

META-ANÁLISIS EN MEDICINA

Una herramienta para su aplicación en la
investigación clínica y experimental.
Ejemplos en psiquiatría

Thelma Beatriz González Castro
Carlos Alfonso Tovilla Zárte



Meta-análisis en medicina

Una herramienta para su aplicación en la investigación clínica y experimental.
Ejemplos en psiquiatría

© Thelma Beatriz González Castro
Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Dirección del Proyecto

Carlos Herver Díaz
Esther Castillo Aguilar
José Eduardo Salinas de la Luz

Producción

Laura Mijares Castellá

1a. edición

© 2015 Fernando de Haro y Omar Fuentes

ISBN 978-607-437-340-0 (Clave editorial)

ISBN 978-607-606-271-5 (UJAT)

Arte

Ana Lydia Arcelus Cano
Carolina Alessia Villalobos Pagani
María Mercedes Carrasco García
Ana Paula Cortina Romo

Preprensa

José Luis de la Rosa Meléndez

Corrección de estilo

Ana Segovia Camelo

D.R. © Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Av. Universidad S/N, Zona de la Cultura
Colonia Magisterial, C.P. 86040
Villahermosa, Centro, Tabasco

D.R. © CLAVE Editorial

Paseo de Tamarindos 400B, Suite 109.
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120, México D.F.
Tel. 52 (55) 5258 0279/80/81, Fax: 52 (55) 5258 2556
ame@ameditores.com www.ameditores.com
ecastillo@ameditores.com

Esta obra fue dictaminada con arbitraje doble ciego por especialistas en el tema y y su contenido es responsabilidad exclusiva de los autores. Queda prohibida su reproducción total, por cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y manipulación sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito del titular, en términos de la Ley Federal de Derechos de Autor y el Código Penal en materia de derechos de la propiedad intelectual. Se permite su reproducción parcial siempre y cuando se cite la fuente.

Impreso en México.



CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas
Científicas y Tecnológicas
Registro: 2013/17732

ÍNDICE

Prefacio	9
Introducción	11
I. Importancia del meta-análisis en psiquiatría	15
II. ¿Cómo hacer un meta-análisis en psiquiatría?	17
III. Realizando un meta-análisis	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pirámide de evidencia. Entre menor sea el sesgo presente en el estudio, la información será más confiable.	12
Figura 2. Distribución de estudios publicados en <i>PubMed</i> , según los años de publicación que mencionan la palabra meta-analysis en su título.	13
Figura 3. Mapa que muestra los lugares donde se han realizado estudios meta-analíticos que analizan la conducta suicida.	14
Figura 4. La figura muestra la evaluación alélica junto con los <i>odds ratios</i> y gráficos de Forest en un análisis de los estudios.	27
Figura 5. Diagrama de flujo de la estrategia de los criterios de inclusión/exclusión usados en el meta-análisis y la revisión sistemática.	37
Figura 6. Distribución de las variantes de los genes TPH en los estudios de asociación con la conducta suicida publicados en <i>PubMed</i> por año.	38
Figura 7. <i>Odds ratio</i> del polimorfismo A218C en presencia de heterogeneidad. Modelo alélico.	40
Figura 8. Gráfico de funnel de todos los estudios con heterogeneidad del polimorfismo A218C utilizando el modelo alélico.	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados del meta-análisis de estudios casos-control analizando el papel del polimorfismo Val158/108Met del gen COMT (Catecol-O-metiltransferasa) en la conducta suicida.	20
Tabla 2. Metodología de calidad de los estudios de asociación de las variantes del gen TPH-1 basándose en la escala Newcastle-Ottawa.	35
Tabla 3. Resumen de los resultados de asociación de las variantes del gen TPH-1 con la conducta suicida basándose en Grade.	36
Tabla 4. Características de los estudios de asociación de las variantes A218C y A779C del gen TPH-1 con la conducta suicida.	39
Tabla 5. Meta-análisis de los estudios de casos y controles del gen TPH-1. Un total de 84 meta-análisis se resumen en esta tabla.	43

PREFACIO

En los últimos años los avances en el mundo de la genética psiquiátrica han sido muy importantes. En ellos ha sido posible observar el desarrollo científico realizado por diversos investigadores internacionales para obtener un mejor conocimiento de las enfermedades psiquiátricas. En este libro se da a conocer una técnica de análisis estadística muy poderosa que es esencial. Reúne el avance de evidencias presentado por equipos de investigación en este rubro. La herramienta a la que se hace referencia es el "meta-análisis". Se inicia con la exposición de todos los fundamentos básicos para elaborarla e implementarla en las investigaciones. Asimismo, se informa cómo ha sido utilizada en estudios de asociaciones genéticas alrededor del mundo. Esto permitirá ampliar los conocimientos en esta área y actualizarse con respecto a lo que ocurre a nivel internacional. Igualmente se mostrará que esta poderosa herramienta ha sido utilizada en México para investigaciones en el área de la psiquiatría.

A lo largo de los siguientes capítulos (I, II y III) daremos a conocer los meta-análisis publicados acerca de la población mexicana. Con este libro se pretende ofrecer una amplia visión de conocimientos que permitan mejorar o emprender la investigación en México. A pesar de que se presentan ejemplos de estas técnicas utilizadas en otros países, se podrá comprobar su utilidad en la investigación en nuestro país.

INTRODUCCIÓN

... para que no fuesen ellos perfeccionados aparte de nosotros
He. 11:20

Ana Fresan, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente"
Isela Juárez Rojop, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Es común encontrar el término "medicina basada en evidencia" en el área de las ciencias de la salud, la cual guía la práctica médica en la dirección correcta y confiable. En la investigación científica existen diferentes tipos de estudio y, desde luego, cada uno de ellos aporta valiosa información. Sin embargo, no toda la evidencia debe ser valorada de igual manera, sobre todo para evitar la presencia de factores como el sesgo. Para distinguir el aporte surge el concepto "pirámide de evidencia" [1] (véase la figura 1).

Como se observa en la figura 1, en la base de la pirámide están los estudios in vitro que son de gran importancia. Permiten conocer los mecanismos de acción a nivel celular, así como las vías de interacción proteína-proteína que participan en las vías, redes y sistemas del cuerpo humano. Su principal fortaleza y característica es que las variables son controladas.

En otro nivel están los estudios en modelos de animales. Su aporte es invaluable pues permiten analizar un organismo complejo. Sin embargo, la polémica gira en torno a qué tipo de estudios debe estar en la punta de esta pirámide. Algunos sugieren que deben ser los estudios (ensayos) clínicos aleatorizados, mientras que otro grupo propone que los meta-análisis y las revisiones sistemáticas deben ocupar el nivel más alto de evidencia [2].

La finalidad de este capítulo no es discutir si las revisiones sistemáticas o los meta-análisis deben ocupar la cúspide en la evidencia, sino mostrar su importancia. Pueden ser usados no sólo para dirigir el efecto de un fármaco, sino también para evaluar la evidencia en la prevención de enfermedades y muertes [3].



Figura 1. Pirámide de evidencia. Mientras menor sea el sesgo presente en el estudio, la información será más confiable. Figura adaptada de BMJ Wang X [2014; 349: g 4490].

Sirva lo anterior para captar la atención acerca de la importancia que juegan los estudios meta-analíticos en la medicina basada en evidencia. En este sentido, a continuación se describirán algunos elementos históricos y estadísticos.

The British Medical Journal publicó un artículo titulado "Report on Certain Enteric Fever Innoculation Statics", el 5 de noviembre de 1904. Se considera esta publicación como el primer meta-análisis de la historia. Sin embargo, el término meta-análisis fue introducido hasta 1976.

Una búsqueda utilizando las palabras meta-analysis al 12 de noviembre de 2014 en el buscador *GoPubMed*[®] ofrece un total de 83,524 documentos. Entre ellos, después de filtrar la palabra meta-analysis como un tema, se obtuvo un total 11,146 reportes [4]. La figura 2 muestra el aumento en el número de meta-análisis publicados desde 1966 hasta 2014.

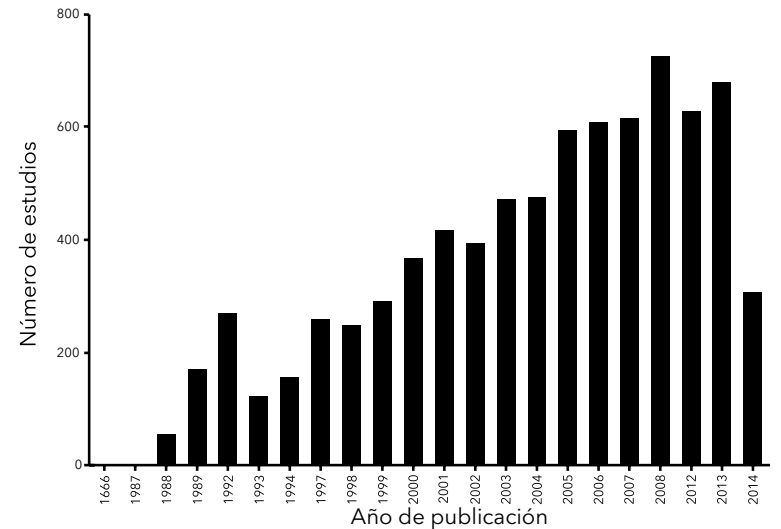


Figura 2. Distribución de estudios publicados en *PubMed* por años de publicación que mencionan la palabra meta-analysis en su título. Figura adaptada del resultado de *GoPubMed*[®], consultado el 12 de noviembre de 2014.

Los cinco países que encabezan la lista con mayor número de publicaciones de meta-análisis son Estados Unidos, con 2,731; Reino Unido, con 1,180; Canadá, con 612; Alemania, con 482 y Francia, con 405. México aparece en el lugar número 31, con 15 publicaciones.

Uno de los objetivos de este libro es incentivar la realización de estudios meta-analíticos en el área de la medicina, en especial la psiquiatría. Por esta razón realizamos una búsqueda con las palabras *meta-analysis and psychiatric disease*, dado que uno de nuestros objetivos es incentivar la realización de estudios meta-analíticos en el área de la medicina, en especial de la psiquiatría. El resultado fue de 7,911 estudios; es decir, el 9.4% del total de reportes. Después de filtrar entre los estudios que la palabra meta-análisis sola fuera el tema, el número se redujo a 1,027 documentos. El porcentaje es de 9.2%. De aquí se puede observar que al menos 9% de la literatura publicada en estudios de meta-análisis publicada en *PudMed* están relacionados con la salud mental y la psiquiatría.

Al realizar la búsqueda utilizando las palabras *meta-analysis and suicide behaviour* el resultado fue de 354 documentos. El primer estudio reportado fue publicado en 1984. El país con más publicaciones es

Estados Unidos, con 94; seguido por Reino Unido, con 47 publicaciones. México aparece en el lugar número 11, con 5 publicaciones. Esto permite observar que investigar la conducta suicida es un tema de interés para los investigadores mexicanos (véase la figura 3).



Figura 3. Mapa que muestra los lugares donde se han realizado estudios meta-analíticos analizando la conducta suicida. Figura adaptada de los resultados de *GoPubMed*®.

REFERENCIAS

1. Croswell JM and Kramer BS. "Clinical Trial Design and Evidence-based Outcomes in the Study of Liver Diseases". *Journal of Hepatology*. 2009; 50 (4): 817-826.
2. Berlin JA and Golub RM. "Meta-analysis as Evidence: Building a Better Pyramid". *JAMA*. 2014; 312 (6): 603-606.
3. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W et al. "Fruit and Vegetable Consumption and Mortality from all Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies". *Bmj*. 2014; 349: g4490.
4. Doms A and Schroeder M "Exploring PubMed with the Gene Ontology. *Nucleic Acids Research*". *GoPubMed*. 2005; 33 (Web Server Issue): W783-786.

IMPORTANCIA DEL META-ANÁLISIS EN PSIQUIATRÍA

Actualmente existe una diversidad de estudios que proporcionan excelente información científica para el enriquecimiento del saber en el ámbito de la investigación de la salud. Sin embargo, al ser tan amplias las bases de datos de artículos relacionados con las ciencias hay también una extensa cantidad de resultados posibles, muchas veces contradictorios entre sí. Debido a esto se han desarrollado técnicas estadísticas que ayudan a resolver problemas que pudieran surgir.

Hoy por hoy, en el campo de la psiquiatría, esta técnica es el meta-análisis, la cual es relativamente reciente aunque su metodología se ha ido perfeccionando a lo largo de los últimos años. El meta-análisis es una de las técnicas de revisión sistemática con mayor rigor científico y posee muchas virtudes que hacen atractiva su implementación.

En primer lugar, permite una mayor generalización de los resultados de interés en un combinado de estudios, lo cual otorga más validez ya que se cuenta con estudios realizados en distintas poblaciones. En segundo lugar, posibilita aumentar la potencia estadística, incrementándose la capacidad de encontrar resultados con diferencias significativas e intervalos de confianza estrechos. En tercer lugar, el meta-análisis permitirá evaluar las discrepancias entre estudios con resultados contradictorios para así poder sugerir posibles hipótesis que expliquen estas diferencias.

Esta técnica de revisión sistemática proveerá de información provechosa a los estudios en las ciencias de la salud y su implementación en el área psiquiátrica traerá una mejor comprensión e interés en el estudio científico particularizado.

¿CÓMO HACER UN META-ANÁLISIS EN PSIQUIATRÍA?

Es verdad que ninguna disciplina al presente parece ser causa de gozo, sino de tristeza; pero después da fruto...

DEFINICIÓN

Es importante saber que el término meta-análisis, introducido en 1976, abarcaba cualquier análisis estadístico de una amplia colección de literatura con el propósito de integrar resultados. En nuestros días el meta-análisis se considera una herramienta cuyo objetivo es sintetizar las evidencias obtenidas de publicaciones científicas para alcanzar una mejor integración de resultados.

Esta técnica estadística es una herramienta útil para muchos investigadores en el área clínica. En la actualidad existen diversos manuales que proporcionan guías para la elaboración de meta-análisis. Entre los más conocidos está la base de datos del manual de Cochrane de revisiones sistemáticas. Éste facilita la elaboración del meta-análisis en estudios experimentales que combinan resultados o características clínicas aleatorizadas para asegurar algún tratamiento médico.

Aparte de éste existe otro manual que ayuda a la preparación de estudios meta-analíticos: el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (Prisma, por sus siglas en inglés), que es de los más usados. El Prisma se ha convertido en una herramienta muy útil para la integración de evidencias, ya que contribuye a realizar un meta-análisis con las evidencias encontradas a través de procesos consensuados y actualizados [1]. Consiste en una lista de 27 puntos y un diagrama de flujo de cuatro fases que nos guía en todo el proceso del meta-análisis.

OBJETIVOS

¿Cuáles son los objetivos de utilizar el meta-análisis en el área de investigación? El primero es obtener resultados claros y confiables. ¿Sirven para algo? Sí, y deberán ser útiles en el manejo de pacientes, y sus resultados servir como una base para las guías clínicas.

Cuando se utiliza correctamente el meta-análisis debe responder a los siguientes objetivos:

1. Probar hipótesis relacionadas con el efecto de intervención en el estudio.
2. Aumentar la precisión de los estimadores del efecto de intervención en el estudio.
3. Medir la consistencia entre características clínicas de intervenciones similares asociadas con un tema y generar un estimador más eficiente del efecto.
4. Evaluar la consistencia entre características de diferentes intervenciones realizadas con el mismo propósito y generar un estimado de su efecto.
5. Identificar con precisión los subgrupos de pacientes que probablemente están siendo afectados por la intervención, ya sea de una manera favorable o desfavorable.
6. Calcular los requisitos en términos del tamaño de la muestra de futuras características clínicas para ser realizadas en el mismo campo.

El meta-análisis no sólo contribuye con su versatilidad sino también con su pertinencia en diversos aspectos de investigación clínica. Entre sus beneficios está que este tipo de estudio incrementa el poder estadístico de comparación y mejora el efecto de estimación. Es particularmente útil en estudios que muestran resultados contrastantes que requieren realizar una combinación de esos resultados. Asimismo, cuando es necesario analizar sub-grupos de sujetos seleccionados de diferentes poblaciones o cuando se buscan respuestas a nuevas preguntas.

ESTABLECIMIENTO DEL PROBLEMA

Una vez entendido qué es un meta-análisis y cuáles son sus objetivos, es necesario comentar acerca del establecimiento del problema. Éste es el primer paso y es crítico para poder elaborar un meta-análisis.

El investigador debe formular un problema de interés. La falta de respuestas claras y concisas puede crear confusión y, en consecuencia, producir resultados sesgados y un análisis confuso.

Tener claro el problema es relevante porque, durante el proceso de la extracción de los datos específicos de los estudios, permite visualizar la selección de la técnica estadística apropiada para el análisis. Otro aspecto a considerar al inicio de la investigación es consultar si existen meta-análisis previos en relación con el tema estudiado. Es trascendental que se aclaren las diferencias entre ellos. ¿Por qué realizar otro si existe uno previo? ¿Cuál es su aportación al conocimiento? Asimismo, es importante contar con una correcta definición y delimitación de estos aspectos para facilitar las siguientes etapas en el proceso del meta-análisis.

Para que vaya quedando claro este punto recurramos a un ejemplo donde se puede apreciar la delimitación de un tema de estudio.

Ejemplo 1: El siguiente texto proviene de uno de nuestros meta-análisis, realizado y publicado, en el cual se evaluó la asociación entre el gen 5-HTT2A y la conducta suicida [2].

La conducta suicida es un problema grave de salud alrededor del mundo. Diversos estudios apoyan una posible asociación entre la conducta suicida y las bases genéticas. Históricamente, la evidencia de la participación de la serotonina (5-HT) en la conducta suicida se originó al encontrarse, en pacientes depresivos con intento de suicidio y víctimas de suicidio, una disminución en la concentración del ácido 5-Hidroxi-indol-acético (5-HIAA), el cual es el metabolito de la serotonina. Estos estudios proveyeron evidencia de la alteración en la transmisión serotoninérgica neuronal en la patogénesis de la conducta suicida. En consecuencia, los genes pertenecientes al sistema serotoninérgico han sido propuestos como candidatos de estudio para el establecimiento de la correlación genética entre la conducta suicida y el sistema serotoninérgico. Un gen candidato en el estudio de la conducta suicida es el gen que codifica al receptor de serotonina 2A.

TAMAÑO DEL EFECTO

El término “tamaño del efecto” es utilizado para cuantificar la relación entre dos variables o para las diferencias entre dos grupos. Tres son las formas para medirlo y la medida del tamaño del efecto está basada en el método, en las respuestas binarias y en las correlaciones [1].

TAMAÑO DEL EFECTO BASADO EN EL MÉTODO

Se utiliza este tipo de medida cuando los estudios reportan métodos y desviaciones estándar. También el manual de revisiones de Conhen es un ejemplo de la estandarización de las diferencias del método en el tamaño del efecto basados en el método [3].

TAMAÑO DEL EFECTO BASADO EN RESPUESTAS BINARIAS

Esta medida incluye datos de estudios prospectivos, así como de ensayos aleatorizados, en los cuales originalmente se reporta un número de eventos y no eventos en dos grupos. Las medidas del efecto que los investigadores utilizan tradicionalmente son la tasa de riesgos (o riesgo relativo), radio de probabilidad (*odds ratio*), o la diferencia de riesgos [4].

TAMAÑO DEL EFECTO BASADO EN CORRELACIONES

Éste es utilizado en estudios que reportan una correlación entre dos variables continuas. La correlación del coeficiente por sí solo puede servir como índice del tamaño del efecto. La correlación es una medición intuitiva que ha sido estandarizada para tomar en consideración las diferentes escalas métricas originales [5].

En nuestra experiencia el más utilizado en medicina y, por ende en psiquiatría, es el basado en respuestas binarias. Así, el uso de odds ratio facilita al lector entender el resultado del análisis. Presentamos un ejemplo donde se observa el efecto de cada estudio.

Ejemplo 2. La siguiente tabla fue extraída de un meta-análisis donde se evalúa la asociación entre la conducta suicida y el gen COMT [6]. El lector puede notar cómo la anotación de los odds ratio permite visualizar de forma rápida y clara el tamaño del efecto presentado en cada estudio incluido en el meta-análisis.

Referencias	Números de alelos Val		Números de alelos Met		Odds ratio (95%IC)
	Casos	Controles	Casos	Controles	
Tovilla-Zárate (2011)	126	272	84	200	0.90 (0.65-1.26)
Lee (2011)	223	273	117	121	1.18 (0.86-1.61)
Perroun (2010)	848	255	784	221	1.06 (0.86-1.30)
Zalsman (2008)	182	121	220	117	1.25 (0.90-1.72)
Rujescu (2003)	139	323	159	333	1.10 (0.84-1.95)
Liou (2001)	95	275	29	101	0.83 (0.51-1.33)
Russ (2000)	52	58	46	40	1.28 (0.72-2.25)
Ohara (1998)	11	175	13	95	2.17 (0.93-5.04)
Efectos aleatorios	1676	1752	1452	1228	1.09 (0.97-1.23)

Tabla 1. Resultados del meta-análisis de estudios casos-control analizando el papel del polimorfismo Val158/108Met del gen COMT (Catecol-O-metil-transferasa) en la conducta suicida.

BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Recapitemos lo visto hasta ahora: Saber 1) Qué es un meta-análisis; 2) Cuáles son los objetivos que debe cumplir esta técnica estadística; y 3) Qué es importante al delimitar bien el problema de estudio. Ahora bien, ¿Cómo se busca la información?

En general, la información de interés de los estudios incluidos en el meta-análisis debe de ser extraída tomando en consideración los siguientes aspectos:

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Incluye el tipo de diseño, descripción de la muestra (edad, género y diagnóstico, entre otros), tipo de intervención (dosis e ingrediente activo, sólo por mencionar algunos), seguimiento de la evaluación a través del tiempo y otros elementos que tal vez ayuden a la evaluación de la homogeneidad o heterogeneidad en un combinado de resultados de los estudios incluidos.

CALIDAD DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Para evaluar este aspecto es importante utilizar instrumentos que puedan detectar la posibilidad de sesgos. Este rubro es muy importante y se verá a detalle más adelante en este capítulo.

RESULTADOS

Para este punto las medidas del efecto observado (odds ratio, riesgo relativo y diferencia significativas, entre otros) fueron provistas con indicadores de variabilidad (intervalos de confianza) y significancia estadística.

LOCALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Una vez identificados los temas estudiados, la siguiente pregunta es: ¿Dónde encontrar artículos de interés? ¿Qué fuentes de información son las mejores? Son preguntas muy importantes pues la calidad de un meta-análisis depende del tipo de búsqueda realizada para identificar y localizar estudios originales [7].

La búsqueda de literatura puede realizarse en fuentes informales, primarias y secundarias. Las fuentes informales comprenden libros, archivos personales y artículos de revisión, entre otros [8]. Las fuentes secundarias son conocidas como revistas relacionadas con el tema, así como las revisiones complementarias que consisten en una selección adicional de los artículos citados en las fuentes primarias. Éstas son bases automatizadas y entre las más importantes están *Medline*,

Embase, Web de Ciencias (en inglés, *Web of Science*) y las bases de datos Cochrane [3]. Además, es importante tomar en cuenta que la selección de las bases de datos depende del tema debido a que existen diversas bases de datos específicas.

Para aclarar mejor este aspecto tan importante en el meta-análisis presentamos un ejemplo tomado de los estudios que hemos reportado en relación con el gen THR1A y su asociación con la conducta suicida.

Ejemplo 3. El siguiente ejemplo fue tomado de uno de nuestros trabajos publicados donde se evaluó la asociación entre la conducta suicida y el gen 5-HTR1A [9].

IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LAS PUBLICACIONES

La búsqueda de la literatura fue realizada cubriendo los meses de abril a junio de 2010. Los estudios relevantes fueron identificados usando los siguientes términos en las bases de datos de Medline, PubMed y Web of Science: "HTR1A and suicidal behavior", "HTR1A and suicide", "rs6295 and suicidal behavior", "rs6295 and suicide", and "HTR1A C-1019G and suicide". Estas palabras fueron combinadas para obtener los resúmenes. La información también implicó la revisión de la bibliografía citada al final de varios artículos.

Como se puede observar al menos tres bases de datos fueron utilizadas para realizar la búsqueda. Esto permite extraer más información. Por ello es de esperar que el estudio tenga mayor poder a medida que sea mayor la información analizada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

No todos los estudios localizados en la búsqueda deben ser incluidos en el meta-análisis. Los investigadores deben considerar una serie de requisitos de inclusión. Esta parte del estudio es fundamental porque éste es el paso donde el meta-análisis puede incurrir en "sesgos de selección". Para reducir el riesgo de cometer sesgos, la revisión de los estudios debe ser realizada por diferentes investigadores siguiendo una lista de criterios de inclusión y exclusión. De esta manera se maximiza la confiabilidad y la eficacia del meta-análisis [10]. Es necesario que al menos dos investigadores, por separado, realicen la búsqueda de información en las bases de datos, dado que al utilizar los mismos criterios de inclusión y exclusión deberán tener los mismos resultados.

Esto es, debe existir la reproducibilidad en la búsqueda. Existen diversos *softwares* que permiten realizar la búsqueda y entre los más comunes están el *Reviewer* y el *DistillerSR*.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Una vez seleccionados los estudios es importante que en el meta-análisis se evalúe la calidad de los trabajos incluidos. Esto implica llevar a cabo un estudio de control. Existen muchos aspectos básicos que deben ser controlados en la información que se está obteniendo. Uno es el diseño de estudio, otro es la posibilidad de combinar diferentes estudios, sesgos en los controles y los análisis estadísticos para cada estudio incluido en el meta-análisis. La escala NOS (Newcastle-Ottawa Scale) fue desarrollada para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados. La evaluación de estos instrumentos recae en su diseño y contenido [11]. Para entender mejor este punto se presenta un ejemplo que hemos publicado previamente.

Ejemplo 4. El siguiente ejemplo se obtuvo de la evaluación de la asociación entre el gen 5-HTR2A y la conducta suicida [2].

Los estudios considerados en la inclusión en la revisión sistemática se evaluaron con base en su calidad metodológica utilizando la escala Newcastle-Ottawa. Una puntuación de 6 se tomó como punto de corte para distinguir estudios de alta calidad de estudios de baja calidad. La evaluación de la calidad fue elaborada por los mismos dos autores que realizaron la búsqueda basados en la escala NOS.

Si bien la escala NOS mide la calidad de los estudios, es necesario analizar la calidad de la evidencia que presenta cada estudio. Para esto se desarrolló el sistema Grade, que permite clasificar la calidad de la evidencia presentada en cada estudio. Los detalles para la medición de la calidad pueden ser consultados de manera libre en su página web: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>.

ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD

Existen diversos métodos estadísticos y gráficos para evaluar la heterogeneidad de un meta-análisis. Pero en general todas las pruebas estadísticas fueron diseñadas para verificar la existencia de la heterogeneidad basadas en la asunción de que no hay variabilidad entre los estudios. Una de las pruebas más apropiadas para evaluar la heterogeneidad es la prueba de Q, propuesta por Dersimonian y Laid. Ésta es de la más usadas, principalmente por su validez y sencillez computacional.

La prueba de Q puede ser complementada con gráficos de representación que permitan un análisis visual de la variabilidad entre estudios. La mayoría de las representaciones utilizadas son el gráfico de Galbraith, recomendado en estudios observacionales y experimentales; así como el gráfico de L'Abbé, que es más restrictivo y sólo es aplicable en meta-análisis de ensayos clínicos [12].

El gráfico de Galbraith exhibe la precisión de cada estudio y se calcula como la inversa del error estándar contra el efecto estandarizado. Esto también representa la regresión lineal ajustada de estos puntos y un intervalo de confianza. Los estudios que caen fuera de este intervalo son los principales contribuyentes de la heterogeneidad. Además, la posición de los estudios sobre la abscisa (eje X) permite una identificación visual de los estudios con mayor peso sobre el meta-análisis. El gráfico de Galbraith también puede ser utilizado para detectar fuentes adicionales de heterogeneidad tanto en los estudios como en otras variables, como sería el año de publicación. Ambos tipos de gráficos sólo pueden ser elaborados cuando el tamaño del efecto se basa en respuestas binarias [13].

Existen muchas pruebas estadísticas que están disponibles para la evaluación de la heterogeneidad entre los estudios. Higgins y sus colegas, en dos publicaciones [14 y 15], propusieron la prueba estadística [12]. Dicha prueba puede ser utilizada para comparar la cantidad de inconsistencia entre diferentes meta-análisis aunque tengan diferentes números de estudios. Además, se implementa en las revisiones de Cochrane y se la utiliza en meta-análisis publicados en revistas médicas [3].

Para poder explicar la heterogeneidad se necesita tener experiencia en clínica y epidemiología, así como experiencia en investigación. En caso de que exista heterogeneidad entre los estudios (estadística y/o clínica) se pueden adoptar varias vías. Metodológicamente, la menos arriesgada sería no proceder a un resumen de los estudios primarios.

Otra vía consistiría en presentar una medida-resumen, a pesar de la heterogeneidad. Si se toma esta decisión es necesario advertir claramente sus limitaciones analíticas y de interpretación y acompañar tal medida con una estimación de la variabilidad "entre estudios", el coeficiente de variación "entre estudios" o un coeficiente de correlación intraclase.

Por último, en caso de que se sospeche que existen motivos que pue-

dan explicar la heterogeneidad de los resultados entre los estudios, la opción más recomendable es realizar un análisis de subgrupos que sólo combine los estudios que cumplen determinada condición o característica, de modo que éstos sean más homogéneos [5]. A continuación se presentan dos ejemplos; en el ejemplo 5 se puede apreciar un análisis de subgrupos; en el ejemplo 6 disminuimos la heterogeneidad mediante el análisis de grupos homogéneos.

El ejemplo 5 proviene de un trabajo donde se evaluó la asociación entre el gen COMT y la conducta suicida [6].

El OR combinado derivado de todos los estudios indica una asociación no significativa del alelo Met del polimorfismo Val/Met COMT con la conducta suicida (Modelos de efectos aleatorios: OR: 1.07; 95% CI 0.85-1.33; $p(Z) = 0.19$). Se observó heterogeneidad en todos los estudios ($Q = 57.08$, $df = 1$; $p = 0.0005$). Por consiguiente, se realizó un segundo análisis, en el cual sólo se incluyeron estudios que cayeron dentro de la curva de heterogeneidad, pero tampoco se pudo encontrar ninguna asociación (OR: 1.09, 95% CI: 0.97-1.23; $Z: 1.11$, $P(Z) = 0.26$).

El ejemplo 6 proviene de un meta-análisis publicado en donde se evaluó la asociación entre el gen 5-HTR1A y la conducta suicida [9].

El OR combinado de todos los estudios indicó una asociación no significativa del alelo G del polimorfismo rs6295 y la conducta suicida (modelo de efectos aleatorios: OR: 1.08; 95% CI:0.80-1.45; $p(Z) = 0.80$). La heterogeneidad fue observada en todos los estudios ($Q = 17.84$; $df = 4$; $p = 0.0013$). Debido a esto, se realizó un segundo análisis, donde sólo se incluyeron aquellos estudios que estaban dentro de la curva de heterogeneidad.

COMBINACIÓN DE RESULTADOS

Hay diversas técnicas estadísticas para la combinación y presentaciones de resultados en un estudio meta-analítico. La selección del método depende del tipo de resultado/efecto usado y la evaluación del grado de heterogeneidad de los resultados del estudio. La mayoría de los meta-análisis está basado en uno de dos modelos estadísticos: el modelo de efectos fijo y el modelo de efectos aleatorios [16]. A continuación se describen de manera sencilla y clara.

EL MODELO DE EFECTOS FIJOS

En este modelo se asume que todos los estudios del meta-análisis comparten un único tamaño de efecto; es decir, todos los factores que pueden influir en el tamaño del efecto son los mismos en todos los estudios. En este modelo de efectos fijos se conocen dos condiciones. Primero, la idea de que todos los estudios en el meta-análisis son funcionalmente idénticos. Segundo, se utiliza cuando la meta es computar un tamaño del efecto común para la identificación de la población [17].

MODELO DE EFECTOS ALEATORIOS

Este modelo asume que los estudios no tienen suficientes factores en común para sintetizar su información. Por eso no hay razón para creer que todos son idénticos y que exista el mismo tamaño del efecto en todos los estudios. Cuando el investigador acumula información de una serie de estudios realizados por investigadores de forma independiente es improbable que todos los estudios tengan una funcionalidad equivalente [16]. Por supuesto, los sujetos o las intervenciones en estos estudios pueden diferir de distintas maneras en cuanto al impacto que puedan tener en los resultados. Por ello no debemos asumir que todos los estudios poseen un tamaño del efecto común. En estos casos el modelo de efectos aleatorios es más apropiado que el modelo de efectos fijos [3].

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

En la evaluación del tamaño del efecto combinado las posibles causas de heterogeneidad y la estabilidad de la evaluación del meta-análisis son los principales componentes involucrados en la interpretación de los resultados [17].

REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS

La forma más común de presentar los resultados de un meta-análisis es la representación pictorial. Los gráficos de Forest proveen un contexto para el análisis, como son los tamaños del efecto, la suma de los efectos, los intervalos de confianza y los *odds ratio* o riesgos relativos. En este punto, cuando se construyen los gráficos se colocan los datos en la abscisa 'X' (*odds ratio* y riesgo relativo, entre otros) y sobre la coordenada 'Y', los diferentes estudios, generalmente ordenados por años u otros tipos de criterios [18].

Presentamos, para demostrarlo, el ejemplo 7 que proviene de uno de nuestros trabajos y en el que evaluamos la asociación entre el gen 5-HT2A y la conducta suicida [2]. Es importante notar cómo pueden interpretarse los resultados de manera visual.

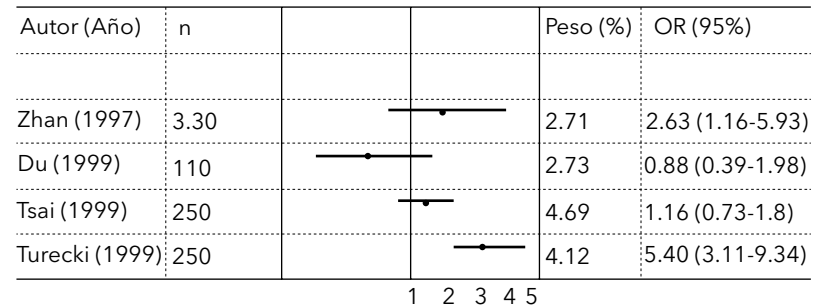


Figura 4. La figura muestra la evaluación alélica junto con los *odds ratios* y gráficos de Forest en un análisis de los estudios. Figura adaptada de TB González-Castro et al. [2013].

LIMITACIONES

Las técnicas del meta-análisis presentan algunas limitaciones en su metodología que deben ser reconocidas y tomadas en consideración para la interpretación de resultados. Primero, el meta-análisis puede distorsionar los resultados debido a los posibles sesgos en la selección y publicación de los estudios. Asimismo, la validez de los resultados y conclusiones del meta-análisis dependen de la calidad de los estudios individuales, porque los estudios sesgados pueden potencializar el sesgo en el meta-análisis. Por último, la interpretación de un meta-análisis con heterogeneidad y variabilidad entre estudios es difícil y controversial. El compromiso de quienes usan la técnica de meta-análisis es entender estas limitaciones y discutir las explícitamente en cada uno de los casos. Líneas abajo se describen algunos de los principales problemas metodológicos [19].

HETEROGENEIDAD ENTRE LOS ESTUDIOS

Una primera crítica metodológica al meta-análisis consiste en intentar hacer una combinación estadística de resultados que provienen de estudios que exhiben una gran variabilidad entre ellos. Esta no es una dificultad exclusiva del meta-análisis sino una crítica compartida respecto de toda investigación clínica. La diversidad de características referidas a los sujetos de estudio hace necesario diseñar un protocolo uniforme. Se debe realizar un riguroso proceso de selección de los sujetos de estudio y posteriormente efectuar un análisis cuidadoso sobre la influencia de los resultados en los casos extremos. Esto se vuelve particularmente difícil al integrar evidencia derivada de numerosos estudios que fueron a su vez realizados en distintos contextos,

con diseños variados, con sujetos con diferentes características sociodemográficas o de gravedad de la enfermedad y grupos testigo distintos [20 y 21].

SESGO EN LAS VÍAS DE PUBLICACIÓN

Se debe a la publicación selectiva de estudios con base en sus hallazgos, así como a la presencia de un sesgo que compromete la validez de cualquier meta-análisis. Es bien sabido que muchos trabajos de investigación terminados no llegan a publicarse. Esto es más frecuente cuando el resultado del ensayo es "negativo"; es decir, cuando no se demuestran diferencias significativas entre los grupos comparados o bien cuando es desfavorable a un nuevo fármaco. Asimismo, se ha comprobado que los estudios en los que no se hallan diferencias significativas tardan más tiempo en ser publicados. También puede ocurrir que un mismo estudio haya sido publicado más de una vez en formas aparentemente diferentes; la publicación duplicada también puede introducir un sesgo que favorece la tendencia de los resultados de los estudios que han sido objeto de publicación duplicada [1]. Dada su naturaleza es muy difícil impedir el sesgo de publicación o, por lo menos, hacerse una idea de su magnitud. [4].

Las limitaciones deben ser mencionadas. El ejemplo 8 fue tomado de uno de nuestros reportes donde demostramos algunas de las limitaciones encontradas.

Ejemplo 8. Tomado de nuestro trabajo y en el que se evalúa la asociación entre el gen COMT y la conducta suicida.

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones. Con respecto al meta-análisis los sesgos en la publicación tienen que ser considerados ya que es menos probable que los estudios negativos lleguen a ser publicados. Además, una sobrerrepresentación de los resultados que muestran una asociación entre los polimorfismos y el desorden investigado también es posible. Aunque la contribución realizada cubrió los factores genéticos característicos de la personalidad, éstos pueden diferir entre hombre y mujer, dado que no se realizó un análisis por género.

CONCLUSIONES

Todos los investigadores deben mostrar las conclusiones de su estudio. Esta parte debe ser clara y concreta (no extensiva) y resumir los resultados principales.

REFERENCIAS

1. Swartz MK. "The Prisma Statement: A Guideline for Systematic Reviews and Meta-analyses". J Pediatr Health Care. 2011. Jan-Feb; 25 (1): 1-2. doi: 10.1016/j.pedhc.2010.09.006.
2. González-Castro TB, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Pool García S, Velázquez-Sánchez MP, Genis A et al. "Association of the 5HTR2A Gene with Suicidal Behavior: Case-control Study and Updated Meta-analysis". BMC Psychiatry. 2013; 13 (25): 13-25.
3. Chalmers I, Dickersin K and Chalmers TC. "Getting to Grips with Archie Cochrane's Agenda". BMJ. 1992. Oct 3; 305 (6857): 786-788.
4. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C and Gotzsche PC, Ioannidis JP et al. "The Prisma Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses of Studies that Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration". J Clin Epidemiol. 2009; 62 (10): 23.
5. Evangelou E and Ioannidis JP. "Meta-analysis Methods for Genome-wide Association Studies and Beyond". Nat Rev Genet. 2013; 14 (6): 379-389.
6. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Ramon-Frías T, Villar-Soto M, Pool García S, Medellín BC et al. "No Association between COMT val158met Polymorphism and Suicidal Behavior: Meta-analysis and New Data". BMC Psychiatry. 2011; 11 (151): 11-151.
7. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J and Sokolowski M. "Family-based Study of HTR2A in Suicide Attempts: Observed Gene, Gene x Environment and Parent-of-origin Associations". Mol Psychiatry. 2013; 18 (7): 758-766.
8. Gu L, Long J, Yan Y, Chen Q, Pan R, Xie X et al. "HTR2A-1438A/G Polymorphism Influences the Risk of Schizophrenia but not Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder: A Meta-analysis". J Neurosci Res. 2013; 91 (5): 623-633.
9. Angles MR, Ocana DB, Medellín BC and Tovilla-Zárate C. "No Association between the HTR1A Gene and Suicidal Behavior: A Meta-analysis". Revista Brasileira de Psiquiatria. 2012; 34 (1): 38-42.
10. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ and Jansen JB. "Meta-analysis: A Functional Polymorphism in the Gene Encoding for Activity of the Serotonin Transporter Protein Is not Associated with the Irritable Bowel Syndrome". Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26 (7): 979-986.
11. Stang A. "Critical Evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the Assessment of the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-analyses". Eur J Epidemiol. 2010; 25 (9): 603-605.

12. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. "Uncertainty in Heterogeneity Estimates in Meta-analyses". *BMJ*. 2007; 335 (7626): 914-916.
13. Tovilla-Zárate C, Camarena B, Apiquian R and Nicolini H. "Association Study and Meta-analysis of the Apolipoprotein Gene and Schizophrenia". *Gaceta Médica de México*. 2008; 144 (2): 79-83.
14. Higgins JP and Thompson SG. "Quantifying Heterogeneity in a Meta-analysis". *Stat Med*. 2002; 21 (11): 1539-1558.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ and Altman DG. "Measuring Inconsistency in Meta-analyses". *BMJ*. 2003; 327 (7414): 557-560.
16. Fraley RC, Roisman GI, Booth-LaForce C, Owen MT and Holland AS. "Interpersonal and Genetic Origins of Adult Attachment Styles: A Longitudinal Study from Infancy to Early Adulthood". *J Pers Soc Psychol*. 2013; 104 (5): 817-838.
17. Kelley K and Preacher KJ. "On effect size". *Psychol Methods*. 2012; 17 (2): 137-152.
18. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D and Stroup DF. "Improving the Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials: the QUOROM Statement. Quality of Reporting of Meta-analyses". *Lancet*. 1999; 354 (9193): 1896-1900.
19. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D et al. "Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group". *JAMA*. 2000; 283 (15): 2008-2012.
20. Nordmann A, Kasenda B and Briel M. "Meta-analyses: What They Can and Cannot Do". *Swiss Med Wkly*. 2012; 142.
21. Rivera Angles M, Bermúdez Ocaña D, Camarena Medellín B and Tovilla-Zárate C. "No Association between the HTR1A Gene and Suicidal Behavior: A Meta-analysis". *Rev Bras Psiquiatr*. 2012; 34 (1): 38-42.

REALIZANDO UN META-ANÁLISIS

En este capítulo se presenta un ejemplo completo de nuestro grupo de investigación que estudia básicamente las enfermedades psiquiátricas. El componente genético en ellas se explora en cada reporte de investigación que hacemos. Este capítulo es un ejemplo en extenso de uno de nuestros reportes utilizando la herramienta estadística del meta-análisis.

El propósito es alentar y mejorar las investigaciones. Por ello se presentará cómo la técnica del meta-análisis permite lograr un mejor conocimiento de la conducta suicida en México.

Nuestro grupo aborda el problema de la conducta suicida porque es un problema de salud pública a nivel mundial. Debido a esta causa hay casi un millón de muertes al año. Asimismo, es la principal causa de muerte entre las personas de 15 y 44 años de edad [1 y 2]. La conducta suicida está determinada por varios factores y entre ellos está el del aporte genético. Actualmente la influencia genética en la conducta suicida está ampliamente reconocida, principalmente porque se apoya de forma contundente en los estudios sobre las familias, los gemelos y la adopción [3], así como en los estudios genéticos moleculares realizados en genes candidatos, resaltando los genes de la llamada vía serotoninérgica. Por otra parte, las pruebas de estos estudios genéticos indican que las disfunciones del sistema serotoninérgico central están involucradas en la patogénesis del suicidio. Debido a esto se estudian varios genes; sin embargo, resalta el gen que codifica la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) [4 y 5].

La razón principal para probar la asociación entre genes TPH y la conducta suicida es que la función de la enzima TPH se considera como el primer paso limitante en la síntesis del neurotransmisor serotonina [6].

En este punto es necesario aclarar que en la enzima TPH hay dos genes que la codifican: *TPH-1* (7) y *TPH-2* [8].

Estas variaciones en los genes TPH sirven de base a los investigadores para diseñar los estudios de asociación genética en polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) [9 y 10]. De los diferentes polimorfismos estudiados la mayoría de las investigaciones se han centrado en dos SNPs del gen *TPH-1* [11, 12 y 13]. El segundo polimorfismo del gen *TPH-1* es el A218C (rs1800532).

Éstas son, brevemente, las variantes del gen *TPH2*. El estudio con respecto a su asociación con la conducta suicida está en curso, por lo que hasta ahora se han estudiado varios SNP [14, 16, 17 y 18]. Sin embargo, los SNPs más comunes en el análisis de la relación con la conducta suicida son rs4570625 (G- 703T), rs11178997 (A- 473T) y rs1386494 (G19918A) [19, 20 y 21]. Estos SNPs han sido seleccionados por su relevancia funcional [22]. Como resultado de ello, del polimorfismo G- 703T se ha informado que es mayor en los pacientes deprimidos con conducta suicida, mientras que el polimorfismo A- 473T ha levantado gran interés por su posible efecto sobre la expresión génica en el tronco cerebral de los pacientes deprimidos que se suicidaron y, finalmente, en el polimorfismo G19918A se ha encontrado asociación positiva con suicidios consumados [23, 24 y 25].

Aunque se han realizado varios estudios con resultados positivos que asocian genes TPH con la conducta suicida, la evidencia no es del todo consistente. Estas evidencias no son concluyentes, probablemente debido a que las muestras pueden ser de pequeño tamaño o porque se han utilizados diferentes marcadores polimórficos en el análisis de esta asociación [26 y 27].

Para tener una mejor visión de este asunto nuestro objetivo se centró en analizar la asociación de genes *TPH-1* (A218C y A779C) y *TPH2* (G- 703T, A- 473T y G19918A) con la conducta suicida mediante la construcción de meta-análisis. Por consiguiente se integraron los resultados de los diversos estudios genéticos que evalúan esta asociación. Se consideraron las fuentes de heterogeneidad y se evaluaron los posibles sesgos en las vías de publicación. El reporte del resultado de este trabajo se publicó en la revista *BMC Psychiatry* en la siguiente liga: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/196>, en el año 2014.

Éstos fueron los pasos que utilizamos, así como los resultados de los análisis. Conocerlos puede permitir realizar estudios en donde la evidencia posibilite presentar resultados concluyentes. Es importante mencionar, en primer lugar, que este meta-análisis se elaboró siguiendo los criterios de Prisma.

La selección de todos los datos fue obtenida en las más robustas bases de datos conocidas, como son *Medline*, *PubMed* y *Web of Sciences*. La fecha límite de búsqueda fue junio de 2013. Por motivos de reproducibilidad es importante mencionar las fechas de búsqueda y hacer hincapié en los parámetros de las fechas. Las publicaciones relevantes fueron identificadas usando los términos de búsqueda siguientes: "TPH1 and suicidal behavior", "TPH2 and suicidal behavior", "TPH1 and suicide", "TPH2 and suicide", "Tryptophan hydroxylase and suicidal behavior". Estas palabras fueron combinadas para recuperar los resúmenes. La búsqueda también implicó la revisión de la bibliografía citada al final de varios artículos de investigación. Esto se realizó con la finalidad de poder recuperar trabajos publicados en diferentes regiones del planeta y que los motores de búsqueda los han excluido.

Para ser seleccionadas tales publicaciones, éstas tuvieron que cubrir los siguientes criterios:

1. Ser publicadas en revistas indexadas.
2. Contener datos independientes.
3. Ser estudios de asociación de casos y controles en los cuales las frecuencias de los tres genotipos estén claramente citadas o pudieran ser calculadas.
4. Consistir el diagnóstico de los pacientes en la conducta suicida.
5. Emplear individuos sanos como controles.

Los investigadores González-Castro y Juárez-Rojo trabajaron por separado cada uno de los títulos, extrajeron los datos y aplicaron los criterios de inclusión. En los casos de desacuerdo, los investigadores consultaron a un tercer investigador (Tovilla-Zárate). Es importante hacer notar la cantidad de análisis realizados para presentar finalmente un solo reporte. Analizamos 2 genes y 5 polimorfismos; es decir, 5 meta-análisis unidos en un solo reporte. De aquí la trascendencia de los resultados, pues sigue las tendencias modernas de analizar grupos de genes y factores de modulación.

Por otro lado, los autores mencionados en el último párrafo extrajeron con cuidado la información de todas las publicaciones incluidas y

trabajaron de manera independiente y conforme a los criterios de inclusión catalogados previamente. Los siguientes datos fueron obtenidos de cada uno de los estudios: autores, año de publicación, región, número de casos y controles, edad, género, diagnóstico psiquiátrico, número de hombres en ambos grupos, número de mujeres en ambos grupos y origen étnico de los participantes. Estos datos no estaban siempre disponibles para todos los estudios. En los casos de datos faltantes, establecimos contacto con los autores respectivos para pedir la información que se necesitaba. Uno de los estudios no incluyó un grupo de control pero, en consecuencia, hicimos un ajuste basado en otros estudios de la literatura que incluían un grupo de control. En este punto es importante resaltar que esta consideración es lo más recientemente empleado en los meta-análisis. La finalidad es poder aumentar el tamaño de la muestra y, por tanto, el poder del estudio. Consideramos un número del grupo de control "virtual" igual al número de pacientes del estudio específico. Entonces, el número hipotético de sujetos con frecuencia particular genotípica fue asignado en proporción al porcentaje de los mismos genotipos obtenidos en el análisis ponderado.

Para el análisis de los datos existen diferentes softwares que nos permiten realizar meta-análisis. Algunas versiones básicas son gratis en la red; otras, con características más complejas y completas, son comercializadas, como el *Comprehensive Meta-analysis*[®]. Nosotros utilizamos el software libre en red: Epidat (<http://dxsp.sergas.es>). Los datos fueron analizados con el modelo de efectos aleatorios y el análisis de la heterogeneidad en la muestra fue evaluada con la prueba de Q de Dersimonian y Laird. Los resultados de esta prueba fueron complementados con gráficos para ayudar a visualizar aquellos estudios que favorecen la heterogeneidad.

Por lo familiarizado de las ciencias médicas y su fácil comprensión, los resultados del meta-análisis son expresados como odds ratio (ORs) siguiendo los modelos mencionados a continuación:

- Modelo alélico (A vs. C)
- Modelo aditivo (AA vs. CC)
- Modelo dominante (AA + AC vs. CC)
- Modelo recesivo (AA vs. AC+ CC)

Previamente habíamos resaltado el hecho de que realmente son 5 meta-análisis en un solo reporte. En este punto debemos aclarar que, dado que el análisis emplea 4 modelos, entonces tenemos el reporte de 20 meta-análisis en un solo reporte. Ésta es la relevancia de realizar

análisis holísticos que permiten observar una fotografía panorámica de la relación genética con la conducta suicida, en nuestro caso, o con otras enfermedades, según sea el caso.

Para resolver los problemas que puedan surgir al tener sesgos en las vías de publicación, se realizó una prueba de Egger y se elaboraron gráficos de funnel (también conocidos como embudos). Ahora, con respecto al análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas, así como para medir el equilibrio de Hardy-Weinberg, se utilizó la prueba chi-cuadrada. Todos los estudios fueron evaluados con la Escala de Evaluación de Newcastle-Ottawa, la cual proporciona control de calidad a nuestro estudio. Una recuento de 6 o más estrellas fue tomado como el punto de partida para la selección (véase la tabla 4).

Como parte del análisis de calidad se implementó el sistema Grade. Esto permite aportar confianza estadística y metodológica a nuestro estudio (véase la tabla 5). Utilizar dos sistemas de evaluación como el Newcastle-Ottawa y Grade aporta calidad al estudio, dado que permite observar a fondo los estudios utilizados en el análisis. Muchos investigadores tienden a confundirse al realizar estas tablas, por esa razón las incluimos como ejemplos.

Reference	Selection	Comparability	Exposure	Total score
Bellivier F y cols. (1998)	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	8
Geijer T y cols. (2000)	☆☆☆	☆	☆☆☆	7
Du L y cols. (2000)	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	8
Souery D y cols. (2001)	☆☆☆	☆	☆☆	6
Abbar M y cols. (2001)	☆☆☆	☆	☆☆☆	7
Zalsman G y cols. (2001)	☆☆☆☆	☆	☆☆	7
Turecki G y cols. (2001)	☆☆☆	☆☆	☆☆☆	8
Rujescu D y cols. (2002)	☆☆☆	☆	☆☆☆	7
Rujescu D y cols. (2003)	☆☆☆	☆	☆☆	6
Pooley EC y cols. (2003)	☆☆	☆	☆☆☆	6
Jernej B y cols. (2004)	☆☆	☆☆	☆☆☆	7
Roy A y cols. (2001)	☆☆☆	☆	☆☆	6

Tabla 2. Metodología de calidad de los estudios de asociación de las variantes del gen TPH-1 basándose en la escala Newcastle-Ottawa. La tabla fue modificada y adaptada de TB González-Castro, BMC Psychiatry. 2014. Jul 8; 14: 196.

Referencias	OR (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Diseño	Evidencia de calidad (Grade)	Sesgo de publicación
Bellivier F. y cols. (1998)	2.27(1.51-3.41)	104	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Geijer T. y cols. (2000)	1.89(1.22-2.92)	165	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Du L. y cols. (2000)	1.22(0.69-2.13)	35	Caso-control	⊕⊕⊕⊕ Alto	No detectado
Souery D. y cols. (2001)	1.20(0.88-1.64)	167	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Abbar M. y cols. (2001)	1.33(0.98-1.79)	231	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Zalsman G. y cols. (2001)	0.90(0.56-1.43)	84	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Turecki G. y cols. (2001)	1.00(0.69-1.45)	101	Caso-control	⊕⊕⊕⊕ Alto	No detectado
Rujescu D. y cols. (2002)	1.36(0.81-2.29)	86	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Rujescu D. y cols. (2003)	1.28(0.88-1.86)	147	Caso-control	⊕⊕⊕⊕ Alto	No detectado
Poolley E.C. y cols. (2003)	1.04(0.71-1.51)	129	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado
Jernej B. y cols. (2004)	1.05(0.80-1.37)	192	Caso-control	⊕⊕⊕ Moderado	No detectado

Tabla 3. Resumen de los resultados de asociación de las variantes del gen TPH-1 con la conducta suicida basándose en Grade. La tabla original contiene la evaluación de 29 reportes. Esta tabla fue modificada y adaptada de TB González-Castro, BMC Psychiatry. 2014. Jul 8; 14: 196.

Se presenta un resumen de las etapas del estudio en la figura 4.4.1. La primera búsqueda incluyó 389 artículos potencialmente relevantes, de los cuales al final se seleccionaron 37 artículos; esto después de aplicar los criterios de inclusión y eliminar los estudios repetidos. Se adopta la figura 2 porque cumple con los criterios requeridos por Prisma para la presentación del meta-análisis y las revisiones sistemáticas.

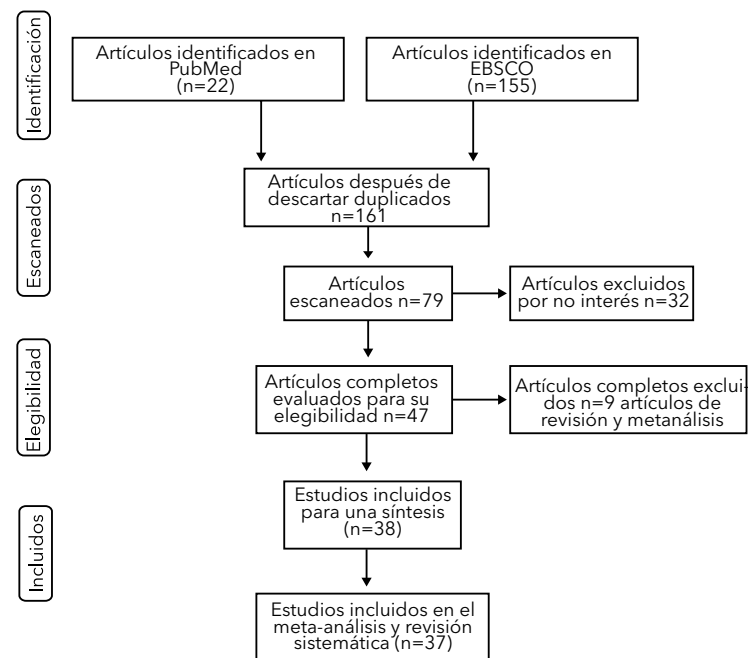


Figura 5. Diagrama de flujo de la estrategia de los criterios de inclusión/exclusión usados en el meta-análisis y la revisión sistemática. Esta figura fue modificada y adaptada de TB González-Castro, BMC Psychiatry. 2014. Jul 8; 14: 196.

La figura 6 muestra una línea del tiempo respecto de los reportes presentes en la literatura. Este tipo de gráficas ayuda a visualizar la cantidad de estudios, aunque no todo debe ser presentado en tablas. Por otro lado, es importante notar que el primer gen estudiado fue el TPH-1.

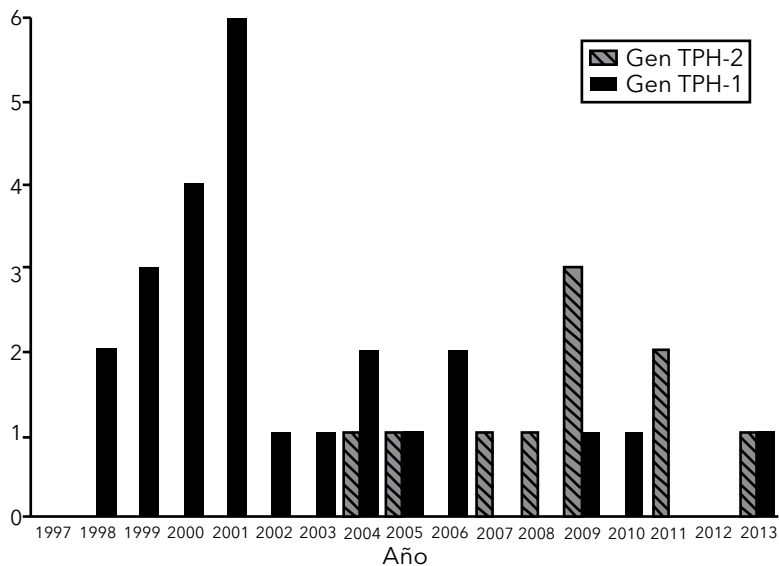


Figura 6. Distribución de las variantes de los genes TPH en los estudios de asociación con la conducta suicida publicados en *PubMed* por año. Esta figura fue modificada y adaptada de TB González-Castro, *BMC Psychiatry*. 2014. Jul 8; 14: 196.

En el caso de las variantes génicas de TPH-1 (A218C y A779C), 5,683 casos y 11,652 controles estuvieron implicados en el análisis; mientras que para las variantes génicas de TPH-2 (G-703T, A-473T y G19918A) fueron considerados 4,196 casos y 5,990 controles.

Otro aspecto importante a considerar son las características de los estudios, por lo que es necesario analizarlas brevemente. En la tabla 6 se presenta un resumen de los estudios analizados. En la primera columna aparece la referencia de los estudios incluidos. En la segunda columna, el país donde se realizó el estudio. Esto permite identificar la etnicidad de la población para, de esta manera, tener mayor precaución con la medida de heterogeneidad. En la tercera columna describimos el diagnóstico. Ello con la finalidad de que la conducta suicida se pueda analizar en general y en particular. Las columnas 4 a 7 permiten ver la relación de género dependiente. Esta información es necesaria para observar el efecto genético en el género. Las columnas 8 a 11 muestran la información genética de los polimorfismos estudiados. El equilibrio de Hardy Weinberg, para cada estudio y para la suma de todos los estudios, se presenta en las columnas finales.

Toda esta información es muy importante para la reproducibilidad del estudio. En un ambiente donde la reproducibilidad lo es todo, es fundamental presentar la mayor información posible. Es conveniente tomar en consideración este consejo cuando se está escribiendo algún reporte ya que hay que procurar que éste sea reproducible. Por último, es importante señalar que el tamaño original de la tabla 6 es muy grande y que aunque puede ser consultada en el trabajo original, sin embargo, para cumplir con el objetivo de esta obra, la tabla fue adaptada y modificada para su clara comprensión.

Referencias	Localización	Diagnóstico	Número de hombres		Número		Genotipos		Alelos		P de HWE	
			Casos	Controles	Casos	Controles	Casos AA/AC	Controles AA/AC/CC	Casos A/C	Controles A/C	Casos	Controles
Población Caucásica (variante A218C TPH-1)												
Bellivier F y cols. (1998)	Francia	Intento de suicidio con o sin maníaca	-	57	104	94	34/48/22	11/45/38	116/92	67/121	0.08	0.55
Geller T y cols. (2000)	Suecia	Intento de suicidio	57	64	165	98	30/87/48	13/47/38	147/183	73/123	1.00	0.43
Du L y cols. (2000)	Canadá	Víctimas de suicidio	-	-	35	84	6/24/5	13/52/19	36/34	78/90	0.04*	0.04*
Souery D y cols. (2001)	Alemania, Grecia, Israel, Italia y Reino Unido	Ideación suicida y trastorno bipolar	-	-	167	167	29/85/53	27/74/66	143/191	128/206	0.41	0.75
Abbar M y cols. (2001)	Francia	Intento de suicidio	105	170	231	281	43/120/68	30/133/118	206/256	193/369	0.50	0.30
Zalsman G y cols. (2001)	Israel	Intento de suicidio	40	74	84	172	16/34/34	41/85/46	66/102	167/178	0.89	0.17
Población Asiática (variante A218C TPH-1)												
Tsai SJ y cols. (1999)	Taiwán	Intento de suicidio y trastornos de humor	-	-	41	200	17/15/9	33/113/54	49/33	179/221	0.06	0.19
Ruqesha D y cols. (2002)	Alemania	Intento de suicidio	27	66	154	86	20/76/58	10/47/29	116/192	67/103	0.56	0.66
Liu X y cols. (2006)	China	Intento de suicidio	171	98	287	177	72/148/67	41/84/49	292/282	166/182	0.65	0.63
Yoon HK y cols. (2008)	Corea	Intento de suicidio y trastornos de humor	70	73	193	191	49/97/45	60/85/48	195/187	205/181	0.11	0.88

Tabla 4. Características de los estudios de asociación de las variantes A218C y A779C del gen TPH-1 en relación con la conducta suicida.

RESULTADO DEL META-ANÁLISIS DE LAS VARIANTES GÉNICAS DE TPH-1

Por otro lado, en nuestro trabajo original estudiamos las variantes A218C/rs1800532 (figura 4) y A779C/rs1799913 del gen TPH-1. En él se incluyeron diversos reportes [1-16, 18-23, 25 y 27-40] que fueron analizados en los modelos alélico, aditivo, dominante, y recesivo. Para mayor claridad presentamos únicamente el modelo alélico y evitamos así muchas gráficas, números y tablas.

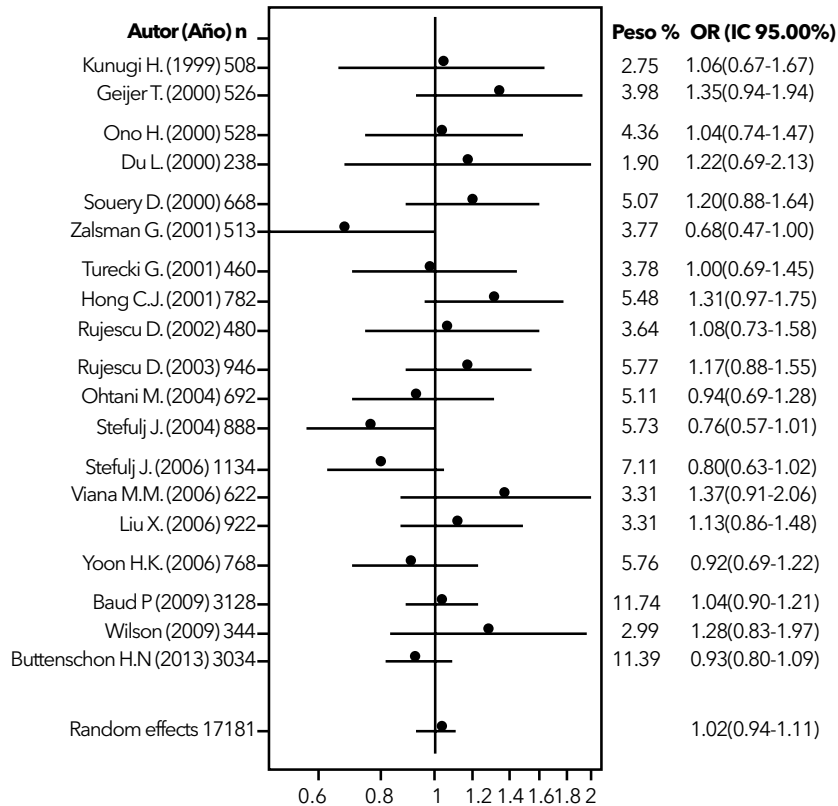


Figura 7. Odds ratio del polimorfismo A218C en presencia de heterogeneidad. Modelo alélico. Esta figura fue modificada y adaptada de TB González-Castro, *BMC Psychiatry*. 2014. Jul 8; 14: 196.

De la misma manera se analizó si hubo sesgos en las vías de publicación en ambos polimorfismo (A218C, figura 4.4.5 y A779C, véase la figura 4.4.6).

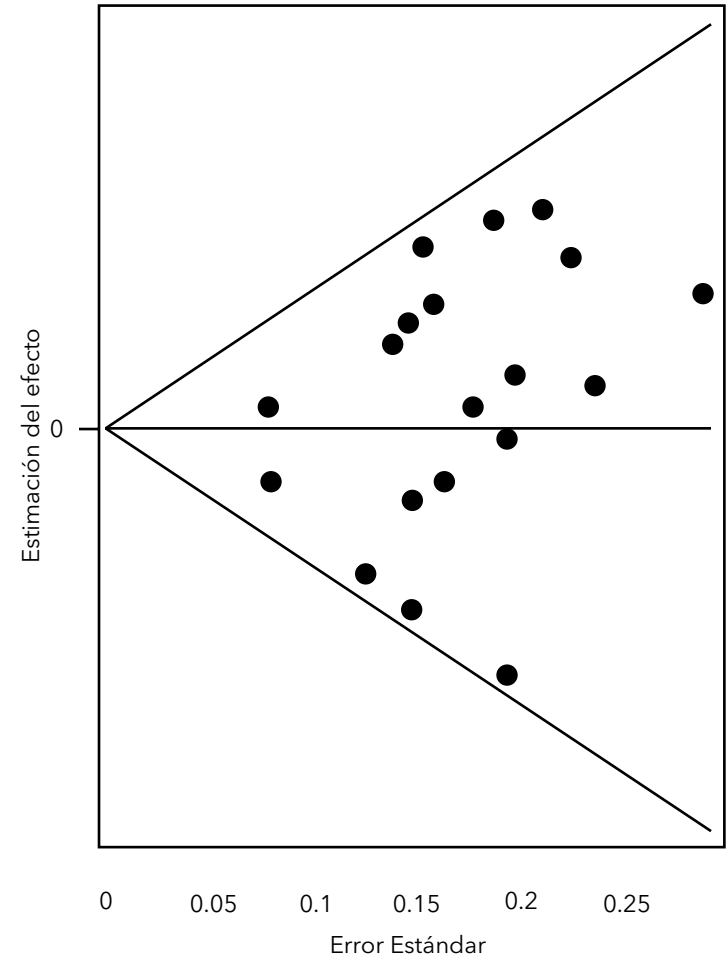


Figura 8. Gráfico de funnel de todos los estudios con heterogeneidad del polimorfismo A218C utilizando el modelo alélico. Esta figura fue modificada y adaptada de TB González-Castro, *BMC Psychiatry*. 2014. Jul 8; 14: 196.

También consideramos hacer un análisis por población caucásica y asiática separadamente con los 4 modelos mencionados anteriormente. Otro análisis implementado fue el uso de dos efectos aleatorios y fijos, ya que el tamaño de la muestra en algunos polimorfismos se ajusta al modelo de efectos aleatorios, mientras que en otros se ajusta al modelo de efectos fijos. Se observó asociación positiva en el modelo de efectos fijos, pero no en el de efectos aleatorios. Esto puede verse en la tabla 4.4.5, en la cual se están resumiendo 84 meta-análisis. En esta tabla se puede apreciar lo importante que es presentar los resultados de manera clara y ordenada. Si se va a reportar un meta-análisis con el número de datos como el que aquí presentamos, puede adoptarse este método y presentar 84 diferentes resultados en una sola tabla. Otro punto a destacar es cómo los resultados separados por poblaciones no presentan significancia estadística; sin embargo, al unir el tamaño de la muestra ésta adquiere significancia.

Modelos	Efectos aleatorios		Efectos fijos		Prueba Q (p)	Prueba Egger (p)	Efectos fijos OR(CI 95%)	Prueba Egger (p)
	OR(CI 95%)	OR(CI 95%)	OR(CI 95%)	OR(CI 95%)				
A218C								
Todas las poblaciones								
Alélico	Con heterogeneidad	1.10 (0.98-1.22)	1.09 (1.04-1.16)	<0.001	0.85	0.96 (0.76-1.22)	1.09 (0.99-1.21)	<0.0001 0.46
	Sin heterogeneidad	1.02 (0.94-1.11)	1.01 (0.95-1.08)	0.11	0.27	0.97 (0.85-1.11)	0.97 (0.85-1.11)	0.43 0.24
Aditivo	Con heterogeneidad	1.22 (0.98-1.52)	1.22 (1.09-1.37)	<0.00001	0.69	1.02 (0.67-1.54)	1.29 (1.04-1.59)	0.001 0.25
	Sin heterogeneidad	1.06 (0.90-1.24)	1.04 (0.92-1.19)	0.15	0.50	0.92 (0.71-1.19)	0.92 (0.71-1.19)	0.42 0.11
Dominante	Con heterogeneidad	1.16 (0.96-1.41)	1.16 (1.07-1.27)	<0.0001	0.93	1.17 (0.75-1.83)	0.43 (1.21-1.69)	<0.0001 0.07
	Sin heterogeneidad	1.04 (0.91-1.18)	1.02 (0.93-1.13)	0.07	0.65	1.00 (0.82-1.22)	1.00 (0.82-1.22)	0.47 0.73
Recesivo	Con heterogeneidad	1.10 (0.94-1.28)	1.04 (0.95-1.15)	0.0005	0.15	-	-	-
	Sin heterogeneidad	0.97 (0.87-1.08)	0.97 (0.87-1.08)	0.97	0.80	0.88 (0.72-1.08)	0.90 (0.76-1.06)	0.23 0.23
Población caucásica								
Alélico	Con heterogeneidad	1.12 (0.97-1.29)	1.10 (1.04-1.17)	<0.0001	0.69	0.90 (0.62-1.30)	1.11 (0.98-1.25)	<0.0001 0.60
	Sin heterogeneidad	1.01 (0.91-1.13)	1.00 (0.93-1.08)	0.006	0.36	0.95 (0.78-1.14)	0.95 (0.78-1.14)	0.58 0.25
Aditivo	Con heterogeneidad	1.25 (0.95-1.64)	1.22 (1.07-1.39)	<0.0001	0.73	0.89 (0.46-1.71)	1.36 (1.05-1.75)	<0.0001 0.80
	Sin heterogeneidad	1.05 (0.87-1.27)	1.03 (0.88-1.19)	0.18	0.22	0.80 (0.55-1.16)	0.80 (0.55-1.16)	0.69 0.94
Dominante	Con heterogeneidad	1.24 (0.96-1.59)	1.20 (1.09-1.32)	<0.0001	0.68	1.17 (0.75-1.83)	1.43 (1.21-1.69)	<0.0001 0.40
	Sin heterogeneidad	1.12 (0.97-1.28)	1.10 (1.07-1.25)	0.35	0.06	1.09 (0.83-1.44)	1.09 (0.83-1.44)	0.77 0.58
Recesivo	Con heterogeneidad	1.02 (0.84-1.24)	0.97 (0.87-1.09)	<0.0001	0.34	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)	<0.0001 0.30
	Sin heterogeneidad	0.95 (0.84-1.06)	0.95 (0.84-1.06)	0.66	0.20	0.68 (0.51-0.91)	0.68 (0.51-0.91)	0.71 0.31
Población asiática								
Alélico	Con heterogeneidad	1.06 (0.89-1.27)	1.06 (0.94-1.20)	0.04	0.72	1.05 (0.88-1.27)	1.05 (0.88-1.27)	0.93 0.84
	Sin heterogeneidad	1.11 (0.95-1.28)	1.10 (0.97-1.24)	0.21	0.30	-	-	-
Aditivo	Con heterogeneidad	1.17 (0.83-1.65)	1.18 (0.93-1.50)	0.06	0.69	1.15 (0.79-1.68)	1.15 (0.79-1.68)	0.83 0.76
	Sin heterogeneidad	1.01 (0.82-1.25)	1.01 (0.84-1.23)	0.31	0.27	0.92 (0.67-1.28)	0.92 (0.67-1.28)	0.88 1.000
Dominante	Con heterogeneidad	1.18 (0.81-1.72)	1.19 (0.97-1.45)	0.002	0.89	1.16 (0.86-1.58)	1.16 (0.86-1.58)	0.40 0.54
	Sin heterogeneidad	0.94 (0.74-1.18)	0.94 (0.74-1.18)	0.52	0.27	-	-	-

Tabla 5. Meta-análisis de los estudios casos y controles del gen TPH-1. Se resume un total de 84 meta-análisis.

Por último, es necesario reconocer que el suicidio se ha convertido en un serio problema a nivel mundial. Diversos estudios muestran la búsqueda de posibles marcadores genéticos que podrían ser útiles para prevenir la conducta suicida. La investigación científica trata de encontrar un posible mecanismo en la neurotransmisión serotoninérgica cuyos factores genéticos puedan influir en el riesgo de suicidio.

Los genes TPH se encuentran entre los principales candidatos a analizar en los estudios de asociación en la conducta suicida, ya que la enzima TPH se considera como un paso limitante en la velocidad de la biosíntesis de la serotonina. A pesar de la cantidad de estudios de asociación genética en la conducta suicida, los resultados no son concluyentes.

Hasta aquí presentamos, en primer lugar, el análisis del gen TPH-1 en pacientes con conducta suicida. Las variantes evaluadas de este gen fueron A779C (rs1799913) y A218C (rs1800532); estos dos polimorfismos son los más estudiados del gen TPH-1 y han vertido resultados interesantes.

En resumen, se analizó el alelo A vs. el alelo C, y también se evaluó la asociación con los tres modelos: aditivos, dominantes y recesivos, en una población combinada. Además, se realizó un sub-análisis en poblaciones caucásicas y asiáticas por separado para evaluar la asociación del polimorfismo de TPH-1 con la conducta suicida estudiada. Para este sub-análisis también utilizamos los mismos cuatro modelos: alélicos, aditivos, dominantes y recesivos. Los resultados obtenidos en el estudio están de acuerdo con meta-análisis anteriores los cuales muestran una fuerte asociación con CS del modelo de efectos fijos. En el meta-análisis también se encontró una asociación positiva cuando se utilizó el modelo de efectos fijos, pero no con el modelo de efectos aleatorios. Sin embargo, este resultado debe ser tomado con cautela debido a que el modelo de efectos aleatorios es más conservador que el de efectos fijos cuando éste asume que hay heterogeneidad entre los estudios. Sin embargo, la evidencia sugiere que los polimorfismos TPH A218C/A779C pueden estar asociados con una mayor susceptibilidad al presentar una conducta suicida clínicamente observable.

Existen varias explicaciones para la falta de una asociación de las variantes TPH-1 y TPH-2, con la conducta suicida.

- En primer lugar, los criterios utilizados en la selección de los grupos de control difieren entre los estudios.

- En segundo lugar, aunque los sujetos eran pacientes con conducta suicida, había diferencias en los diagnósticos. Por ejemplo, Souery D y cols. [2001] trabajaron con pacientes con trastorno bipolar que presentan CS; Yoon y cols. [2008], con sujetos depresivos con CS; Paik I y cols. [2000], con pacientes esquizofrénicos; y Turecki G y cols. [2001], con conducta suicida solamente. En este punto se debe observar que el diagnóstico presentado en las tablas introductorias rinde dividendos pues nos explica las variaciones entre los estudios. Como consecuencia se puede explicar la falta de replicación de los resultados de los estudios.
- Otra posibilidad es la heterogeneidad genética. Algunos autores han demostrado que la distribución de las frecuencias de las variantes de TPH-2 puede depender de la etnicidad. Por lo tanto, como se evaluó la asociación de la CS en varias poblaciones, esto pudo haber afectado los resultados.
- La cuarta explicación considera la presencia de otro gen en la interacción con TPH-2, de modo que el riesgo de presentar CS aumenta clínicamente.
- También queremos hacer hincapié en la importancia de emplear muestras de mayor tamaño para permitir observar resultados más concluyentes.

La siguiente lista expone las limitaciones de este estudio:

- En primer lugar, el presente meta-análisis se basó únicamente en los estudios publicados. Consideramos que mediante la selección de los resultados publicados nos aseguramos de que nuestro meta-análisis excluyera los estudios mal diseñados.
- En segundo lugar, aunque el presente análisis implica un gran número de estudios y variantes genéticas, es relativamente pequeño en comparación con otros meta-análisis sobre diferentes enfermedades.
- En tercer lugar, no se realizó un análisis por género ya que no siempre era posible obtener todos los datos en los informes o directamente de los autores.
- En cuarto lugar, no se realizó el análisis de las poblaciones de los asiáticos en todas las variantes del gen TPH- 2 pues no había suficientes estudios.
- En quinto lugar, no se evaluaron endofenotipos que pudieran incrementar el riesgo de presentar una conducta suicida.
- Como último comentario señalamos que, aunque hay un anterior meta-análisis de la evaluación de la asociación del gen TPH-1 (A218C y A779C) y la conducta suicida, nuestro estudio contiene los datos más recientes y emplea varios tipos de modelos para realizarlo.

En resumen, se llevó a cabo un meta-análisis que evalúa la asociación de las variantes genéticas A779C (rs1799913) y A218C (rs1800532) del gen TPH-1. Nuestro análisis de TPH-1 proporcionó evidencia que indica que las variantes A218C/A779C TPH-1 pueden ser un factor de riesgo para la presentación de una conducta suicida, lo cual está de acuerdo con lo que se informó en previos meta-análisis [32, 35, 41, 48 y 49]. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela ya que nuevos estudios con grandes tamaños de muestra en diferentes poblaciones étnicas deben llevarse a cabo para confirmar estos hallazgos.

REFERENCIAS

1. Wilson ST, Stanley B, Brent DA, Oquendo MA, Huang YY and Mann JJ. "The Tryptophan Hydroxylase-1 A218C Polymorphism is Associated with Diagnosis, but not Suicidal Behavior, in Borderline Personality Disorder". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009; 5 (2): 202-208.
2. Rujescu D, Giegling I, Sato T, Hartmann AM and Moller HJ. "Genetic Variations in Tryptophan Hydroxylase in Suicidal Behavior: Analysis and Meta-analysis". *Biol Psychiatry.* 2003; 54 (4): 465-473.
3. Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J et al. "Haplotype-based Linkage of Tryptophan Hydroxylase 2 to Suicide Attempt, Major Depression, and Cerebrospinal Fluid 5-hydroxyindoleacetic Acid in 4 Populations". *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62 (10): 1109-1118.
4. Zill P, Preuss UW, Koller G, Bondy B and Soyka M. "SNP- and Haplotype Analysis of the Tryptophan Hydroxylase 2 Gene in Alcohol-dependent Patients and Alcohol-related Suicide". *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (8): 1687-1694.
5. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnola M et al. "Identification of Four Variants in the Tryptophan Hydroxylase Promoter and Association to Behavior". *Mol Psychiatry.* 1999; 4 (4): 360-368.
6. Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller HJ, Bondy B and Ackenheil M. "Single Nucleotide Polymorphism and Haplotype Analysis of a Novel Tryptophan Hydroxylase Isoform (TPH2) Gene in Suicide Victims". *Biol Psychiatry.* 2004; 56 (8): 581-586.
7. Haghghi F, Bach-Mizrachi H, Huang YY, Arango V, Shi S, Dwork AJ et al. "Genetic Architecture of the Human Tryptophan Hydroxylase 2 Gene: Existence of Neural Isoforms and Relevance for Major Depression". *Mol Psychiatry.* 2008; 13 (8): 813-820.
8. Must A, Tasa G, Lang A, Vasar E, Koks S, Maron E et al. "Variation in Tryptophan Hydroxylase-2 Gene Is not Associated to Male Completed Suicide in Estonian Population". *Neurosci Lett.* 2009; 453 (2): 112-114.
9. Baud P, Perroud N, Courtet P, Jaussent I, Relecom C, Jollant F et al. "Modulation of Anger Control in Suicide Attempters by TPH-1". *Genes Brain Behav.* 2009; 8 (1): 97-100.
10. Ohtani M, Shindo S and Yoshioka N. "Polymorphisms of the Tryptophan Hydroxylase Gene and Serotonin 1A Receptor Gene in Suicide Victims among Japanese". *Tohoku J Exp Med.* 2004; 202 (2): 123-133.

11. Mouri K, Hishimoto A, Fukutake M, Shiroyiwa K, Asano M, Nagasaki Y et al. "TPH2 is not a Susceptibility Gene for Suicide in Japanese Population". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33 (8): 1546-1550.
12. Liu X, Li H, Qin W, He G, Li D, Shen Y et al. "Association of TPH1 with Suicidal Behaviour and Psychiatric Disorders in the Chinese Population". *J Med Genet*. 2006. Feb; 43 (2): e4.
13. Viana MM, De Marco LA, Boson WL, Romano-Silva MA and Correa H. "Investigation of A218C Tryptophan Hydroxylase Polymorphism: Association with Familial Suicide Behavior and Proband's Suicide Attempt Characteristics". *Genes Brain Behav*. 2006; 5 (4): 340-345.
14. Stefulj J, Mokrovic G, Hranilovic D, Bordukalo-Niksic T, Bakula M, Kubat M et al. "Functional Promoter Polymorphism of the Neuronal Isoform of Tryptophan Hydroxylase (TPH2) in Suicide". *Psychiatry Res*. 2011; 186 (2-3): 446-447.
15. Pooley EC, Houston K, Hawton K and Harrison PJ. "Deliberate Self-harm is Associated with Allelic Variation in the Tryptophan Hydroxylase Gene (TPH A779C), but not with Polymorphisms in Five other Serotonergic Genes". *Psychol Med*. 2003; 33 (5): 775-783.
16. Abbar M, Courtet P, Bellivier F, Leboyer M, Boulenger JP, Castelhan D et al. "Suicide Attempts and the Tryptophan Hydroxylase Gene". *Mol Psychiatry*. 2001; 6 (3): 268-273.
17. Bennett PJ, McMahon WM, Watabe J, Achilles J, Bacon M, Coon H et al. "Tryptophan Hydroxylase Polymorphisms in Suicide Victims". *Psychiatr Genet*. 2000; 10 (1): 13-17.
18. Saetre P, Lundmark P, Wang A, Hansen T, Rasmussen HB, Djurovic S et al. "The Tryptophan Hydroxylase 1 (TPH1) Gene, Schizophrenia Susceptibility, and Suicidal behavior: A Multi-centre Case-control Study and Meta-analysis". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010; 5 (2): 387-396.
19. Geijer T, Frisch A, Persson ML, Wasserman D, Rockah R, Michaelovsky E et al. "Search for Association between Suicide Attempt and Serotonergic Polymorphisms". *Psychiatr Genet*. 2000; 10 (1): 19-26.
20. Stefulj J, Kubat M, Baliija M, Skavic J and Jernej B. "Variability of the Tryptophan Hydroxylase Gene: Study in Victims of Violent Suicide". *Psychiatry Res*. 2005; 134 (1): 67-73.
21. Stefulj J, Kubat M, Baliija M and Jernej B. "TPH Gene Polymorphism and Aging: Indication of Combined Effect on the Predisposition to Violent Suicide". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 5 (2): 139-141.
22. Paik I, Toh K, Kim J and Lee C. "TPH Gene May be Associated with Suicidal Behavior, but not with Schizophrenia in the Korean Population". *Hum Hered*. 2000; 50 (6): 365-369.
23. Zupanc T, Pregelj P, Tomori M, Komel R and Paska AV. "TPH2 Polymorphisms and Alcohol-related Suicide". *Neurosci Lett*. 2011; 490 (1): 78-81.
24. Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L and Samaan Z. "The Association of Attempted Suicide with Genetic Variants in the SL-C6A4 and TPH Genes Depends on the Definition of Suicidal Behavior: A Systematic Review and Meta-analysis". *Transl Psychiatry*. 2012; 2 (2): 96.
25. Yoon HK and Kim YK. "Association between Serotonin-related Gene Polymorphisms and Suicidal Behavior in Depressive Patients". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32 (5): 1293-1297.
26. Li D and He L. "Further Clarification of the Contribution of the Tryptophan Hydroxylase (TPH) Gene to Suicidal Behavior Using Systematic Allelic and Genotypic Meta-analyses". *Hum Genet*. 2006; 119 (3): 233-240.
27. Bellivier F, Chaste P and Malafosse A. "Association between the TPH Gene A218C Polymorphism and Suicidal Behavior: A mMeta-analysis". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004; 1 (1): 87-91.
28. Jernej B, Stefulj J, Hranilovic D, Baliija M, Skavic J and Kubat M. "Intronic Polymorphism of Tryptophan Hydroxylase and Serotonin Transporter: Indication for Combined Effect in Predisposition to Suicide". *J Neural Transm*. 2004; 111 (6): 733-738.
29. Hong CJ, Tsai SJ and Wang YC. "Association between Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders". *Schizophr Res*. 2001; 49 (1-2): 59-63.
30. Rujescu D, Giegling I, Bondy B, Gietl A, Zill P and Moller HJ. "Association of Anger-related Traits with SNPs in the TPH Gene". *Mol Psychiatry*. 2002; 7 (9): 1023-1029.
31. Souery D, Van Gestel S, Massat I, Blairy S, Adolfsson R, Blackwood D et al. "Tryptophan Hydroxylase Polymorphism and Suicidality in Unipolar and Bipolar Affective Disorders: A Multicenter Association Study". *Biol Psychiatry*. 2001; 49 (5): 405-409.
32. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC et al. "A Tryptophan Hydroxylase Gene Marker for Suicidality and Alcoholism". *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (7): 593-602.
33. Roy A, Rylander G, Forslund K, Asberg M, Mazzanti CM, Goldman D et al. "Excess Tryptophan Hydroxylase 17 779C Allele in Surviving Cotwins of Monozygotic Twin Suicide Victims". *Neuropsychobiology*. 2001; 43 (4): 233-236.
34. Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Seguin M, Tousignant M et al. "TPH and Suicidal Behavior: A Study in Suicide Completers". *Mol Psychiatry*. 2001; 6 (1): 98-102.

35. Zalsman G, Frisch A, King RA, Pauls DL, Grice DE, Gelernter J et al. "Case Control and Family-based Studies of Tryptophan Hydroxylase Gene A218C Polymorphism and Suicidality in Adolescents". *Am J Med Genet.* 2001; 105 (5): 451-457.
36. Buttenschon HN, Flint TJ, Foldager L, Qin P, Christoffersen S, Hansen NF et al. "An Association Study of Suicide and Candidate Genes in the Serotonergic System". *J Affect Disord.* 2013; 148 (2-3): 291-298.
37. Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T et al. "No Evidence for an Association of Polymorphisms of the Tryptophan Hydroxylase Gene with Affective Disorders or Attempted Suicide among Japanese Patients". *Am J Psychiatry.* 1999;156(5):774-776.
38. Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y et al. "Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphisms Are not Associated with Suicide". *Am J Med Genet.* 2000; 96 (6): 861-863.
39. Du L, Faludi G, Palkovits M, Bakish D and Hrdina PD. "Tryptophan Hydroxylase Gene 218A/C Polymorphism is not Associated with Depressed Suicide". *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000; 3 (3):215-220.
40. Tsai SJ, Hong CJ and Wang YC. "Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphism (A218C) and Suicidal Behaviors". *Neuroreport.* 1999; 10 (18): 3773-3775.

Meta-análisis en medicina.

Una herramienta para su aplicación en la investigación
clínica y experimental. Ejemplos en psiquiatría.

Se terminó de imprimir en diciembre de 2015,
en los talleres de Litográfica Ingramex, S.A. de C.V.
Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda
C.P. 09810, México, D.F.
Tiraje: 1000 ejemplares.