastornos psicóticos tienen heredabilidades que varían en un rango del 65-80 % para la esquizofrenia y el trastorno bipolar y 20-40 % en el caso de la depresión. Además, se encontraron variantes genéticas (tanto raras como comunes) asociándose de forma pleiotrópica a diferentes trastornos mentales. (53,54)

Las variantes raras de alto efecto implicadas en esta etiología se encontraron principalmente asociadas a trastornos relacionados con el neurodesarrollo (55); de forma que su frecuencia será mayor en pacientes que presenten discapacidad intelectual o autismo frente a los que presenten esquizofrenia, y a su vez más probable en estos últimos que en otros con un trastorno afectivo. (56)

Sin embargo, en los diferentes diagnósticos que pueden debutar con un PEP, la mayor carga de la heredabilidad viene de la mano de variantes comunes de efecto pequeño. Gracias a consorcios como el mencionado PGC, se han realizado GWAS de numerosos trastornos psiquiátricos. Concretamente, el GWAS de esquizofrenia más grande realizado hasta la fecha, llevado a cabo por el propio PGC, incluyó 76755 casos de esquizofrenia y 243649 controles. En su estudio se encontraron 342 SNP independientes localizados en 287 loci significativos. (57)

Gracias a este y otros GWAS se puede comprobar que los trastornos psiquiátricos son enfermedades enormemente poligénicas; de hecho, la esquizofrenia y el trastorno bipolar son dos de las enfermedades conocidas más poligénicas. (58)

Estas causas genéticas se entrelazan, al igual que en el resto de patologías, con otras ambientales: complicaciones obstétricas, traumas de la infancia y consumo de tóxicos entre otras, no siendo consecuencia de una sola. Estos factores ambientales se comparten entre las psicosis afectivas y no afectivas. (52)

Además, las psicosis afectivas y no afectivas también comparten variantes genéticas de riesgo, presentando una enorme pleiotropía. Por este motivo, el PGC creó un grupo de trabajo (*Cross-Disorder*) que se encargó de observar en qué zonas del genoma existía más pleiotropía entre los trastornos psiquiátricos, encontrando que los loci con más pleiotropía se hallaban en zonas relacionadas con el neurodesarrollo. (59)

Se han realizado ya numerosos estudios de PRS en los diferentes diagnósticos que pueden debutar con un PEP, tanto afectivos como del espectro de la esquizofrenia, que han ayudado a entender mejor estos trastornos. (60,61)

Algunos de los trabajos de PRS han aportado más evidencia a la existencia de un continuo dimensional en los trastornos psicóticos, tanto en el eje transdiagnóstico como en el eje de la gravedad.

En cuanto al eje transdiagnóstico, un buen ejemplo es el solapamiento genético observado en estudios de PRS entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar, principalmente con el trastorno bipolar tipo I (que cursa con episodios de manía). Sin embargo, el trastorno bipolar tipo II (alternan episodios de hipomanía y depresión) comparte más genética con la depresión. (62)

También se observó genética compartida en estudios de PRS a nivel de síntomas individuales. Un ejemplo es el riesgo autolítico. Se observó que, pacientes con diversas patologías psiquiátricas (esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión), tienen mayor riesgo de presentar un intento autolítico cuanto mayor sea su PRS de depresión. (63)

En cuanto al eje de la gravedad, los estudios de PRS encontraron que el PRS de esquizofrenia se asocia a síntomas subclínicos en la población general, a riesgo a debutar con un PEP en personas con estado mental de alto riesgo y a mayor gravedad de la esquizofrenia, medida tanto como número y duración de ingresos y como resistencia al tratamiento. (64–67)

Debido a que se espera que las PRS puedan tener una utilidad clínica futura en la predicción de fenotipos y evolución clínica y la importancia de la prevención secundaria en PEP, las PRS pueden ser un biomarcador esencial en este grupo heterogéneo de pacientes. Podrían ayudar, desde el inicio de la enfermedad, a predecir variables como el diagnóstico, evolución de los síntomas, funcionamiento de los tratamientos o comorbilidades psiquiátricas o físicas.

Sin embargo, pese a que ya existen estudios de PRS en PEP y revisiones sistemáticas de estudios de PRS en algunos de los diferentes diagnósticos que pueden debutar como un PEP, como son la esquizofrenia o los trastornos afectivos, aun no se ha publicado ninguna revisión sistemática sobre estudios de PRS en muestras de PEP.

### **3. Hipótesis y objetivos**

#### **3.1 Hipótesis**

- Las PRS serán biomarcadores útiles en el futuro para predecir fenotipos en PEP desde el inicio de la enfermedad, tales como diagnóstico, evolución de los síntomas, funcionamiento de los tratamientos o comorbilidades psiquiátricas o físicas.

#### **3.2 Objetivos**

- Realizar una revisión sistemática de trabajos que estudien PRS en PEP, centrados en buscar su utilidad como biomarcadores para predecir algún evento futuro tras el PEP, mediante el estudio de diferentes fenotipos que presenten una evolución a lo largo del seguimiento y su relación con PRS de distintos fenotipos.

## 4. Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed con el fin de hallar artículos que estudien PRS en pacientes con un PEP que sirvan para predecir algún evento futuro. Se seleccionaron estudios de asociación en PEP (comparación casos de PEP entre sí) entre cualquier PRS y cualquier fenotipo con una evolución a lo largo del seguimiento, es decir, que no estuviese presente en el momento inicial de reclutamiento del paciente. Se excluyeron estudios que solo analizasen casos frente a controles o casos con un PEP frente a casos de otro trastorno. También se excluyeron estudios en los que la variable fenotípica a estudio ya estuviera en el momento de reclutamiento del paciente con PEP.

Con la ayuda de palabras clave y operadores booleanos se construyó la siguiente búsqueda, empleando distintos sinónimos de “primer episodio psicótico”: ((first episode psychosis[Title/Abstract]) OR (first-episode psychosis[Title/Abstract]) OR (early schizophrenia[Title/Abstract]) OR (first episode schizophrenia[Title/Abstract]) OR (early psychosis[Title/Abstract])) AND ((polygenic[Title/Abstract]) OR (genetic risk[Title/Abstract])).

La búsqueda se realizó el día 10/02/2023 y no se aplicó filtro alguno de idioma ni de fecha de publicación.

Se leyeron títulos y resúmenes de todos los artículos. Tras este paso se leyeron los artículos que potencialmente cumplían los criterios de la búsqueda o eran dudosos. También se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados en búsqueda de artículos no detectados.

De los artículos seleccionados se revisó tanto el texto principal como los materiales suplementarios. La extracción de datos se realizó sobre un formulario preestablecido. Dicho formulario (tablas 1 y 2) contiene datos relacionados con la muestra descubrimiento, muestra diana, métodos estadísticos y resultados. Para esta revisión se consideran como estadísticamente significativos los datos con una  $P < 0,05$ .

Se contactó con los autores de correspondencia de los artículos en caso de que fuera necesaria información concerniente a los criterios de inclusión o exclusión de esta revisión sistemática y no disponible en el artículo original.

## 5. Resultados

La búsqueda en PubMed arrojó 63 resultados. Tras la primera revisión, se seleccionaron 6 artículos que encajaban con los criterios de selección. Estos artículos fueron leídos en su totalidad y, una vez comprobado que cumplían los criterios de inclusión, se añadieron al estudio. 57 artículos fueron desechados de la revisión inicial.

Además, se contactó con el autor de correspondencia de uno de los artículos (Vassos E *et al.*, 2017) (68) para comprobar que la variable fenotípica estudiada es posterior al momento de reclutamiento de los pacientes con PEP y por lo tanto cumplía este criterio de la revisión sistemática, ya que dicha información no estaba reportada en el artículo original.

Llevando a cabo una revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados se localizó un artículo potencialmente elegible (Jonas KG *et al.*, 2019) (69), que finalmente fue incluido en la revisión.

Ningún artículo de los revisados en su totalidad fue excluido. Finalmente, se contó con 7 artículos para realizar la revisión sistemática.

En la figura 1 se representa el diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión. En las tablas 1 y 2 se recopilan las características y resultados extraídos de los artículos seleccionados.

Todos los artículos incluidos en la revisión emplearon el método *clumping + threshold* para el cálculo de PRS. Además, este fue ajustado en la mayoría de ellos por ancestralidad, a excepción de Sengupta SM. *et al.*, 2017 (70). También se incluyeron otro tipo de parámetros de ajuste concretos en cada estudio, tales como edad, sexo y tratamiento antipsicótico entre otros.

En los 7 artículos se emplean muestras descubrimiento de esquizofrenia. En dos de ellos (Segura (a) y Segura (b)) (71,72), se emplean además PRS de otras patologías psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión), no psiquiátricas (diabetes mellitus tipo 2) y fenotipos continuos tanto analíticos (glucemia, insulinemia, triglicéridos, colesterol) como de otra índole (índice cintura-cadera, éxito educativo y rendimiento cognitivo). La muestra diana es, por definición de este trabajo, PEP en todos ellos. Zhang J-P *et al.* 2019 (73) limita el estudio a psicosis no afectivas, mientras que el resto de estudios incluyen PEP tanto de psicosis afectiva como no afectiva.

Los fenotipos estudiados en las muestras diana son muy diversos, y tratan desde el propio diagnóstico hasta eficacia de tratamiento, variables analíticas, escalas de sintomatología; en períodos de seguimiento que oscilan en un rango de 1 mes a 20 años. Para facilitar la comprensión, se expondrán a continuación ordenados según el fenotipo estudiado en las muestras diana.

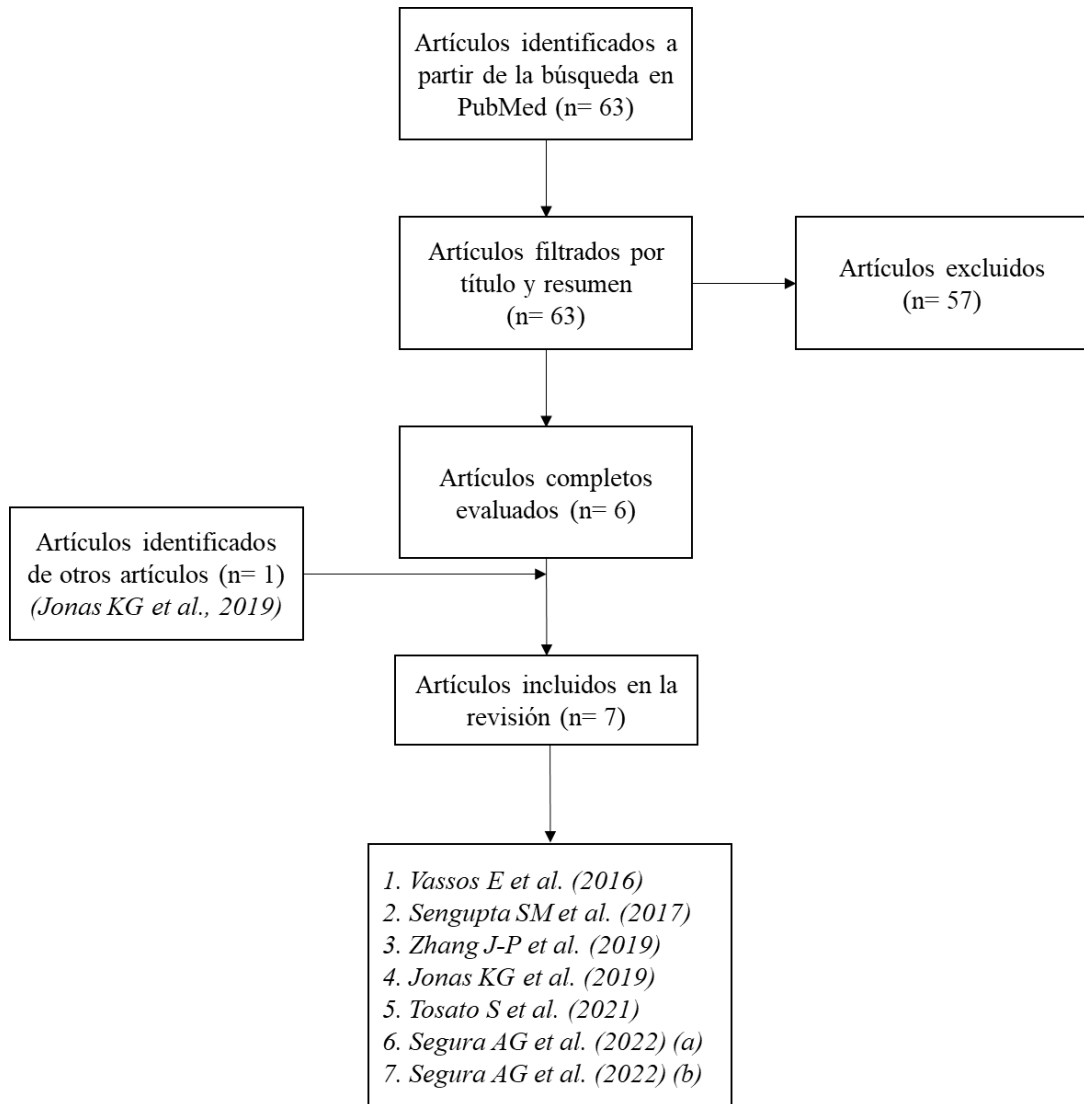


Figura 1: Relación de artículos incluidos en la revisión sistemática. n = número. Referencias de los artículos incluidos: (68-74)

Tabla 1: Resumen de las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor y año	Muestra descubrimiento /N/N SNP	Fenotipo muestra descubrimiento	Muestra diana/origen-ancestralidad/N/ %hombres-%mujeres/edad media	Fenotipo muestra diana	Tiempo hasta variable	MAF	INFO imputación	Umbral P estudiados	Método estadístico	Ajustado
Vassos E. et al., 2016	PGC-SCZ2 (tras eliminar muestra Wellcome Trust Case Control Consortium 2)/ 33461 casos/ 43785 controles/NR	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis afectiva y no afectiva) /varias (151 EUR y 177 AF) /NR	Diagnóstico esquizofrenia (EUR: 86; AF: NR) vs otras psicosis (EUR: 65; AF: NR)	NR	>10%	>0,9	5x10 <sup>-8</sup> 1x10 <sup>-5</sup> 1x10 <sup>-4</sup> 0,001; 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1	Regresión logística	Ancestralidad (10 CP)
Sengupta SM. et al., 2017	PGC-SCZ2/ 35476 casos/46839 controles/NR	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis afectiva y no afectiva) /varias (EUR (76,6%)) /215/NR	Sintomatología total Síntomas positivos Síntomas negativos Psicopatología general Funcionalidad global Depresión Ansiedad Funcionalidad social y ocupacional	1, 2, 6 y 24 meses. Aquí recogida en el punto 24 meses	NR	NR	5x10 <sup>-8</sup>	Correlación	NR
Zhang JP. et al., 2019	PGC-SCZ2/ 35476 casos/46839 controles/102636 SNP	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis no afectiva) /510 casos/EUR, AF, AS, mixta/65,5% hombres-34,5% mujeres/25,5 años	Eficacia tratamiento antipsicótico (cambio en la psicopatología tras tratamiento)	12 semanas	>2%	>0,8	0,01	Regresión lineal	Edad, sexo, ancestralidad (3 PC), síntomas basales.

Jonas KG. et al., 2019	PGC-SCZ2/ 35476 casos/ 46839 controles/102636 SNP	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis afectiva y no afectiva) /EUR, afroamericana, otras (83,6% EUR) /249 casos/57% hombres-43% mujeres/NR	Alucinaciones/delirios Desorganización Abulia Inexpresividad Depresión Gravedad Cognición Estabilidad psicosis afectiva/no afectiva	20 años	>1%	>0,8	5x10 <sup>-8</sup> 0,001; 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5.	Modelo de regresión spline multinivel	Ancestralidad (10 CP)
Tosato S. et al., 2021	PGC-SCZ2/ 35476 casos/ 46839 controles/NR	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis afectiva y no afectiva) /NR/88 casos/NR/NR	Curso de la enfermedad (remite vs no remite)	2 años	>10%	NR	NR	Regresión logística	Ancestralidad (10 CP)
Segura A. et al., 2022 (a)	PGC-SCZ3/69369 casos- 236642 controles/32537 SNP	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis afectiva y no afectiva) /118-179 casos/España-EUR/68,9% hombres- 30,7% mujeres/24,54 años.	Índice de masa corporal Glucemia Triglicéridos Colesterol total Colesterol HDL Colesterol LDL	6 meses	>10%	> 0,8	0,05	Modelo lineal de efectos mixtos	Edad, sexo, días a tratamiento antipsicótico previo, dosis de antipsicótico (equivalentes de clorpromazina), ancestralidad (10 CP)
	PRS <sub>BD</sub> /20352 casos-31358 controles/32860 SNP	Trastorno bipolar								
	PRS <sub>DEP</sub> /246363 casos- 561190 controles/4697 SNP	Depresión								
	PRS <sub>WHR</sub> /694649 casos/31219 SNP	Índice cintura-cadera								
	PRS <sub>DM</sub> /34840 casos- 114981 controles/20194 SNP	Diabetes mellitus tipo 2								
	PRS <sub>FG</sub> /140595 casos/25875 SNP	Glucemia en ayunas								
	PRS <sub>FI</sub> /98210 casos/25458 SNP	Insulinemia en ayunas								
	PRS <sub>TG</sub> /188577 casos/17140 SNP	Niveles de triglicéridos								

	PRSTC/188577 casos/16734 SNP	Colesterol total								
	PRSHDL /188577 casos/16598 SNP	Colesterol HDL								
	PRSLDL /188577 casos/16569 SNP	Colesterol LDL								
Segura A. et al., 2022 (b)	PGC-SCZ3/69369 casos-236642 controles/NR	Esquizofrenia	Primer episodio psicótico (psicosis afectiva y no afectiva) /NR/EUR/89 a 182 casos/69,5% hombres-30,5% mujeres/23,6 años	Sintomatología positiva Sintomatología negativa Sintomatología general Sintomatología total Autonomía Función ocupacional Función cognitiva Problemas financieros Relaciones interpersonales Tiempo de ocio Funcionalidad total	12 meses	>10%	> 0,8	10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-4</sup> , 0,001; 0,01; 0,1; 0,5; 1	Modelo lineal de efectos mixtos	Edad, sexo, días con tratamiento antipsicótico previo, dosis de antipsicótico (equivalentes de clorpromacina) y ancestralidad (10 CP)
	PRSHDL/41917 casos-371549 controles/NR	Trastorno bipolar								
	PRSDep/246363 casos-561190 controles/NR	Depresión								
	PRSEa/1131881 casos/NR	Éxito educativo								
	PRSCp/257841 casos/NR	Rendimiento cognitivo			24 meses					

N = tamaño muestral; N SNP = número de SNP; PGC-SCZ(número) = diferentes versiones del GWAS de esquizofrenia del *Psychiatric Genomics Consortium*; NR = no reportado; SZ = esquizofrenia; BD = trastorno bipolar; DEP = depresión; WHR = índice cintura-cadera; DM = diabetes mellitus tipo 2; FG = glucemia en ayunas; FI = insulinemia en ayunas; TG = triglicéridos; TC = colesterol total; HDL = colesterol HDL; LDL = colesterol LDL; EA = éxito educativo; CP = rendimiento cognitivo; EUR = europea; AF = africana; AS = asiática; MAF = frecuencia del alelo menor; INFO = imputación; CP = componentes principales.

Tabla 2: Resumen de los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor y año	Muestra descubrimiento	Fenotipo muestra diana	Medida de efecto (OR/Beta/HR)	Intervalo confianza del 95 %	P	Pseudo R2 de Nagelkerke	Umbral P más significativo (P, OR, IC)
Vassos E. et al., 2016	PRS <sub>Sz</sub>	Diagnóstico esquizofrenia vs otras psicosis	NR	NR	EUR: <b>0,002</b> AF: <b>0,002</b>	EUR: 9,2% AF: 7,5%	EUR: 0,1 AF: 1x10 <sup>-4</sup>
Sengupta SM. et al., 2017	PRS <sub>Sz</sub>	Sintomatología total	Coeff. = -0,04	NR	0,70	NR	Solo estudiado umbral P 5x10 <sup>-8</sup>
		Síntomas positivos	Coeff. = -0,13	NR	0,10	NR	Ídem
		Síntomas negativos	Coeff. = 0,03	NR	0,74	NR	Ídem
		Psicopatología general	Coeff. = -0,03	NR	0,72	NR	Ídem
		Funcionalidad global	Coeff. = 0,09	NR	0,26	NR	Ídem
		Depresión	Coeff. = -0,21	NR	<b>0,01</b>	NR	Ídem
		Ansiedad	Coeff. = -0,04	NR	0,67	NR	Ídem
Funcionalidad social y ocupacional	Coeff. = 0,10	NR	0,28	NR	Ídem		
Zhang JP. et al., 2019	PRS <sub>Sz</sub>	Eficacia tratamiento antipsicótico	r = 0,18	NR	<b>0,002</b>	3,24 %	Solo metaanálisis, umbral P 0,01
Jonas KG. et al., 2019	PRS <sub>Sz</sub>	Alucinaciones/delirios	B = 0,04	[-0.12, 0.20]	0,64	<1%	Solo reportado umbral P 0,01
		Desorganización	B = 0,09	[-0.08, 0.26]	0,32	1%	Ídem
		Abulia	B = 0,21	[0.04, 0.39]	<b>0,02</b>	4%	Ídem
		Inexpresividad	B = 0,14	[-0.04, 0.33]	0,13	2%	Ídem
		Depresión	B = 0,12	[-0.04, 0.28]	0,13	1%	Ídem
		Gravedad	B = -0,28	[-0.47, -0.10]	<b>&lt;0,01</b>	8%	Ídem
		Cognición	B = -0,35	[-0.13, -0.55]	<b>&lt;0,01</b>	12%	Ídem
Estabilidad psicosis afectiva/no afectiva	d = 0,27 (siempre psicosis no afectiva vs siempre psicosis afectiva) d = 0,45 (cambio a psicosis no afectiva vs siempre psicosis afectiva)	NR	<b>&lt; 0,05</b> (siempre psicosis no afectiva vs siempre psicosis afectiva) <b>&lt; 0,05</b> (cambio a psicosis no afectiva vs siempre psicosis afectiva)	NR	Ídem		

Tosato S. et al., 2021	PRS <sub>SZ</sub>	Curso de la enfermedad (remite vs no remite)	OR = 1,28 (al umbral P 0,1)	NR	0,56	NR	Solo reportado umbral P 0,1
Segura A. et al 2022 (a)	PRS <sub>SZ</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,110$	NR	FDR: 0,836	NR	NR
		Glucemia	$\beta = -1,881$	NR	FDR: 0,161	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = 4,267$	NR	FDR: 0,558	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -4,306$	NR	FDR: 0,433	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = 1,743$	NR	FDR: 0,367	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -4,512$	NR	FDR: 0,354	NR	NR
	PRS <sub>BD</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,402$	NR	FDR: 0,468	NR	NR
		Glucemia	$\beta = -2,069$	NR	FDR: 0,148	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = 1,789$	NR	FDR: 0,805	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -3,127$	NR	FDR: 0,654	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = -2,277$	NR	FDR: 0,264	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -2,361$	NR	FDR: 0,745	NR	NR
	PRS <sub>DEP</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,163$	NR	FDR: 0,783	NR	NR
		Glucemia	$\beta = -0,218$	NR	FDR: 0,854	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = -1,144$	NR	FDR: 0,850	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -12,703$	NR	FDR: <b>0,006</b>	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = -2,974$	NR	FDR: 0,157	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -8,264$	NR	FDR: 0,111	NR	NR
	PRS <sub>WHR</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,024$	NR	FDR: 0,943	NR	NR
		Glucemia	$\beta = 0,535$	NR	FDR: 0,762	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = 2,633$	NR	FDR: 0,754	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = 1,644$	NR	FDR: 0,802	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = -2,139$	NR	FDR: 0,253	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = 0,253$	NR	FDR: 0,954	NR	NR
	PRS <sub>DM</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,384$	NR	FDR: 0,479	NR	NR
		Glucemia	$\beta = -0,402$	NR	FDR: 0,800	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = -6,612$	NR	FDR: 0,362	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -2,058$	NR	FDR: 0,742	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = 1,369$	NR	FDR: 0,502	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -4,456$	NR	FDR: 0,394	NR	NR
PRS <sub>FG</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = -0,595$	NR	FDR: 0,202	NR	NR	
	Glucemia	$\beta = -1,605$	NR	FDR: 0,232	NR	NR	
	Triglicéridos	$\beta = -1,822$	NR	FDR: 0,799	NR	NR	
	Colesterol total	$\beta = -7,153$	NR	FDR: 0,168	NR	NR	
	Colesterol HDL	$\beta = -0,973$	NR	FDR: 0,653	NR	NR	
	Colesterol LDL	$\beta = -6,749$	NR	FDR: 0,172	NR	NR	
PRS <sub>FI</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,223$	NR	FDR: 0,733	NR	NR	
	Glucemia	$\beta = -1,379$	NR	FDR: 0,378	NR	NR	

		Triglicéridos	$\beta = -1,231$	NR	FDR: 0,861	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -5,192$	NR	FDR: 0,364	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = 0,819$	NR	FDR: 0,755	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -4,194$	NR	FDR: 0,444	NR	NR
	PRS <sub>TG</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,221$	NR	FDR: 0,741	NR	NR
		Glucemia	$\beta = 0,146$	NR	FDR: 0,906	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = -9,500$	NR	FDR: 0,155	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -1,098$	NR	FDR: 0,843	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = -1,541$	NR	FDR: 0,449	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = 3,174$	NR	FDR: 0,571	NR	NR
		PRS <sub>TC</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,544$	NR	FDR: 0,262	NR
	Glucemia		$\beta = 1,992$	NR	FDR: 0,174	NR	NR
	Triglicéridos		$\beta = 8,066$	NR	FDR: 0,223	NR	NR
	Colesterol total		$\beta = -11,675$	NR	FDR: <b>0,012</b>	NR	NR
	Colesterol HDL		$\beta = -3,077$	NR	FDR: 0,111	NR	NR
	Colesterol LDL		$\beta = -12,663$	NR	FDR: <b>0,001</b>	NR	NR
	PRS <sub>HDL</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,756$	NR	FDR: 0,146	NR	NR
		Glucemia	$\beta = 1,602$	NR	FDR: 0,245	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = 3,068$	NR	FDR: 0,753	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -2,056$	NR	FDR: 0,753	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = -3,918$	NR	FDR: <b>0,023</b>	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -1,042$	NR	FDR: 0,847	NR	NR
	PRS <sub>LDL</sub>	Índice de masa corporal	$\beta = 0,672$	NR	FDR: 0,179	NR	NR
		Glucemia	$\beta = -0,394$	NR	FDR: 0,812	NR	NR
		Triglicéridos	$\beta = 4,281$	NR	FDR: 0,552	NR	NR
		Colesterol total	$\beta = -14,084$	NR	FDR: <b>0,001</b>	NR	NR
		Colesterol HDL	$\beta = -2,227$	NR	FDR: <b>0,221</b>	NR	NR
		Colesterol LDL	$\beta = -15,512$	NR	FDR: <b>5,82 x10<sup>-5</sup></b>	NR	NR
Segura A. et al 2022 (b)	PRS <sub>SZ</sub>	Sintomatología positiva	NR	NR	0,065	NR	10 <sup>-8</sup>
		Sintomatología negativa	NR	NR	0,546	NR	0,1
		Sintomatología general	NR	NR	0,132	NR	10 <sup>-8</sup>
		Sintomatología total	NR	NR	0,145	NR	10 <sup>-8</sup>
		Autonomía	NR	NR	0,069	NR	10 <sup>-8</sup>
		Función ocupacional	NR	NR	0,077	NR	10 <sup>-8</sup>
		Función cognitiva	NR	NR	0,102	NR	10 <sup>-8</sup>
		Problemas financieros	NR	NR	0,181	NR	10 <sup>-4</sup>
		Relaciones interpersonales	NR	NR	0,214	NR	10 <sup>-8</sup>
		Tiempo de ocio	NR	NR	<b>0,001</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
		Funcionalidad total	NR	NR	<b>0,026</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
		Atención	NR	NR	0,217	NR	1
		Memoria de trabajo	NR	NR	0,096	NR	0,01

		Memoria verbal	NR	NR	0,148	NR	1
		Función ejecutiva	NR	NR	<b>0,011</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
		Puntuación cognitiva compuesta	NR	NR	0,282	NR	0,5
	PRS <sub>BD</sub>	Sintomatología positiva	NR	NR	0,097	NR	10 <sup>-6</sup>
		Sintomatología negativa	NR	NR	0,124	NR	1
		Sintomatología general	NR	NR	0,081	NR	10 <sup>-6</sup>
		Sintomatología total	NR	NR	0,088	NR	10 <sup>-4</sup>
		Autonomía	NR	NR	0,052	NR	10 <sup>-6</sup>
		Función ocupacional	NR	NR	0,277	NR	10 <sup>-8</sup>
		Función cognitiva	NR	NR	<b>0,026</b>	NR	10 <sup>-4</sup>
		Problemas financieros	NR	NR	0,158	NR	10 <sup>-4</sup>
		Relaciones interpersonales	NR	NR	<b>0,044</b>	NR	10 <sup>-4</sup>
		Tiempo de ocio	NR	NR	0,059	NR	0,5
		Funcionalidad total	NR	NR	0,122	NR	10 <sup>-6</sup>
		Atención	$\beta = 1,790$	NR	0,270	NR	0,05
		Memoria de trabajo	NR	NR	0,392	NR	0,1
		Memoria verbal	NR	NR	0,054	NR	0,001
		Función ejecutiva	NR	NR	<b>0,022</b>	NR	10 <sup>-6</sup>
		Puntuación cognitiva compuesta	NR	NR	0,096	NR	0,01
	PRS <sub>DEP</sub>	Sintomatología positiva	NR	NR	0,331	NR	0,001
		Sintomatología negativa	NR	NR	0,051	NR	1
		Sintomatología general	NR	NR	0,641	NR	0,01
		Sintomatología total	NR	NR	0,380	NR	1
		Autonomía	NR	NR	0,432	NR	0,1
		Función ocupacional	NR	NR	0,144	NR	10 <sup>-6</sup>
		Función cognitiva	NR	NR	0,202	NR	0,01
		Problemas financieros	NR	NR	0,203	NR	0,01
		Relaciones interpersonales	NR	NR	0,168	NR	0,1
		Tiempo de ocio	NR	NR	0,092	NR	10 <sup>-6</sup>
		Funcionalidad total	NR	NR	0,414	NR	0,1
		Atención	NR	NR	0,069	NR	0,5
		Memoria de trabajo	NR	NR	0,052	NR	0,001
		Memoria verbal	NR	NR	<b>0,005</b>	NR	0,5
		Función ejecutiva	$\beta = 35,197$	NR	FDR: <b>1,08x10<sup>-4</sup></b>	NR	0,05
		Puntuación cognitiva compuesta	$\beta = 40,301$	NR	FDR: <b>0,001</b>	NR	0,05
	PRS <sub>EA</sub>	Sintomatología positiva	$\beta = 2,231$	NR	FDR: <b>0,019</b>	NR	0,05
		Sintomatología negativa	NR	NR	<b>0,007</b>	NR	0,1
		Sintomatología general	$\beta = 3,512$	NR	0,061	NR	0,05

		Sintomatología total	NR	NR	<b>0,021</b>	NR	0,1
		Autonomía	NR	NR	<b>0,004</b>	NR	0,1
		Función ocupacional	NR	NR	0,146	NR	10 <sup>-8</sup>
		Función cognitiva	$\beta = 1,526$	NR	<b>0,006</b>	NR	0,05
		Problemas financieros	NR	NR	<b>0,013</b>	NR	0,1
		Relaciones interpersonales	NR	NR	<b>0,046</b>	NR	0,01
		Tiempo de ocio	NR	NR	0,116	NR	0,1
		Funcionalidad total	NR	NR	<b>0,024</b>	NR	1
		Atención	NR	NR	<b>0,006</b>	NR	0,5
		Memoria de trabajo	NR	NR	<b>0,000</b>	NR	0,001
		Memoria verbal	NR	NR	<b>0,017</b>	NR	0,001
		Función ejecutiva	NR	NR	0,238	NR	10 <sup>-4</sup>
		Puntuación cognitiva compuesta	NR	NR	<b>0,004</b>	NR	0,001
	PRSCP	Sintomatología positiva	NR	NR	<b>0,020</b>	NR	0,001
	PRSCP	Sintomatología negativa	NR	NR	0,071	NR	10 <sup>-4</sup>
	PRSCP	Sintomatología general	NR	NR	<b>0,032</b>	NR	0,001
	PRSCP	Sintomatología total	NR	NR	<b>0,025</b>	NR	0,001
	PRSCP	Autonomía	NR	NR	<b>0,016</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
	PRSCP	Función ocupacional	NR	NR	0,056	NR	10 <sup>-4</sup>
	PRSCP	Función cognitiva	$\beta = 0,895$	NR	FDR: 0,092	NR	0,05
	PRSCP	Problemas financieros	NR	NR	<b>0,022</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
	PRSCP	Relaciones interpersonales	NR	NR	0,092	NR	10 <sup>-8</sup>
	PRSCP	Tiempo de ocio	NR	NR	<b>0,005</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
	PRSCP	Funcionalidad total	NR	NR	<b>0,023</b>	NR	10 <sup>-8</sup>
	PRSCP	Atención	NR	NR	<b>0,033</b>	NR	1
	PRSCP	Memoria de trabajo	NR	NR	<b>0,01</b>	NR	0,01
	PRSCP	Memoria verbal	$\beta = -9,492$	NR	FDR: 0,321	NR	0,05
	PRSCP	Función ejecutiva	NR	NR	0,161	NR	10 <sup>-4</sup>
	PRSCP	Puntuación cognitiva compuesta	NR	NR	0,106	NR	0,01

Se reflejan los datos (P, IC, Medidas de efecto...) al umbral de P más significativo. En negrita se resaltan los datos estadísticamente significativos,  $P < 0,05$ .

SZ = esquizofrenia; BD = trastorno bipolar; DEP = depresión; WHR = índice cintura-cadera; DM = diabetes mellitus tipo 2; FG = glucemia en ayunas; FI = insulinemia en ayunas; TG = triglicéridos; TC = colesterol total; HDL = colesterol HDL; LDL = colesterol LDL; EA = éxito educativo; CP = rendimiento cognitivo; NR = no reportado; EUR = europea; AF = africana; OR = odds ratio; Coeff. = Pearson Correlation Coefficient; r = coeficiente de relación; d = d de Cohen;  $\beta$  = beta; IC = intervalo de confianza; FDR = tasa de descubrimientos falsos.

## 5.1 Fenotipos estudiados en muestra diana psiquiátricos/psicopatológicos

### 5.1.1 Diagnóstico y cambio diagnóstico

Para establecer los diagnósticos se emplearon distintas escalas: *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN), *Operational Criteria Checklist* (OPCRIT), *Present State Examination* (PSE); junto a las opiniones de expertos y las clasificaciones incluidas en la DSM-IV y CIE-10 (en Vassos E *et al.*, 2016). (68)

En Jonas KG *et al.*, 2019 se empleó el consenso de expertos y la Entrevista Semiestructurada para los Trastornos de la DSM-IV (SCID). (69)

En uno de los estudios (Vassos E *et al.*, 2016) (68) se observó que individuos europeos diagnosticados de esquizofrenia tras un PEP, tenían una PRS<sub>SZ</sub> de esquizofrenia (PRS<sub>SZ</sub>) superior frente a aquellos que fueron diagnosticados de otras psicosis (pseudo R<sup>2</sup> de Nagelkerke = 9,2%; P = 0,002; umbral más significativo P < 0,1).

En la muestra incluida con ancestralidad africana también se encontró asociación significativa, a un umbral más estricto, es decir, incluyendo menos SNP (R<sup>2</sup> = 7,5%; P = 0,002; umbral de P más significativo < 10<sup>-4</sup>).

Respecto a los cambios diagnósticos, en el estudio de Jonas KG *et al.* (69), los pacientes incluidos en psicosis no afectivas tienen PRS<sub>SZ</sub> más altas tanto al inicio como al final del seguimiento (d = 0,27; P < 0,05).

La PRS<sub>SZ</sub> fue capaz de predecir aquellos que cambiarían su diagnóstico de psicosis afectiva a no afectiva, llegando a un 68% de precisión (sensibilidad 16%, especificidad 92%). Los que sufrieron este cambio a psicosis no afectiva tienen una PRS<sub>SZ</sub> mayor que los que mantuvieron el diagnóstico de psicosis afectiva (d = 0,45; P < 0,05), e indistinguible de los pacientes de psicosis no afectiva que permanecieron sin cambio. (d = 0,14; P = 0,55). (69)

En resumen, la PRS<sub>SZ</sub> se asoció al diagnóstico de psicosis no afectivas, concretamente esquizofrenia, frente a otras psicosis afectivas.

### 5.1.2 Perfil de síntomas

Según los resultados obtenidos en Sengupta SM *et al.* (70), no se observa relación entre la PRS<sub>SZ</sub> y síntomas específicos en ningún período durante los 2 años de seguimiento, excepto una relación con la depresión, medida con la escala de Calgary, con una P = 0,01.

A nivel basal sí se relaciona la PRS<sub>SZ</sub> con la psicopatología general y negativa incluidas en la PANSS (escala del síndrome positivo y negativo) y con la ansiedad en HARS (escala de ansiedad de Hamilton), pero no con la sintomatología positiva en concreto; esta relación deja de ser significativa tras el seguimiento de 2 años.

En el estudio de Jonas KG *et al.* (69), tampoco se encontró asociación entre la PRS<sub>SZ</sub> y el curso de los delirios/alucinaciones, desorganización, inexpresividad ni depresión. Para su

evaluación se emplearon las escalas de síntomas positivos y negativos (SAPS y SANS respectivamente).

La PRS<sub>SZ</sub> sí que se asoció de forma estadísticamente significativa con la abulia ( $R^2 = 4\%$ ,  $\beta = 0,21$ ; intervalo de confianza al 95% (IC) = [0,04–0,39];  $P = 0,02$  al umbral de  $P < 0,01$ ). No predijo cambios en los síntomas, pero sí diferencias estables a lo largo de los 20 años de evolución.

### 5.1.3 Evolución pronóstica y respuesta al tratamiento

Los datos encontrados por Zhang J-P *et al.*, indican que la PRS<sub>SZ</sub> se relaciona con la eficacia del tratamiento antipsicótico ( $r = 0,18$ ;  $R^2 = 3,24\%$ ;  $P = 0,002$  al umbral  $P < 0,01$ ). (73)

Esta respuesta se describió como un descenso del 50% en la puntuación de PANSS y BPRS (escala breve de evaluación psiquiátrica). Para definir la PRS como alta o baja, se dividió según la mediana.

Pacientes con baja PRS<sub>SZ</sub> fueron mejores respondedores al tratamiento que aquellos con PRS<sub>SZ</sub> alta (60,9% versus 52,1%; *odds ratio* (OR) 1,91 en europeos,  $P < 0,01$ ). (73)

Respecto al pronóstico, Jonas KG *et al.*, encontró que la PRS<sub>SZ</sub> se relacionó con enfermedad más grave ( $R^2 = 8\%$ ;  $\beta = -0,28$ ; IC = [ -0,47 a -0,10],  $P < 0,01$  en el umbral  $P < 0,01$ ) y peor cognición latente al final del seguimiento ( $R^2 = 12\%$ ;  $\beta = -0,35$ ; IC -0,13 a -0,55;  $P < 0,01$  en el umbral  $P < 0,01$ ). (69)

Para medir la gravedad empleó la escala de evaluación del funcionamiento global (GAF) y para la cognición la escala de memoria de Wechsler (WMS-R), la escala de Wechsler de inteligencia para adultos (WAIS-III), *Trail Making Test* (TMT), *Wide Range Achievement Test* (WRAT-3) y la prueba de colores y palabras (*Stroop test*).

Por su parte, Tosato S. *et al.* no encontró asociación entre la PRS de esquizofrenia y el curso de la enfermedad medida de forma dicotómica (remite versus no remite) (OR = 1,28;  $P = 0,56$ ; umbral  $P < 0,1$ ), empleando las escalas PANSS Y GAF para caracterizar el fenotipo. (74)

El estudio de Segura y colaboradores (b) (72), encuentra relación entre la PRS<sub>SZ</sub> y una menor participación en actividades de ocio ( $P = 0,001$ ; umbral  $P < 10^{-8}$ ), menor funcionalidad total al final del período de seguimiento ( $P = 0,026$ ; umbral  $P < 10^{-8}$ ) y peor función ejecutiva ( $P = 0,011$ ; umbral  $P < 10^{-8}$ ).

Además, este estudio trata otros tipos de PRS. La PRS de éxito educativo (PRS<sub>EA</sub>) resultó ser la más destacable, ya que se encontraron relaciones significativas con mejor pronóstico de la enfermedad, en relación con menos síntomas positivos ( $\beta = 2,231$ ; FDR: 0,019; umbral  $P < 0,05$ ), negativos ( $P = 0,007$ ; umbral  $P < 0,1$ ) y totales ( $P = 0,021$ ; umbral  $P < 0,1$ ); mayor autonomía ( $P = 0,004$ ; umbral  $P < 0,1$ ), cognición ( $\beta = 1,526$ ;  $P = 0,006$  umbral de  $P < 0,05$ ) y mejor memoria de trabajo ( $P = 0,000$ ; umbral  $P < 0,001$ ) y verbal ( $P = 0,017$ ; umbral  $P < 0,001$ ).

Se encontró además una tendencia de asociación con los problemas financieros ( $P = 0,013$ ; umbral  $P < 0,1$ ) y las relaciones interpersonales ( $P = 0,046$ ; umbral  $P < 0,01$ ).

La PRS de rendimiento cognitivo (PRS<sub>CP</sub>) también se asoció a diferentes fenotipos de forma significativa, tales como menor progresión de la sintomatología positiva ( $P = 0,020$ ; umbral  $P < 0,001$ ), general ( $P = 0,032$ ; umbral  $P < 0,001$ ) y total ( $P = 0,025$ ; umbral  $P < 0,001$ ); autonomía ( $P = 0,016$ ; umbral  $P < 10^{-8}$ ), funcionalidad total ( $P = 0,023$ ; umbral  $P < 10^{-8}$ ) y una mayor memoria de trabajo ( $P = 0,01$ ; umbral  $P < 0,01$ ), entre otros.

La PRS de depresión (PRS<sub>DEP</sub>) se asoció con una peor función ejecutiva ( $\beta = 35,197$ ; FDR:  $1,08 \times 10^{-4}$ ; umbral  $P < 0,05$ ) y con una peor puntuación total en las pruebas cognitivas ( $\beta = 40,301$ ; FDR:  $0,001$ ; umbral  $P < 0,05$ ). Por último, la PRS de trastorno bipolar se asoció con la función cognitiva ( $P = 0,026$ ; umbral  $P < 10^{-4}$ ), las relaciones interpersonales ( $P = 0,044$ ; umbral  $P < 10^{-4}$ ) y la función ejecutiva ( $P = 0,022$ ; umbral  $P < 10^{-6}$ ).

Para describir todos estos fenotipos, se emplearon las escalas PANSS, *Functioning Assessment Short Test* (FAST), Escala de Ajuste Premórbido (PAS), *Continuous Performance Test-II* (CPT-II), *Verbal Learning Test* de la Universidad Complutense (TAVEC), WAIS-III y *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). (72)

## 5.2 Fenotipos estudiados en muestra diana no psiquiátricos

### 5.2.1 Analíticos

El único estudio incluido en este apartado es el de Segura AG. *et al.* 2022 (a) (71). Para caracterizar los fenotipos se emplearon medidas de talla y peso y determinaciones analíticas de glucosa, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

A nivel basal no se encontró ninguna asociación significativa entre PRS y fenotipos, sin embargo, a los 6 meses de seguimiento sí se encontraron asociaciones.

No se encontró asociación entre PRS psicopatológicas y progresión metabólica, a excepción de la PRS<sub>DEP</sub> ( $\beta = -12,703$ ; FDR:  $0,006$ ).

Las PRS relacionadas con colesterol resultaron en unas mayores cifras séricas de colesterol tras el seguimiento (FDR  $< 0,023$ ). PRS<sub>TC</sub> (colesterol total,  $\beta = -11,675$ ; FDR:  $0,012$ ) y PRS<sub>LDL</sub> ( $\beta = -14,084$ ; FDR:  $0,001$ ) se asociaron significativamente con los niveles séricos de colesterol total.

La PRS<sub>HDL</sub> se asoció con el colesterol HDL ( $\beta = -3,918$ ; FDR:  $0,023$ ) significativamente. La PRS<sub>TC</sub> y la PRS<sub>LDL</sub> se asociaron significativamente con los niveles de colesterol LDL ( $\beta = -12,663$ ; FDR:  $0,001$  y  $\beta = -15,512$ ; FDR:  $5,82 \times 10^{-5}$ ).

## 6. Discusión

A lo largo de este trabajo se ha destacado la importancia del PEP y la repercusión de las medidas que se tomen para abordarlo, por tratarse de un punto de inflexión en la vida del paciente. Aquí radica la importancia de esta revisión sistemática, ya que es la primera centrada en la utilidad de las PRS para predecir la evolución de un primer episodio psicótico.

Con el transcurso del estudio de la PRS, esta se presenta como una alternativa, una forma de acercar la genética a los métodos predictivos que ya posee la práctica actual, basados en distintas variables clínicas. Esta herramienta, sumada a las tendencias actuales de tratamiento, que transitan por la individualización y estudio exhaustivo de las características de cada paciente, podría ser de una inestimable ayuda.

A lo largo de esta revisión se han encontrado trabajos que, en su totalidad o en parte, tratan de forma concreta la relación entre la PRS y el PEP, aportando datos que permiten sacar unas conclusiones sobre hasta qué punto la PRS podría llegar a ser un buen biomarcador predictor de fenotipos.

Si el interés reside en predecir el transcurso de la enfermedad a lo largo del tiempo, es necesario marcar una serie de puntos que definan esta evolución que, en este trabajo, y centrada en las características de los PEP, serán: inclusión en una categoría diagnóstica, perfil de síntomas, evolución pronóstica y respuesta a tratamiento y salud física.

### 6.1 Inclusión en una categoría diagnóstica

La evidencia encontrada en los dos estudios que tratan este apartado apoya que la PRS de esquizofrenia se asocia de forma significativa con la psicosis no afectiva frente a la afectiva (69). Más concretamente, aquellos individuos que adquieren el diagnóstico de esquizofrenia tienen una PRS de esquizofrenia superior a los de otras psicosis. (68)

La inestabilidad diagnóstica tras un PEP se cifra en hasta un 50% (15,16); la posibilidad de desarrollar una herramienta que ayude a orientar y evitar la iatrogenia de los cambios diagnósticos sería de una ayuda muy valiosa. Sobre todo, teniendo en cuenta las enormes implicaciones médicas, sociales, laborales y evolutivas que implica el diagnóstico de esquizofrenia. (8,10,11)

Poder intuir lo antes posible la dirección que va a seguir un PEP supone una ganancia de tiempo inestimable para poner en marcha todos los mecanismos al alcance de la clínica actual para mejorar el pronóstico de los pacientes.

## 6.2 Perfil de síntomas

Aunque los síntomas paradigma de la psicosis son los denominados positivos, la evidencia no avala que exista relación estadísticamente significativa entre estos y la PRS de esquizofrenia a lo largo del seguimiento, medida en tres de los artículos incluidos en esta revisión. (69,70,72)

Aunque esta asociación debe ser estudiada más a fondo, los datos parecen indicar que, de existir una relación entre la PRS<sub>SZ</sub> y el perfil sintomático, esta es más acusada con los síntomas negativos. (69,72)

Esta sintomatología es de suma importancia, ya que tiene un papel nuclear en la evolución de la esquizofrenia por llegar a resultar incapacitante y difícil de controlar. No en vano, los síntomas negativos son grandes responsables de la disminución marcada de la calidad de vida de las personas con diagnóstico de esquizofrenia. (9)

Además, este perfil sintomático es el más difícil de tratar, ya que son los que peor responden al tratamiento antipsicótico. (23)

Actualmente se continúa trabajando en desarrollar estrategias que controlen mejor este tipo de síntomas, trabajo al cual se podría sumar el estudio de esta relación, que ayudaría a poner atención en aquellos pacientes que pudieran tener un mayor riesgo de desarrollar esta sintomatología, trabajando en un tratamiento dirigido e individualizado desde el mismo momento de aparición del PEP.

Al fin y al cabo, los recursos asistenciales son finitos y deben distribuirse siguiendo el principio bioético de justicia, de forma que determinar qué pacientes se beneficiarían en mayor medida de un seguimiento más pormenorizado redundaría en una mayor eficiencia del sistema.

Otro tipo de PRS, como las cognitivas estudiadas en Segura AG. *et al.* (b) (72), sí parecen asociarse de forma inversa con la sintomatología positiva y total, aunque al aparecer solo en uno de los artículos no se puede establecer una comparación más elaborada.

## 6.3 Evolución pronóstica y respuesta a tratamiento

El tratamiento precoz del PEP es una de las estrategias más predominantes en la actualidad (27). Alrededor de un tercio de los pacientes a tratamiento antipsicótico con esquizofrenia se muestran resistentes al tratamiento. (25)

Por este motivo, sería muy interesante encontrar en la PRS un método de predicción que pudiese ayudar a distinguir aquellos pacientes con mayor riesgo de no responder al tratamiento. De esta forma, la individualización del tratamiento y la prevención de recaídas repercutirían directamente en un mejor pronóstico global del paciente. (34)

La PRS de esquizofrenia parece relacionarse, según lo encontrado en un artículo de esta revisión, inversamente con la respuesta al tratamiento. A menor PRS, mejor respuesta tras tratamiento antipsicótico. (73)

Respecto al pronóstico, los datos recogidos indican que la PRS de esquizofrenia se asocia con enfermedad más grave (69) y peor evolución, tanto cognitiva como funcional y social. (69,72)

Sengupta SM *et al.*, también encontró relación con la cognición latente al final del período y la PRS<sub>SZ</sub>, pero no con el cambio en esta a través del tiempo. (70)

En el estudio de Tosato y colaboradores, en cambio, ninguna asociación fue encontrada entre la PRS y el curso de la enfermedad medida como remisión. (74)

Existen indicios, por tanto, de que pacientes con mayores PRS de esquizofrenia se podrían beneficiar de la instauración de intervenciones tempranas y preventivas, aunque los datos no son estables comparando los cuatro estudios en los que se trata.

Respecto a las PRS cognitivas estudiadas por Segura y colaboradores (b) (72), sí parece observarse una relación con mejor evolución clínica, aunque esta no es estable en el seguimiento y tras realizar los ajustes. Sin embargo, esta tendencia, parece encajar con los estudios que refieren que un mejor ajuste premórbido y una mayor reserva cognitiva previa influyen en un mejor pronóstico. (32,75)

#### 6.4 Salud física

El único estudio recogido en esta revisión que trata este tema (71) se centra mayormente en el síndrome metabólico y en su posible relación con los efectos secundarios de los antipsicóticos.

En él no se encontró relación de las PRS psicopatológicas con los cambios metabólicos, a excepción de la PRS de depresión. Esta relación sí se observó, y es estadísticamente significativa, entre las PRS relacionadas con el colesterol y los niveles séricos de los distintos tipos de este (colesterol total, HDL y LDL).

Teniendo en cuenta estos datos, parece que los cambios metabólicos en pacientes con PEP se encuentran más relacionados con factores genéticos que tienen que ver con el metabolismo y no con los factores psiquiátricos. De esto se deduce que las PRS metabólicas podrían ser un buen marcador predictor de síndrome metabólico.

El síndrome metabólico es de suma importancia en los pacientes con trastornos psicóticos, ya que su frecuencia entre estos es mayor que en la población general (76). Al inicio del trabajo se resaltaba que los pacientes con esquizofrenia poseen una esperanza de vida reducida respecto al resto de la población (10) y una las causas se debe a que poseen unos índices de mortalidad cardiovascular más elevados que la media poblacional (77); esto puede estar en relación tanto con los efectos secundarios de los antipsicóticos como con un estilo de vida menos saludable.

De este modo, a la hora de establecer actividades preventivas, la PRS podría tener un papel importante, ya que la intervención sobre el estilo de vida ha demostrado disminuir la incidencia de síndrome metabólico en la población con trastornos psicóticos. (78)

## 6.5 Limitaciones

La principal limitación de este trabajo reside en la escasa muestra disponible para llevarlo a cabo. A pesar de haberse realizado estudios con PRS en diferentes trastornos que pueden presentarse como un PEP, de momento son pocos los que se han realizado concretamente en pacientes con PEP y que evalúen fenotipos que evolucionen con el tiempo.

Otra de las limitaciones surge de los propios GWAS. La mayoría de ellos disponen de muestras con ancestralidad eminentemente europea, lo que hace que su reproductibilidad en otras poblaciones sea limitada. Los SNP en LD difieren según la ancestralidad; también la frecuencia de los alelos y el tamaño del efecto de las variantes (79). Por lo tanto, si la PRS se aplica en una población cuya ancestralidad es diferente a la empleada para el cálculo de la estima de riesgo, el rendimiento disminuye de forma notable. Debido a esto, en la mayoría de los GWAS se especifica la ancestralidad de los participantes en el estudio.

Por ejemplo, en el estudio de Vassos y colaboradores (68), la heredabilidad explicada en la muestra europea es mayor que en la africana, debido a que los individuos incluidos en la muestra descubrimiento del GWAS son de ancestralidad predominantemente europea.

Asimismo, sería muy beneficioso que se crearan nuevos GWAS de distintos fenotipos concretos que pudieran estar relacionados de alguna forma con la evolución del PEP.

Además, la caracterización de los fenotipos varía mucho entre estudios: las escalas empleadas son muy diversas y hay pocos fenotipos que se repitan en más de un artículo, lo que dificulta la comparación entre diferentes trabajos. Por otra parte, los tiempos de seguimiento son muy variables, desde unas pocas semanas hasta dos décadas. La existencia de un número limitado de estudios en la actualidad hace que las diferencias entre ellos sean muy patentes y no se compensen unas con las otras.

Otra limitación deriva del método empleado para el cálculo de la PRS, que en todos los trabajos incluidos en esta revisión es C + T (*clumping + threshold*). Actualmente, existen métodos más novedosos que no necesitan encontrar el umbral de P más significativo, por lo que evitan un problema de sobreajuste y de necesidad de control por múltiples test. (80)

Respecto a la sintomatología y a su evolución, también influye notablemente el tratamiento antipsicótico que toman los sujetos incluidos en los estudios, ya que los síntomas se ven enormemente modificados por ellos, principalmente los positivos. Aunque en la mayoría de ellos los datos están ajustados por dosis de antipsicóticos, las pautas de tratamiento son tan diversas como número de personas hay en los estudios y nunca se podría asegurar que, aunque la dosis fuese universal, los efectos esperados fuesen los mismos en toda la muestra.

Por último, la propia gravedad y tipo de sintomatología puede provocar que determinados sujetos sean más dados a no incluirse en el estudio o a abandonar el seguimiento y por ende sus características se encuentren infrarrepresentadas en la muestra final. Aunque esta es precisamente una de las principales ventajas de los estudios prospectivos en PEP frente a estudios retrospectivos en muestras de pacientes con presentaciones más crónicas, en las que es más probable que se de este fenómeno, produciéndose un sesgo de selección.

## 7. Conclusiones

- Es necesario llevar a cabo más estudios sobre las estimas de riesgo poligénico, así como seguir ampliando el tamaño muestral de los estudios de asociación de genoma completo, con la inclusión de una mayor variedad de ancestralidades y de fenotipos distintos.
- Su utilidad de forma independiente es limitada. Su empleo en métodos combinados de predicción en los que se incluyan otras variables clínicas podría ser de más ayuda y sería beneficioso incluirlo en próximos estudios.
- Las estimas de riesgo poligénico de esquizofrenia parecen asociarse al diagnóstico de psicosis no afectivas frente a afectivas y a peor evolución general de la enfermedad. En contraposición, no se encuentra relación con los síntomas positivos en concreto ni con el síndrome metabólico.
- Las estimas de riesgo poligénico cognitivas son prometedoras de cara a predecir una mejor evolución de la enfermedad, debiendo incluirse en futuros estudios para poder sacar conclusiones más elaboradas.
- La inclusión de las estimas de riesgo poligénico metabólicas en métodos de predicción de riesgo metabólico ya existentes, basados en distintas variables clínicas y analíticas, podría ser de utilidad en el diagnóstico y manejo de los efectos secundarios de la medicación antipsicótica y el síndrome metabólico.

## 8. Referencias

1. Arciniegas DB. Psychosis. Continuum (Minneap Minn). 2015;21:715-36.
2. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. Cuando la asistencia no sigue a la evidencia: el caso de la falta de programas de intervención temprana en psicosis en España. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2017;10(2):78-86.
3. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A, et al. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. JAMA Psychiatry. 2018;75(1):36.
4. Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17(1):9-18.
5. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2019;4(5):e229-44.
6. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. Schizophr Res Treatment. 2012;2012:1-9.
7. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood Onset Schizophrenia and Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013;22(4):539-55.
8. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. Br J Psychiatry. 2007;191(1):30-7.
9. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 2014;24(5):693-709.
10. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):295-301.
11. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. Medicina (B Aires). 2019;55(7):361.
12. Hasson-Ohayon I, Kravetz S, Roe D, David AS, Weiser M. Insight into psychosis and quality of life. Compr Psychiatry. 2006;47(4):265-9.
13. Carpiello B, Pinna F, Tusconi M, Zaccheddu E, Fatteri F. Gender differences in remission and recovery of schizophrenic and schizoaffective patients: preliminary results of a prospective cohort study. Schizophr Res Treatment. 2012;2012:576369.

14. Pang S, Subramaniam M, Abdin E, Poon LY, Chong SA, Verma S. Gender differences in patients with first-episode psychosis in the Singapore Early Psychosis Intervention Programme. *Early Interv Psychiatry*. 2016;10(6):528-34.
15. Prakash J, Chatterjee K, Srivastava K, Chauhan V. First-episode psychosis: How long does it last? A review of evolution and trajectory. *Ind Psychiatry J*. 2021;30(2):198.
16. Bromet EJ, Kotov R, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M, Ruggero C, et al. Diagnostic Shifts During the Decade Following First Admission for Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2011;168(11):1186-94.
17. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-95.
18. Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med*. 2014;44(1):17-24.
19. van Loo HM, Romeijn JW. Psychiatric comorbidity: fact or artifact? *Theor Med Bioeth*. 2015;36(1):41-60.
20. Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9532.
21. Wakefield JC. Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12(1):105-32.
22. Stein DJ, Lund C, Nesse RM. Classification systems in psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(5):493-7.
23. Möller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(7):567-78.
24. Cunningham Owens DG. *A Guide to the Extrapyrarnidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge University Press; 2014.
25. Elkis H. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2007;30(3):511-33.
26. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385-92.
27. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1785-804.
28. National Institute for Health and Care Excellence. *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. 2014;CG178.

29. Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J, et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(11):969-80.
30. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. *Br J Psychiatry*. 1998;172(S33):53-9.
31. Álvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, McGorry PD, Gleeson JF. Preventing the Second Episode: A Systematic Review and Meta-analysis of Psychosocial and Pharmacological Trials in First-Episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2011;37(3):619-30.
32. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1-3):116-28.
33. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(6):1036-42.
34. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(6):609-15.
35. Davies W, Roache R. Reassessing biopsychosocial psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2017;210(1):3-5.
36. Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet*. 2012;13(2):135-45.
37. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet*. 1965;29(1):51-76.
38. Katsanis N. The continuum of causality in human genetic disorders. *Genome Biol*. 2016;17(1):233.
39. Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet*. 2016;17(7):392-406.
40. Konuma T, Okada Y. Statistical genetics and polygenic risk score for precision medicine. *Inflamm Regen*. 2021;41(1):18.
41. Cano-Gamez E, Trynka G. From GWAS to Function: Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases. *Front Genet*. 2020;11.
42. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19(9):581-90.
43. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet*. 2005;6(2):95-108.

44. Brandes N, Weissbrod O, Linial M. Open problems in human trait genetics. *Genome Biol.* 2022;23(1):131.
45. Tishkoff SA, Verrelli BC. Patterns of Human Genetic Diversity: Implications for Human Evolutionary History and Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4(1):293-340.
46. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(10):1068-87.
47. Bellou E, Stevenson-Hoare J, Escott-Price V. Polygenic risk and pleiotropy in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2020;142:104953.
48. Maier R, Moser G, Chen GB, Ripke S, Coryell W, Potash JB, et al. Joint Analysis of Psychiatric Disorders Increases Accuracy of Risk Prediction for Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder. *Am J Hum Genet.* 2015;96(2):283-94.
49. Li C, Yang C, Gelernter J, Zhao H. Improving genetic risk prediction by leveraging pleiotropy. *Hum Genet.* 2014;133(5):639-50.
50. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR. Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry? *JAMA Psychiatry.* 2021;78(2):210.
51. Sakaue S, Kanai M, Karjalainen J, Akiyama M, Kurki M, Matoba N, et al. Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan. *Nat Med.* 2020;26(4):542-8.
52. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ, Faraone S V., Glatt SJ, Kendler KS. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry.* 2019;24(3):409-20.
53. Sullivan PF, de Geus EJC, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry.* 2009;14(4):359-75.
54. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry.* 2018;83(6):492-8.
55. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4726.
56. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. *World Psychiatry.* 2017;16(3):227-35.
57. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):502-8.

58. Zeng J, Xue A, Jiang L, Lloyd-Jones LR, Wu Y, Wang H, et al. Widespread signatures of natural selection across human complex traits and functional genomic categories. *Nat Commun.* 2021;12(1):1164.
59. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone S V., Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45(9):984-94.
60. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res.* 2018;197:2-8.
61. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of bipolar disorder and depression: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;234:148-55.
62. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* 2019;51(5):793-803.
63. Mullins N, Bigdeli TB, Børglum AD, Coleman JRI, Demontis D, Mehta D, et al. GWAS of Suicide Attempt in Psychiatric Disorders and Association With Major Depression Polygenic Risk Scores. *Am J Psychiatry.* 2019;176(8):651-60.
64. Saarinen A, Lyytikäinen LP, Hietala J, Dobewall H, Lavonius V, Raitakari O, et al. Magical thinking in individuals with high polygenic risk for schizophrenia but no non-affective psychoses—a general population study. *Mol Psychiatry.* 2022;27(8):3286-93.
65. Perkins DO, Olde Loohuis L, Barbee J, Ford J, Jeffries CD, Addington J, et al. Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *Am J Psychiatry.* 2020;177(2):155-63.
66. Facal F, Arrojo M, Paz E, Páramo M, Costas J. Association between psychiatric hospitalizations of patients with schizophrenia and polygenic risk scores based on genes with altered expression by antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(2):139-50.
67. Facal F, Costas J. Polygenic risk scores for schizophrenia and treatment resistance: New data, systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2023;252:189-97.
68. Vassos E, Di Forti M, Coleman J, Iyegbe C, Prata D, Euesden J, et al. An Examination of Polygenic Score Risk Prediction in Individuals With First-Episode Psychosis. *Biol Psychiatry.* 2017;81(6):470-7.
69. Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ, et al. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1).
70. Sengupta SM, MacDonald K, Fathalli F, Yim A, Lepage M, Iyer S, et al. Polygenic Risk Score associated with specific symptom dimensions in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2017;184:116-21.

71. Segura ÀG, Martínez-Pinteño A, Gassó P, Rodríguez N, Bioque M, Cuesta MJ, et al. Metabolic polygenic risk scores effect on antipsychotic-induced metabolic dysregulation: A longitudinal study in a first episode psychosis cohort. *Schizophr Res.* 2022;244:101-10.
72. Segura AG, Mezquida G, Martínez-Pinteño A, Gassó P, Rodriguez N, Moreno-Izco L, et al. Link between cognitive polygenic risk scores and clinical progression after a first-psychotic episode. *Psychol Med.* 2022;1-14.
73. Zhang JP, Robinson D, Yu J, Gallego J, Fleischhacker WW, Kahn RS, et al. Schizophrenia polygenic risk score as a predictor of antipsychotic efficacy in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2019;176(1):21-8.
74. Tosato S, Bonetto C, Vassos E, Lasalvia A, De Santi K, Gelmetti M, et al. Obstetric complications and polygenic risk score: Which role in predicting a severe short-term outcome in psychosis? *Genes (Basel).* 2021;12(12).
75. Amoretti S, Verdolini N, Mezquida G, Rabelo-da-Ponte FD, Cuesta MJ, Pina-Camacho L, et al. Identifying clinical clusters with distinct trajectories in first-episode psychosis through an unsupervised machine learning technique. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;47:112-29.
76. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. 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.* 2015;14(3):339-47.
77. Hoang U, Goldacre MJ, Stewart R. Avoidable mortality in people with schizophrenia or bipolar disorder in England. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(3):195-201.
78. Gurusamy J, Gandhi S, Damodharan D, Ganesan V, Palaniappan M. Exercise, diet and educational interventions for metabolic syndrome in persons with schizophrenia: A systematic review. *Asian J Psychiatr.* 2018;36:73-85.
79. Márquez-Luna C, Loh PR, Price AL. Multiethnic polygenic risk scores improve risk prediction in diverse populations. *Genet Epidemiol.* 2017;41(8):811-23.
80. Pain O, Glanville KP, Hagenaaers SP, Selzam S, Fürtjes AE, Gaspar HA, et al. Evaluation of polygenic prediction methodology within a reference-standardized framework. *PLoS Genet.* 2021;17(5):e1009021.