

Meta-análisis de la asociación entre las variantes VAL66MET de BDNF, 2/3/4 de APOE y la esquizofrenia

Meta-analysis of the association between the VAL66MET variants of BDNF, 2/3/4 of APOE and the schizophrenia



William García Riveros

Licenciado en Biología, Universidad Distrital Francisco José de Caldas. Integrante del Grupo de investigación BIOMOL.

E-mail: williamgarciar@hotmail.com



Nidya Tibana

Licenciada en Biología, Universidad Distrital Francisco José de Caldas.

E-mail: nadieta11@hotmail.com



RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental de tipo multifactorial, por lo que su etiología aún sigue en discusión, se han determinado diversos candidatos como factores de riesgo genético al fenotipo, entre ellos los postulados en el meta-análisis, el gen APOE codifica para una proteína implicada en el transporte de lípidos, siendo la variable e4 candidata importante a factor de riesgo para la esquizofrenia, y el polimorfismo BDNF VAL66MET implicado en alteraciones de secreción intercelular en la neurotrofina, postulado en la asociación con el trastorno. Se realizó una revisión sistemática a través de diversas bases de datos, compilando 25 estudios caso-control relacionados con la asociación de alguna de las variables a la esquizofrenia, bajo estrictos criterios de elegibilidad, a partir de ellos se determinó la asociación meta-analítica utilizando el modelo de efectos aleatorios, infiriendo la incidencia del alelo de riesgo y el genotipo portador del mismo a la esquizofrenia. Se encontró una leve asociación de la variante e4 en la etnia caucásica, por otra parte, ni el alelo Met ni el genotipo portador reflejó una asociación significativa al fenotipo, estos resultados contrastan la gran cantidad de estudios contradictorios publicados en los últimos años, estableciendo un resultado global acerca de la influencia de las variantes con el genotipo.

Palabras Clave: Meta-análisis (MESH), APOE (MESH), BDNF (MESH), factor de riesgo (MESH); esquizofrenia (MESH)

ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder based on multiple factors, so the etiology is still under discussion; many candidates have been identified as genetic risk factors to the phenotype, including the postulates in the

meta-analysis. APOE gene codes for a protein involved in the transport of lipids being the variable candidate e4 important risk factor for schizophrenia and polymorphism VAL66MET BDNF involved in intercellular secretion alterations in the neurotrophin, postulated in association with the disorder. A systematic review was conducted through various databases, compiling 25 case-control studies related to the association of some of the variables to schizophrenia, under strict eligibility criteria, among them meta-analytic association was determined using the random effects model, for inferring the impact of the risk allele and the genotype at schizophrenia. It was obtained a slight association of the e4 variant in Caucasians. On the other hand neither the Met genotype carrier, neither allele Met have showed a significant association to phenotype, these results contrast the many contradictory studies published in recent years, thus generating overall result of the influence of genotype variants.

Keywords: Meta-analysis, APO E, BDNF, risk factor, Schizophrenia.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental de interés poblacional, presente en cerca del 1% de la población mundial (Jablensky, 1999, 2000). Se identifica por presentar entre sus síntomas alucinaciones, pérdida de estimación de la realidad, alteraciones en la personalidad, reflejando en sí una transformación desfavorable de la conducta, con un predominante deterioro progresivo de las funciones cognitivas (Evans, Chua, Mckenna & Wilson, 1997; Pardo, 2005; Barrera, 2006; Lu *et al.*, 2012) (Zhang *et al.*, 2012). Siendo su etiología indefinida por ser una enfermedad multifactorial (Gottesman & Bertelsen, 1989), en consecuencia, se ha

relacionado con una gran cantidad de genes como factores de riesgo a la misma (Gejman, 2012). Entre ellos los genes BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) en relación con el polimorfismo Val66Met y APOE (*Apolipoprotein E*) (Ver tabla 1), los cuales codifican para proteínas involucradas en diversos procesos neurocognitivos (Forero & Sánchez, 2008).

El gen Factor Neurotóxico Derivado del Cerebro BDNF, codifica para una proteína perteneciente a la familia de las neurotrofinas, por consiguiente, está implicado en la neurogénesis, el crecimiento y la reparación neuronal. Su estructura posee un polimorfismo denominado VAL66MET BDNF, ubicado en la región pro-BDNF, cuya expresión sustituye una valina por una metionina, por ende su sustitución repercute en la funcionalidad de la proteína por el cambio en su estructura primaria (Seidah Benjannet, Pareek, Chrétien & Murphy, 1996).

VAL66MET de BDNF a corde a diversos estudios de genotipificación, posee dos alelos: Val y Met, en donde el alelo Met se señala como implicado en la disfunción de la secreción intracelular de la proteína (Seidah *et al.*, 1996; Egan *et al.*, 2003). Por ello el alelo (Met) es liado como posible factor de riesgo a padecer esquizofrenia en diversas investigaciones, cuyos resultados arrojan contradicciones entre sí, de modo que algunos resultados determinan la no asociación directa genotipo-fenotipo (Suchanek, 2013). Posiblemente por la variación del diagnóstico del fenotipo y el método estadístico utilizado, en contraste con algunos postulados, cuyas derivaciones demuestran relación con el fenotipo (Gratacòs *et al.*, 2007; Lu, 2012; Zhang *et al.*, 2012).

El gen APOE codifica para una apolipoproteína polimórfica con tres isoformas comunes dentro de la población

(E2, E3 y E4) (Utermann, 1989; Hallman *et al.*, 1991; Yang *et al.*, 2007). Ésta se relaciona con el transporte de lípidos, con la reparación y diferenciación dentro de las células del sistema nervioso (Mahley, 1988).

En consecuencia, el gen APOE posee tres clases de alelos e2, e3 y e4, estipulándose en diferentes estudios su influencia dentro del desarrollo de patologías como factores de riesgo, en las cuales el alelo e4 ha incidido en él desarrollo de la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (Setó-Salvia, 2010). Debido a lo cual en determinadas investigaciones, este alelo es un posible candidato como factor de riesgo a la esquizofrenia, sin embargo en muchos de los estudios, la variante de riesgo e4, no se relacionó con susceptibilidad a la enfermedad, al no hallar diferencias significativas entre las frecuencias alélicas de controles y casos (Sorbi *et al.*, 1998; Thibaut, 1999). En contraposición a lo anterior, se ha evidenciado el efecto de e4 como corresponsable del desarrollo de esquizofrenia en diversas poblaciones del mundo (Harrington *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 2003).

La importancia de determinar la incidencia de estas dos variables genéticas como factores de riesgo, establecerá el avance de nuevas estrategias para detectar su desarrollo temprano, como valor predictivo. Por consiguiente, necesarios en la prevención del desarrollo de la patología en estadios prematuros (Rodríguez, 2002). Lo anterior a partir de avances investigativos en donde se establece la incidencia de las variables e4 de APOE (Harrington *et al.*, 1995; Matorell, 2001; Liu *et al.*, 2003) y Val66Met de BDNF (Lu *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2012; Gratacòs *et al.*, 2007) en la aparición temprana del trastorno de manera manifiesta.

Razón por la cual se analizará la asociación entre cada una de las variables de riesgo y el fenotipo, determinando sus consecuencias

al desarrollo de la esquizofrenia a partir del tamaño del efecto. Entendiendo así la preponderancia de reconocer posibles efectos poli-génicos en la enfermedad, a partir de estudios de este tipo (Rodríguez, 2002).

Método

Búsqueda de literatura

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura relacionada en el estudio de asociación de la esquizofrenia con las variantes alélicas, acorde al protocolo meta-analítico establecido, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), necesario al identificar estudios elegibles, evitando así el riesgo de sesgo de publicación (Urrutia & Bonfill, 2010).

Se recurrió a las bases de datos Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>), Huger Navigator (<http://www.hugenavigator.net>), PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com>), Springer Open (<http://www.springeropen.com>), y Google Scholar (<https://scholar.google.es/>), entre las más preponderantes. En ellas se utilizaron las palabras APOE E ó *apolipoprotein E*, *apolipoprotein E and schizophrenia*, BDNF VAL66MET, G196A o RS6265 and schizophrenia como comandos para activar los motores de búsqueda respectivamente.

Los resúmenes recuperados fueron leídos identificando los estudios que relacionaban el fenotipo con cada una de las variantes, estableciendo resultados preponderantes al determinar la asociación variante-fenotipo. También se tuvo en cuenta las referencias citadas en los artículos científicos, para identificar informes que no estuviesen

por algún motivo en las bases de datos anteriormente mencionadas.

Los criterios de elegibilidad

Solo se examinaron estudios relacionados con las formas alélicas comunes de APOE e2, e3, e4, y el polimorfismo VAL66MET de BDNF, los cuales fueron incluidos en el meta-análisis, estos a su vez debían reunir los siguientes parámetros: a) ser estudios caso-control, b) ser publicaciones revisadas por pares, c) debían presentar datos originales, es decir los datos de las muestras usados en más de una publicación de categorías similares eran excluidos, d) los controles debían estar en equilibrio de Hardy Weinberg, lo cual indicaba que no existía ninguna anomalía que causara sesgos por alteraciones en las frecuencias alélicas, e) debían tener los datos necesarios para que se pudiese calcular el tamaño del efecto.

En la medida de lo posible se excluyeron las investigaciones que relacionaban la variante con otro gen, los estudios que asociaban la patología con trastornos comórbidos, es decir aquellos que incluían diversos subgrupos dentro de la muestra estadística y por ende clasificaban a los casos junto con otros trastornos, debido a que los test utilizados podrían haberse enfocado como primordiales para el diagnóstico de otros factores generando sesgos en la publicación por situar como preponderante las muestras de estos trastornos mórbidos

También se excluyeron los que se basaban en pacientes bajo tratamiento farmacológico.

A partir de lo anterior se obtuvieron 42 artículos, de los cuales se excluyeron 17 por no presentar de manera específica los datos, o los autores de los mismos no respondieron a la petición de información para complementarlos. Esto determinó 12 estudios

elegibles para APOE y 13 para VAL66MET de BDNF en relación con la patología, siendo incluidos en el estudio meta-analítico (Ver diagrama 1).

Características de estudio

Para delimitar en las variables posibles influencias moderadoras del efecto de los estudios de casos y controles de la población, se identificó la etnicidad de la muestra, la media de los grupos control y casos. Las características descriptivas de los 25 estudios contenidos en el meta-análisis estarán disponibles a petición.

Análisis estadístico

Los datos de cada una de las indagaciones fueron clasificados por el fenotipo, sin tener en cuenta subtipos del mismo, (sujetos con esquizofrenia y controles sanos). Se evaluó el equilibrio de Hardy Weimberg a partir del número de individuos de cada genotipo en los estudios de manera independiente a los establecidos, todo bajo el programa EXCEL versión 14.0 de 2011 utilizando el test χ^2 Pearson. Se examinaron los alelos y los genotipos, construyendo una tabla de dos por dos para cada una de las variables, en las que se determinaba el alelo de riesgo frente a los otros alelos y el genotipo portador del alelo de riesgo frente a los no portadores de al menos un alelo. Lo antepuesto para cada una de las variantes con respecto a la esquizofrenia, a partir de ello se utilizaron los ORs (Odds ratios), en los cuales un valor superior a 1 indicaría una asociación positiva entre los alelos de riesgo o los genotipos portadores y el fenotipo, ya que con este se aprecia la probabilidad de que el alelo de riesgo esté presente con mayor frecuencia en los casos comparados con los controles.

Al determinar la heterogeneidad entre los estudios seleccionados, con la intención de comprobar si el tamaño del efecto proviene de una muestra homogénea, se utilizó el modelo estadístico Q con Chi-cuadrado y el test I^2 , bajo la fórmula $I^2 = Q - k + 1/Q$, en donde “2” es el número de estudios. Cada uno de los estudios fue expresado bajo el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (1986).

Los OR en cada una de las investigaciones se determinó bajo el (IC) 95%, este método de efectos aleatorios produce intervalos de confianza más amplios cuando existe heterogeneidad, sin embargo, el resultado se comprobará mediante el gráfico de Galbraith (1988), corroborando así la potencia del modelo.

También se manejó un análisis de sensibilidad para demostrar la influencia de los estudios individuales en el OR agrupado, comprobando mediante la eliminación secuencial de cada uno de los estudios.

El sesgo de publicación se determinó bajo el test z mediante el método de Begg & Mazumdar (1994) y el estadístico de Egger bajo el t-test. El metaanálisis fue realizado mediante el uso del programa EPIDAT 3.1 (Organización Panamericana de la Salud, OPS/OMS) (Santiago *et al.*, 2010). Los criterios de inclusión y demás aspectos generales acorde al diseño de la revisión fueron avalados y analizados por dos miembros del grupo de investigación BIOMOL de la Universidad Distrital F. J. C. a manera de doble ciego, evitando sesgos en los resultados estadísticos.

Resultados

APOE

De los 12 estudios caso control para esquizofrenia se obtuvo una muestra de 1203

casos y 1679 controles (Igata *et al.*, 1997; Lan Hong, Chen, & Sim, 1997; Sorbi *et al.*, 1998; Thibaut, 1999; Corbo, 1999; Lee *et al.*, 2001; Suiz *et al.*, 2002; Liu *et al.*, 2003; Dean *et al.*, 2003; Moberg *et al.*, 2006; Vila, 2011). Solo cuatro estudios determinaron una preponderante asociación positiva entre el genotipo portador e4 y el fenotipo (Harrington *et al.*, 1995; Corbo, 1999; Liu *et al.*, 2003; Moberg *et al.*, 2006) (Ver tabla 2).

El OR agrupado para el genotipo portador e4 alelo de riesgo, determinó una asociación leve al fenotipo, la cual no se puede aseverar, acorde a lo establecido bajo el tamaño del efecto (OR = 1.1), (Q = 19,48; gl=11; p = 0.052, I²= 33,2 %) (Ver gráfico 1). El anterior dato de la prueba de Dersimonian y Laird (1986) no establece la no existencia de evidencia de heterogeneidad, por ende fue necesario corroborar bajo el gráfico de Galbraith, pues la probabilidad pudo indicar una diferencia significativa acorde al índice de confiabilidad, es decir puede haber evidencia estadísticamente significativa de heterogeneidad debido a que la probabilidad está muy cerca de 0.05.

Con lo previo, posterior a la observación, se procedió a diferenciar los estudios, ya que se obtuvo evidencia de heterogeneidad entre los mismos, con una clara influencia de las investigaciones: () (Harrington *et al.*, 1995; Igata *et al.*, 1997; Lan Hong, Chen, & Sim, 1997; Liu *et al.*, 2003), pues estos fueron los que más contribuyeron a la heterogeneidad, por caer fuera de las bandas de confianza del gráfico de Galbraith. Corroborando sobre el análisis de sensibilidad se obtuvo un índice de heterogeneidad bajo (Q = 12,80, gl = 7, p = 0,07, I²= 21,87%) con (OR = 1.31; IC 95% = (0.92– 1.86)), sin sesgo de publicación (Z = -0,098, p = 0.93), (t = 1.14, p = 0.27) (Ver gráfico 2 y 3), hallando un tamaño del efecto moderado entre el genotipo portador e4 y el fenotipo (Ver gráfico 4).

También se trató de inferir el efecto y la variabilidad al dividir los estudios por etnicidad, pues se han determinado estudios en los cuales las variantes de riesgo no son las mismas entre poblaciones, debido a la interacción del genotipo regulado por la dependencia con el medio donde se establecen (Corbo, 1999).

Para los estudios asiáticos hubo heterogeneidad (Q = 19,48, gl = 11, p = 0,05, I²=74%), se discriminó el estudio (Liu *et al.*, 2003), el cual presentó anomalías en el equilibrio de Hardy Weinberg en un subgrupo del mismo, obteniendo (OR = 0.42; IC 95% = (0.22-0.79), (Q = 0.34, gl = 2, p = 0.84, I²=79%); sin sesgo de publicación (z = 0.00, p = 0.43). Hallando la no asociación entre este genotipo y la patología, lo cual indica la no asociación al fenotipo en esta etnia, presentando una alta heterogeneidad (Ver tabla 2).

Para la etnia caucásica se obtuvo (OR = 1,21; IC 95% = (0,97-1,51), z = 0,86, p = 0,38); (Q = 6,19; gl = 7: p = 0,51, I²=0%), revelando una leve asociación del genotipo portador del alelo e4 con el fenotipo. Al comprobar el OR global para el alelo e4 no se observó asociación sobresaliente. Corregida la heterogeneidad se obtuvo (OR = 1,05; IC 95% = (0,85 -1,30)), (Q = 6,46; gl = 7: p = 0,48, I²=0%), sin sesgo en su publicación (z = -0.12, p = 0,9) (Ver gráfico 5).

Cuando se separó el estudio por etnicidad en relación con el alelo, para la etnia asiática después de la corrección de heterogeneidad, bajo el gráfico de Galbraith y el análisis de sensibilidad discriminando un estudio [22], (OR= 0.45; IC 95% = (0.25-0.81)); sin sesgo de publicación (z= 1.04, p= 0.29); (Q= 0.15, gl= 2, p= 0.92, I²=0%), donde estipuló la no asociación con el alelo.

Para los caucásicos la síntesis de los resultados fueron (OR = 1.19; IC 95% = (0.95-1,49), sin sesgo de publicación (z = 0.86, p = 0,38); (Q = 7,88; gl = 7: p = 0,34, I²=0%),

indicando una leve asociación del alelo e4 como factor de riesgo, con un índice de heterogeneidad no significativo.

BDNF VAL66MET

De los 13 estudios utilizados en este meta-análisis se obtuvo una muestra de 4035 controles y 3849 casos (Neves, 2005; Tochigi *et al.*, 2006; Gratacòs *et al.*, 2007; Golimbet *et al.*, 2008; Takahashi *et al.*, 2008; Zhou, 2010; Yi *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2012; Kayahan *et al.*, 2013; Soritopoulou, 2013; Suchanek, 2013; Chen *et al.*, 2014) de todos los estudios analizados, 4, todos ellos asiáticos determinaron una asociación del genotipo portador de Met con el fenotipo (Takahashi *et al.*, 2008; Yi *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2014) (Ver tabla 3).

El OR agrupado para el genotipo portador de la variante Met en todos los estudios fue de (OR = 0,98; IC 95% = (0,81- 1,18), (Q = 34, 61; gl = 12: p = 0,0005, I²=59%); sin sesgo de publicación (z = 0,91, p = 0,36) (t = 0,97, p = 0,35); siendo heterogéneo (Ver gráfico 6), lo que podría indicar alguna variable moderadora en los resultados de los OR agrupados, impidiendo así la homogeneidad. Al corregir la heterogeneidad del meta-análisis bajo el gráfico de Galbraith (1988), se prescindió de los siguientes estudios: (Neves, 2005) (Yi *et al.*, 2011) (Lu *et al.*, 2012), obteniendo (OR = 0,9; IC 95% = (0,8- 1,01)), (Q = 6,55; gl = 9: p = 0,68, I²=0%); sin sesgo de publicación (z = 0,7155, p = 0,4743), (t = 1,06, p = 0,31) (Ver Gráficos 7 y 8), lo cual indica la no asociación de la variable de riesgo (Ver Gráfico 9).

También se dividieron las investigaciones en dos grupos, permitiendo determinar algún efecto del genotipo en cada una de las etnias, el primero para la etnicidad asiática indicó una asociación positiva con heterogeneidad

(OR = 1.2; IC = 0,92-1,53), (Q = 17,62, I²=54%), sin sesgo de publicación (z = 0,91, p = 0,3); al corregir la heterogeneidad bajo el gráfico de Galbraith y el análisis de sensibilidad se prescindió de (Yi *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2012), infiriendo (OR = 0,95; IC 95% = (0,81- 1,11)), (Q = 3,33; gl = 4: p = 0,502,); sin sesgo de publicación (z = 1,224; p = 0,22), determinando la no asociación del genotipo portador en la etnia asiática; para el grupo de los estudios caucásicos hubo heterogeneidad (OR = 0,74; Q = 14,7; gl = 5, I²=52%).

Al establecer la influencia del alelo de riesgo Met, el OR agrupado obtenido fue (OR = 0,92; IC 95% = (0,85- 1,01)), (Q = 14,92; gl = 12, p = 0,24, I²=6%); (z = 0,9, p = 0,36), revelando la no significancia de sesgo de publicación o de heterogeneidad, analizando los resultados para OR no hubo una asociación positiva, es decir el alelo Met no es una variable de riesgo para la esquizofrenia.

Al separar los datos en los grupos por etnia, el resultado para el alelo Met en la etnia asiática fue heterogéneo debido a la variabilidad entre los estudios, al corregirla los resultados fueron: (OR = 0,93; IC 95% = (0,84 - 1,03)), (Q = 2,23; gl = 4: p = 0,69, 0%), indicando la no asociación, sin sesgo de publicación (z = 0,73, p = 0,46).

Para los caucásicos no se encontró una influencia significativa, de la cual no se observa evidencia estadística de heterogeneidad del alelo Met al fenotipo, con una muestra en (OR = 0,82; IC 95% = (0,7 - 0,95), (Q = 6,19; gl = 5: p = 0,28, I²=3%), sin presentar sesgo de publicación (z = 0,75, p = 0,45); por lo anterior se puede inferir bajo el meta-análisis, la no efectividad del alelo Met como factor de riesgo al fenotipo, en el resultado universal o en los grupos.

Discusión

Este estudio meta-analítico es una gran herramienta para determinar la influencia de las variables genéticas, objeto de investigación como factores de riesgo candidatos al fenotipo específico (Tochigi *et al.*, 2006; Takahashi *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2014), aclarando que si bien a partir de ello se pudo inferir resultados relevantes con respecto a la asociación, también se estipuló la variabilidad que existe entre estudios, importantes al promover a futuro mecanismos los cuales permitan establecer estudios más concretos y reproducibles en epidemiología genética (Sitskoorn Aleman, Ebisch, Appels, & Kahn, 2011; Wisdom, Callahan, & Hawkins., 2011).

Con lo anterior acorde a los resultados, se evidenció un índice de heterogeneidad moderado en algunas de las asociaciones, como el observado en el estudio referente a la etnia caucásica y el genotipo portador del alelo Met de BDNF, posiblemente influenciado por los diversos tipos de estratificación de la muestra en los estudios seleccionados.

Este importante artículo meta-analítico, el cual incrementa el grado de los estudios de muestras pequeñas, al mirar la distribución genotípica y alélica de los casos, encontró un desequilibrio de Hardy-Weinberg en un subgrupo de la muestra del estudio de Liu W., *et al.*, (2003), siendo necesario excluir este subgrupo. Posterior a ello se estableció una asociación leve en los resultados, posiblemente debido a la heterogeneidad influida por la selección de protocolos metodológicos internos de cada investigación, en donde el número de las muestras y los modelos de investigación de los mismos variaban de uno a otro.

Al dividir los grupos por etnicidad, la etnia asiática no presentó asociación de la variable e4 de APOE con el fenotipo, observando la posible existencia de un efecto moderador

diferente para esta población (Hallman *et al.*, 1991). En oposición a lo antepuesto el grupo caucásico presentó una asociación moderada. Al determinar la relación del alelo con el fenotipo los resultados fueron similares.

Posiblemente el locus del gen APOE como tal pueda ejercer una influencia mucho mayor a la esperada por el polimorfismo (Sorbi *et al.*, 1998), empero es necesario considerar efectos medioambientales sobre el genotipo (Liu *et al.*, 2003), bajo estudios epigenéticos (Olkin, 1995; Xu, St Clair & He, 2006), fenómeno poco establecido en este tipo de investigaciones. En contraste la variable e4 puede promover la aparición temprana del trastorno de manera manifiesta en los hombres, siendo la homocigosis del mismo un factor acelerador de la aparición de ésta en los portadores (Rodríguez, 2002).

En el estudio de BDNF VAL66MET el meta-análisis identificó la no asociación entre el genotipo portador Met y el fenotipo; al dividir los grupos por etnicidad, se aseveró el resultado.

Al determinar la asociación del alelo Met con el fenotipo los resultados fueron similares, con lo anterior se puede ultimar que la variante Met no ejerce una relación directa de riesgo en la esquizofrenia, posiblemente por la variabilidad de factores presentes en la patología (Jablensky, 1999; Gejman, 2012), sin embargo la expresión de este puede actuar en conjunción con otras variables genéticas que posibiliten el desarrollo de la misma (Gottesman & Bertelsen, 1989; Gejman, 2012).

Por otra parte en el estudio de la muestra escocesa (Neves, 2005) se encontró una relación significativa entre la frecuencia del alelo Val y los casos con esquizofrenia, eventualmente este pueda ejercer una influencia significativa de susceptibilidad a la enfermedad (Corbo, 1999), probablemente respaldada, pues se ha determinado diferencias estadísticamente

significativas en relación a un bajo desempeño en funciones matemáticas en portadores del genotipo homocigoto Val/Val en una muestra de población colombiana (González, 2014), déficits presentes en los síntomas de individuos con este fenotipo (Pardo, 2005).

Conclusiones

Este estudio concuerda con el realizado por Tovilla-Zárate, Camarena, Apiquian & Nicolinia (2008), pues el tamaño del efecto es moderado, es decir no se puede aseverar la asociación entre el alelo o el genotipo portador e4 y la esquizofrenia, por otra parte a diferencia de la indagación en mención, se realizó un estudio más detallado dividiendo a manera de subgrupos por etnias el análisis de asociación. Sin embargo, es imprescindible la realización de diferentes métodos de indagación, como estudios basados en familias y el de hermanos pares afectados, los cuales pueden ayudar a explicar el papel de estas variables al desarrollo del trastorno mental.

Este estudio es relevante en cuanto a la determinación de la variable Val66Met de BDNF, pues no se evidenció una asociación con el fenotipo, por lo tanto, al iniciar un nuevo estudio se podrá obtener información concreta, y así determinar si el posible añadirá o no algo sustancial a lo ya conocido. Pues a partir de los resultados correspondientes será posible establecer nuevos protocolos de detección temprana de la patología.

En cuanto a las limitaciones del meta-análisis, no se tomaron en cuenta publicaciones en otro idioma diferente al inglés, lo que de alguna manera puede incidir en el potencial de la asociación en otras poblaciones. Fue conveniente realizar solo el análisis bajo los artículos revisados por pares, ya que en este caso las publicaciones

de datos a favor de la no asociación, es decir los resultados negativos, son publicados en gran número.

Agradecimientos

Agradecemos al grupo de biología molecular BIOMOL de la Universidad Distrital Francisco José de Caldas por revisar los datos estadísticos a manera de pares revisores, y a la universidad por ofrecer una plataforma de datos gratuita para la recopilación de la investigación.

REFERENCIAS

- Barrera, A. (2006). Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 44(3), 215-221. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272006000300007&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0717-92272006000300007
- Begg, C. & Mazumdar M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50(4), 1088-1101.
- Chen, S., Lee, S., Chang, Y., Chen, S., Chu, C., Wang, T. Chen, P., Lee, I., Yang, Y., Hong, J. & Lu, R. (2014). The BDNF VAL66MET polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, (51), 99-104.
- Corbo, R. M. & Scacchi, R. (1999). Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in

- the world. Is APOE* 4 a 'thrifty' allele? *Annals of Human Genetics*, 63(4), 301-310.
- Dean, B., Laws, S., Hone, E., Taddei, K., Scarr, E., Thomas, E., Harper, C., McClean, C., Masters, C., Lautenschlager, N., Gandy, S. & Martins, R. (2003). Increased levels of apolipoprotein E in the frontal cortex of subjects with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(6), 616-622.
- DerSimonian, R. & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Control Clinical Trials*, 7(3), 177-188.
- Egan, M., Kojima, M., Callicott, J., Goldberg, T., Kolachana, B., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. & Weinberger, D. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269.
- Evans, J., Chua, S., McKenna, P. & Wilson, B. (1997). Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27(03), 635-646.
- Forero, D. A. & Sánchez-Contreras, M. (2008). Genética molecular y psiquiatría: de los síntomas a los mecanismos. *Revista Avances*, 10(1), 81-93. Disponible en: <http://users.skynet.be/dforero/chapter.pdf>
- Galbraith, R. (1988). A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine* 7(8), 889-94.
- Gejman, P. V. & Sanders, A. R. (2012). La etiología de la esquizofrenia. *Medicina (Buenos Aires)*, 72(3), 227-234.
- Golimbet, V., Korovaitseva, G., Abramova, L., Kasparov, S. & Uvarova, L. (2008). Association of the VAL66MET polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene with schizophrenia in Russians. *Molecular Biology*, 42(4), 531-535.
- González-Giraldo, Y., Rojas, J., Novoa, P., Mueller, S. T., Piper, B. J., Adan, A. & Forero, D. A. (2014). Functional polymorphisms in BDNF and COMT genes are associated with objective differences in arithmetical functioning in a sample of young adults. *Neuropsychobiology*, 70(3), 152-157.
- Gottesman, I. & Bertelsen A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia: risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry*, 46(10), 867-872.
- Gratacòs, M., González, J., Mercader, J., de Cid, R., Urretavizcaya, M. & Estivill, X. (2007). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirms association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(7), 911-922.
- Hallman, D., Boerwinkle, E., Saha, N., Sandholzer, C., Menzel, H., Csazar, A. & Utermann, G. (1991). The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *American Journal of Human Genetics*, 49(2): 338.
- Harrington, C., Roth, M., Xuereb, J., McKenna, P. & Wischik, C. (1995). Apolipoprotein E type 4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 202(1), 101-104.

- Igata-Yi, R., Igata, T., Ishizuka, K., Kimura, T., Sakamoto, S., Katsuragi, S., Takamatsu, J. & Miyakawa, T. (1997). Apolipoprotein E genotype and psychosis. *Biological Psychiatry*, 41(8), 906-908.
- Jablensky, A. (1999). The concept of schizophrenia: pro et contra. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 8, 242-247.
- Kayahan, B., Kaymaz, B., Altıntoprak, A., Aktan, Ç., Veznedaroglu, B. & Kosova, B. (2013). The lack of association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) VAL66MET polymorphisms and schizophrenia in a group of Turkish population. *Neurological Psychiatry Brain Research*, 19(3), 102-108.
- Lan, T., Hong, C., Chen, J. & Sim, C. (1997). Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 42(3), 225.
- Lee, M., Park, A., Nam, B., Min, K., Kee, B. & Park, D. (2001). Apolipoprotein E genotype in Korean schizophrenic patients. *Journal of Korean Medical Sciences*, 16(6), 781.
- Liu, W., Breen, G., Zhang, J., Li, S., Gu, N., Feng, G., He, L., Bai, S., Shen, T., Yu, A., Xue, H. & St Clair, D. (2003). Association of APOE gene with schizophrenia in Chinese: a possible risk factor in times of malnutrition. *Schizophrenia research*, 62(3), 225-230.
- Lu, W., Zhang, C., Yi, Z., Li, Z., Wu, Z. & Fang, Y. (2012). Association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive performance in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience*, 47(3), 505-510.
- Mahley, R. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240(4852), 622-630.
- Moberg, P., Arnold, S., Roalf, D., Balderson, C., Abbazia, J., Kohler, C., Gur, R., & Turetsky, B. (2006). Apolipoprotein E genotype and odor identification in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(2), 231-233.
- Olkin, I. (1995). Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48(1), 133-146.
- Pardo, V. (2005). Trastornos cognitivos en la esquizofrenia I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. *Revista de Psiquiatría Uruguaya*, 69(1), 71-83.
- Rodríguez, J. M. (2002). Factores de riesgo en la esquizofrenia. Informaciones psiquiátricas. *Informaciones Psiquiátricas*, 169(2). Disponible en: http://www.informacionespsiquiaticas.com/antiores/info_2002/03_169_02.htm
- Santiago, P., Hervada, V., Naveira, B., Silva, L., Fariñas, H., Vázquez, E., Bacallao, J. & Mújica, O. (2010). El programa epidat: usos y perspectivas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 27(1), 80-82.
- Seidah, N., Benjannet, S., Pareek, S., Chrétien, M. & Murphy, R. (1996). Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3 and BDNF by the mammalian proprotein convertases. *FEBS Lett*, 379(3), 247-250.
- Setó-Salvia, N. & Clarimón, J. (2010). Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 50(6), 360-364.

- Sitskoorn M., Aleman, A., Ebisch, S., Appels, M. & Kahn, R. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 71(2), 285-295.
- Sorbi, S., Nacmias, B., Tedde, A., Latorraca, S., Forleo, P., Guarnieri, B., Petruzzi, C., Daneluzzo, E., Ortenzi, L., Piacentini, S. & Amaducci, L. (1998). No implication of apolipoprotein E polymorphism in Italian schizophrenic patients. *Neuroscience Letters*, 244(2), 118-120.
- Sotiropoulou, M., Mantas, C., Bozidis, P., Marselos, M., Mavreas, V. & Hyphantis, T. (2013). BDNF serum concentrations in first psychotic episode drug-naive schizophrenic patients: associations with personality and BDNF VAL66MET polymorphism. *Life Sciences*, 92(4), 305-310.
- Suchanek, R., Owczarek, A., Paul-Samojedny, M., Kowalczyk, M., Kucia, K. & Kowalski, J. (2013). BDNF VAL66MET polymorphism is associated with age at onset and intensity of symptoms of paranoid schizophrenia in a Polish population. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 25(1), 88-94.
- Suiz, P., Morales, B., G-Portilla, M., Alvarez, V., Coto, E., Fernández, J., Bousoño, M. & Bobes, J. I. (2002). Apolipoprotein E genotype and schizophrenia: further negative evidence. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 105, 71-75.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Tsunoda, M., Kawamura, Y., Takahashi, N., Tsuneki, H., Kawasaki, Y., Yu Zhou, S., Kobayashi, S., Sasaoka, T., Seto, H., Kurachi, M. & Ozaki, N. (2008). Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and brain morphology in a Japanese sample of schizophrenia and healthy comparisons. *Neurosciences Letters*, 435(1), 34-39.
- Thibaut, F., Van Der Elst, A., Campion, D., Martin, C., Coron, B., Dollfus, S., Frebourg, T. & Petit, M. (1999) Apolipoprotein E-ε 4 frequency in deficit schizophrenia. *European Psychiatry*, 14(3), 148-151.
- Tochigi, M., Otowa, T., Suga, M., Rogers, M., Minato, T., Yamasue, H., Kasa, i K., Kato, N. & Sasaki, T. (2006). No evidence for an association between the BDNF VAL-66MET polymorphism and schizophrenia or personality traits. *Schizophrenia research*, 87(1), 45-47.
- Tovilla-Zárate, C., Camarena, B., Apiquian, R., & Nicolina, H. (2008). Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la apolipoproteína E y esquizofrenia. *Gaceta Médica de México*, 144(2), 79.
- Urrútia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina clínica*, 135(11), 507-511.
- Utermann G. (1989). The mysteries of lipoprotein (a). *Science*, 246(4932), 904-910.
- Wisdom, N., Callahan, J. & Hawkins, K.. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 32(1), 63-74.
- Xu, M., St Clair, D. & He, L. (2006). Meta-analysis of association between APOE ε4 allele and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 84(2), 228-235.
- Yang, Y., Kim, J., Park, S., Kim, S., Jeon, O. & Kim, D. (2007). Apolipoprotein E genotyping by multiplex tetra-primer amplification refractory mutation system PCR in single reaction tube. *Journal of biotechnology*, 131(2), 106-110.

- Yi, Z., Zhang, C., Wu, Z., Hong, W., Li, Z., Fang, Y. & Yu, S. (2011). Lack of effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF) VAL66MET polymorphism on early onset schizophrenia in Chinese Han population. *Brain Research*, 1417, 146-150.
- Zhang, X., Xiu, M., Haile, C., Luo, X., Xu, K., Zhang, H., Zuo, L., Zhang, Z., Zhang, X., Kosten, T. & Kosten, T.R. (2012). Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF VAL66MET gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Human genetics*, 131(7), 1187-1195.
- Zhou, D., Yan, Q., Yan, X., Li, C., Fang, H., Zheng, Y., Zhang, C.X., Yao, H., Chen, D., Xiu, M., Kosten, T. & Zhang, X. (2010). The study of BDNF VAL66MET polymorphism in Chinese schizophrenic patients. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(6), 930-933.

ANEXOS

Información acerca de los genes implicados							
Abreviatura	Cromosoma	Nombre Completo	Posición	Tamaño	Proteína	SNPS	#EXON
APOE	19q13.2	Apolipoprotein E	50.100.879-50.104.490	3.612 bp	317aa, 36154 Da	54/18	4
BDNF	11p13	Brain-derived neurotrophic factor	27,633,016-27,699,872	66,857 bp	247 aa, 27818 Da	163/5	2

Tabla 1. Determina la información sobre los genes implicados en el estudio los cuales son de importancia genética psiquiátrica. Tamaño esta dado en pares de bases, aa=aminoácidos, Da= daltons, #Exon = Número de exones; en la columna de SNPs, el primer valor corresponde al número total de SNPs en el gen y el segundo valor al número de SNPs que alteran la secuencia de la proteína (nsSNPs) (sección tomada de Forero & Sánchez, 2008).

Fuente. Autores.

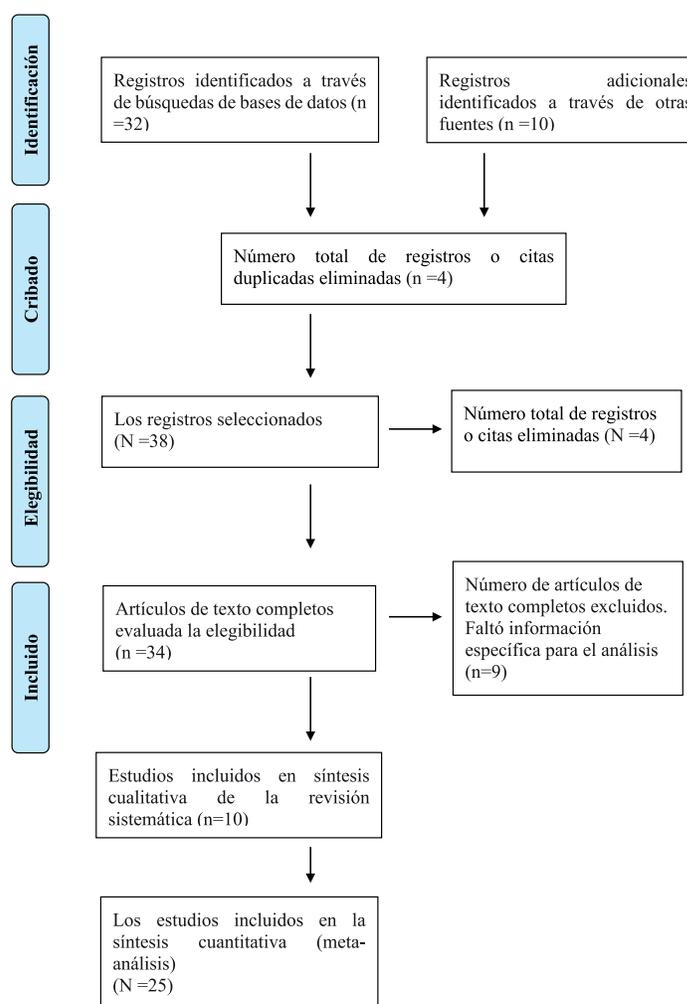


Diagrama 1. Diagrama de flujo el cual determina las diferentes fases de la revisión.

Fuente. Autores.

RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS DEL META-ANÁLISIS PARA EL GENOTIPO Y EL ALELO FACTOR DE RIESGO													
Estudio	Año	ETNICIDAD	Edad media control (SD)	X ² control	P	Edad media casos (SD)	X ² casos	p	n	OR GENOTIPO PORTADOR DE e4	IC (95,0%)	OR ALELO e4	IC (95,0%)
Grupo de estudios asiáticos													
Igata-Yi R., et al.	1997	JAPONESA	53,2 (15,7)	0,5	0,9	36 (22,5)	12	0,7	87	0,3333	0,1063 1,0457	0,448	0,1672 1,2003
Lan Tsuo-Hung, et al.	1997	CHINA	35,4 (4,9)	4,5	p=0	35,7 (8,6)	6,2	0,2	125	0,5185	0,2004 1,3419	0,5103	0,2082 1,2511
Lee, M.K., et al.	2001	KOREANA	35,04 (8,9)	1,9	0,57	32,9 (7)	0,23	0,97	120	0,4048	0,1174 1,395	0,3793	0,1156 1,245
Liu, W., et al.	2003	CHINA	----	8,4	p=0	----	5,5	0,3	436	1,8071	1,0978 2,9744	1,7827	1,1212 2,8345
Efectos fijos									768	1,0349	0,7002 1,5296		
Efectos aleatorios									768	0,6546	0,2550 1,6804	1,0454 0,6827	0,7279 0,2828 1,5014 1,6486
Grupo de estudios caucásicos													
Harrington C.R., et al.	1995	INGLESA	76,1 (14,4)	6,4	p=0	65,8 (17,3)	2,3	0,4	173	2,2658	1,1025 4,6569	2,1578	1,1867 3,9235
Sorbi S., et al.	1998	ITALIANA	60,3 (18,1)	1,9	0,9	47,5 (14,58)	1,97	0,57	190	1,1123	0,4745 2,6076	1,2612	0,5544 2,8689
Thibaut F., et al.	1998	FRANCESA	44,1 (11,5)	0,58	0,9	42,3 (12,5)	6,65	0,08	204	0,8137	0,4425 1,4961	0,7516	0,4354 1,2975
Martorell, L., et al.	2001	ESPAÑOLA	----	2,89	0,4	----	2,16	0,53	949	1,1282	0,8038 1,5837	1,1072	0,8109 1,5116
Sáiz Pa., et al.	2002	ESPAÑOLA	46 (15,5)	1,93	0,5	35,1 (10,3)	2,07	0,55	356	1,6015	0,8564 2,995	1,4894	0,8214 2,7007
Dean B., et al.	2003	AUSTRALIANA	53,2	8,04	0,04	----	14,33	p>0,05	117	0,9559	0,4197 2,1769	0,9917	0,4764 2,0644
Moberg P J., et al.	2006	AMERICANA	29,4 (11,2)	28,64	0,00	36,6 (9,1)	21,2	p>0,05	54	1,8333	0,4676 7,1879	1,7143	0,4713 6,236
Vila-Rodríguez F., et al.	2011	AMERICANA	44,2 (7,6)	2,4	0,47	42,6 (8,5)	7,1	0,06	68	1,2656	0,4214 3,801	1,0702	0,3969 2,8858
Efectos fijos									2111	1,2125	0,9700 1,5156	1,1837	0,9661 1,4502
Efectos aleatorios									2111	1,2125	0,9700 1,5156	1,1949	0,9521 1,4995
Datos ponderados de todos los estudios													
Efectos fijos									2879	1,1662	0,9608 1,4156	1,149	0,9625 1,3716

Tabla 2. Arroja los resultados de los OR agrupados bajo el modelo de efectos fijos y aleatorios con un intervalo de confianza del 95% para la variante alélica e4 de APOE, en este se puede estipular los resultados separados para cada grupo étnico.

---- datos no especificados.

Fuente. Autores.

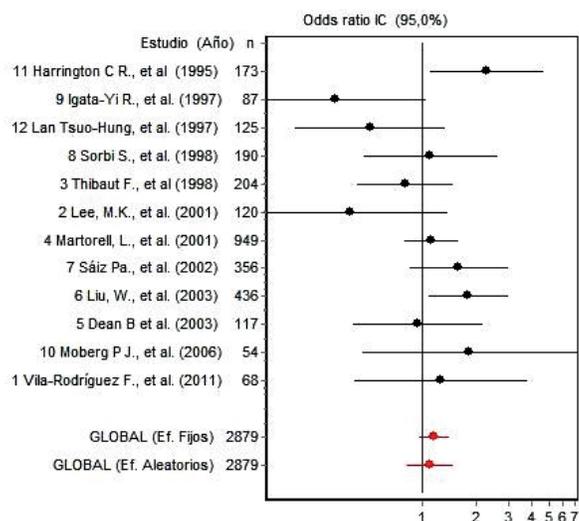


Gráfico 1. Efectos aleatorios, OR con IC 95% de cada uno de los estudios y del meta-análisis del Genotipo portador del alelo e4 y esquizofrenia, en ésta no se puede aseverar una leve asociación entre el genotipo portador y el fenotipo (OR = 1.1), siendo heterogéneo ($Q=19,48$; $gl=11$; $p= 0.05$, $I^2 = 33,2 \%$), en el resultado global de los estudios.

Fuente. Autores.

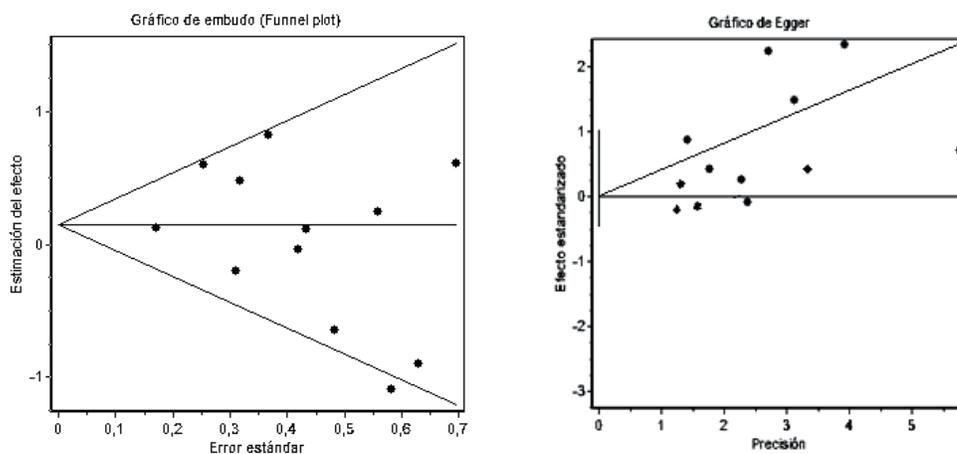


Gráfico 2 y 3. La prueba de Egger demuestra que no existe evidencia, estadísticamente significativa, de encontrar un sesgo de publicación entre el genotipo portador e4 y el fenotipo ($t = 1,1454$, $gl = 10$, $p = 0,2787$), y en el gráfico no se observa una diferencia lejos del punto cero de inicio para las abscisas, es decir es poco probable encontrar sesgo.

Fuente. Autores.

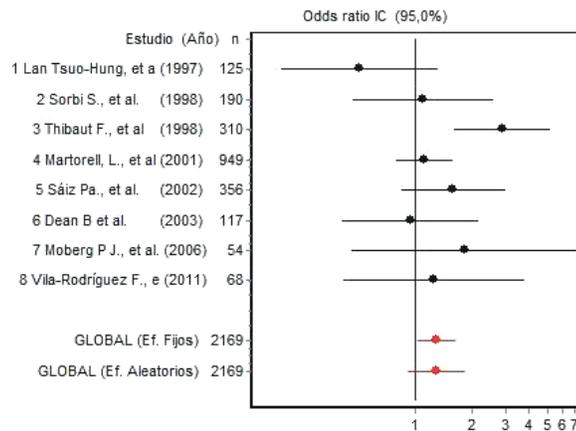


Gráfico 4. Determina los resultados de la asociación del genotipo portador de la variante de riesgo e4 y el fenotipo esquizofrenia de los estudios, bajo el modelo de efectos aleatorios, corregida la heterogeneidad, ($Q = 12,80$, $gl = 7$, $p = 0,07$, $I^2 = 21,87\%$) con ($OR = 1.31$; $IC\ 95\% = (0.92 - 1.86)$), sin sesgo de publicación ($Z = -0,098$, $p = 0.93$), después de la corrección se observa una asociación de carácter positivo leve, más pronunciado.

Fuente. Autores.

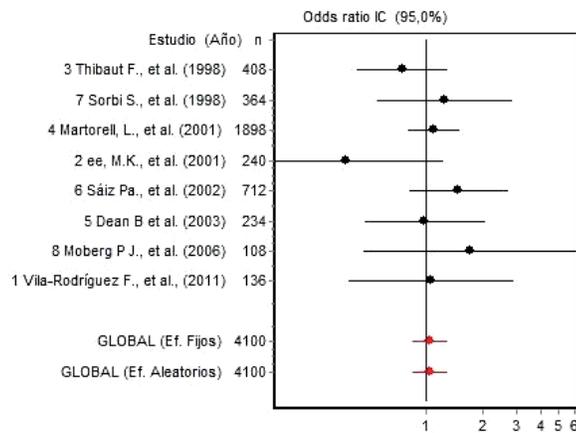


Gráfico 5. Determina los resultados de la asociación de la variante alélica de riesgo e4 y el fenotipo esquizofrenia de los estudios, bajo el modelo de efectos aleatorios, corregida la heterogeneidad ($OR = 1,05$; $IC\ 95\% = (0,85 - 1,30)$), ($Q = 6,46$; $gl = 7$; $p = 0,48$, $I^2 = 0\%$); sin sesgo en su publicación ($z = -0.12$, $p = 0,9$); acorde a los resultados arrojados se presencia una muy leve relación positiva entre el alelo e4 como factor de riesgo a la enfermedad.

Fuente. Autores.

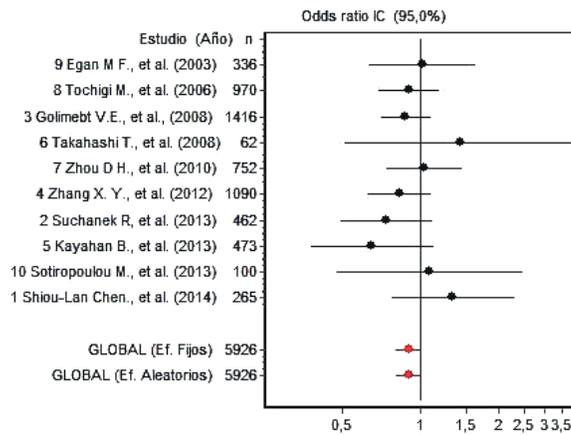


Gráfico 6. Efectos aleatorios, OR con IC 95% de cada uno de los estudios y del meta-análisis del Genotipo portador del alelo Met y la esquizofrenia, en el cual se puede establecer la no asociación del genotipo portador de la variante como factor de riesgo para la enfermedad, (OR = 0,98; IC 95% = (0,81- 1,18), (Q = 34, 61; gl = 12: p = 0,0005, I² = 59%); sin sesgo de publicación (z = 0,91, p = 0,36); siendo heterogéneo.

Fuente. Autores.

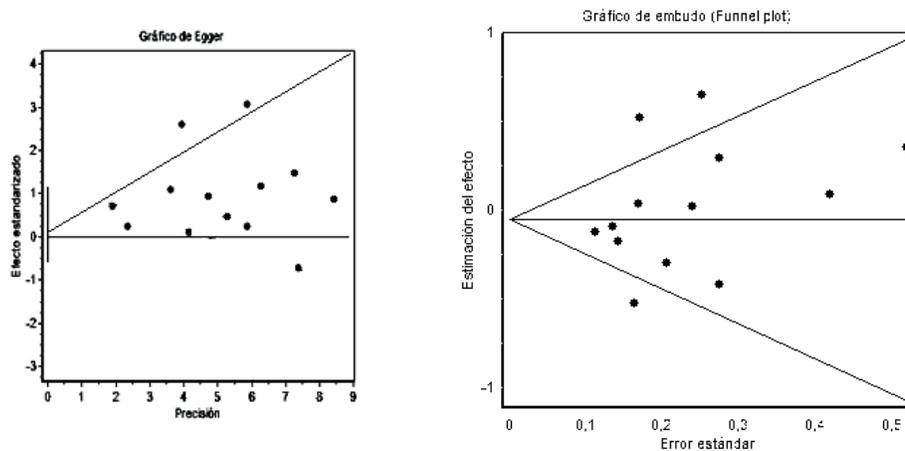


Gráfico 7 y 8. La prueba de Eger determina la ausencia de sesgo en la asociación para la prueba del genotipo portador del Alelo Met, aunque aparte de los resultados numéricos (Prueba de Egger: Estadístico t = 0.97, gl = 11, p = 0.350), la tabla nos muestra un origen en cero de las abscisas, es decir puede ser probable la no existencia de sesgo en la publicación, pues no hay diferencia estadísticamente significativa que determine lo contrario.

Fuente. Autores.

Resultados individuales y combinados del polimorfismo BDNF Val66Met															
Estudio	Año	ETNICIDAD	n	Edad media control (SD)	X2 control	p	Edad media casos (SD)	X2 casos	p	OR DEL GENOTIPO	IC (95,0%)	OR DEL ALELO MET	IC (95,0%)		
Grupo de estudios asiáticos															
Egan M F, et al.	2003	CAUCÁSICA	336	36,1(9)	0,95	0,61	35 (9,3)	1,21	0,56	1,0205	0,638	1,6323	1,0123	0,6776	1,5123
Neves Pereira M., e	2005	ESCOSESA	671	34 (10)	3,2	0,2	34 (10)	0,19	0,9	0,5885	0,4262	0,8125	0,6675	0,5055	0,8813
Kayahan B., et al.	2013	TURCA	473	32,08 (9,04)	1,01	0,6	39,37 (9,48)	1,28	0,52	0,653	0,3803	1,1211	0,65	0,3926	1,0761
Sotiropoulou M., et	2013	GRECA	100	31,36 (7,96)	2,09	0,35	28,84 (8,20)	0,45	0,7	1,0919	0,4799	2,4844	1,2978	0,6382	2,6392
Suchanek R, et al	2013	POLACA	462	41,2	9.68	0,1	42,3 (12,7)	4.82	0.08	0,7406	0,4942	1,11	0,7801	0,5397	1,1277
Golimebt V.E., et al	2008	RUSA	1416	42,7 (13,5)	1.22	0.54	34,8 (13,8)	3.45	0.17	0,8818	0,7069	1,1	0,881	0,7274	1,067
Efectos fijos			3528							0,7439	0,6419	0,8621	0,8231	0,7232	0,9369
Efectos aleatorios			3528							0,7440	0,5598	0,9889	0,8201	0,7025	0,9573
Grupo de estudios caucásicos															
Zhou D H., et al.	2010	CHINA	752	49,8 (89,3)	2.39	0.3	50,5 (9,9)	2.2	0.33	1,0352	0,7428	1,4428	1,0307	0,8419	1,2618
Yi Zhenghui, et al.	2011	CHINA	648	----	2.8	0,1	----	1.14	0.56	1,6777	1,2019	2,3419	0,9989	0,8151	1,2243
Lu W., et al.	2012	CHINA	406	31,9 (9)	0.12	0.94	25,2 (4,3)	2.1	0.99	1,9095	1,1663	3,1264	1,1531	0,8568	1,5517
Zhang X. Y., et al.	2012	CHINA	1090	44,9 (13,6)	2.68	0.26	48,4 (13,7)	8.8	0.1	0,8359	0,6318	1,106	0,8686	0,7324	1,03
Shiou-Lan Chen., et	2014	CHINA	265	32.4	1.07	0.58	30,8	0.32	0.84	1,3382	0,7797	2,2967	1,0702	0,3969	2,8858
Takahashi T., et al.	2008	JAPONESA	62	24,2 (6,1)	0,92	0,62	25,6 (4,5)	0,11	0,94	1,4219	0,5132	3,9397	1,2198	0,59	2,5218
Tochigi M., et al.	2006	JAPONESA	970	35,6 (11,5)	0.1	0,99	45,3 (14,8)	0,43	0.8	0,9043	0,6936	1,179	1,0014	0,8314	1,206
Efectos fijos			4193							1,1030	0,9621	1,2645	0,8068	0,7288	0,8931
Efectos aleatorios			4193							1,1885	0,9224	1,5313	0,9482	0,4029	2,2316
Datos ponderados de todos los estudios															
Efectos fijos			7651							0,9461	0,8557	1,0461	0,9292	0,8635	0,9999
Efectos aleatorios			7651							0,9839	0,8182	1,1832	0,9282	0,8511	1,0124

Tabla 3. Arroja los resultados de los OR agrupados bajo el modelo de efectos fijos y aleatorios con un intervalo de confianza del 95% para la variante alélica Met del polimorfismo Val66Met BDNF, en este se puede estipular los resultados separados para cada grupo étnico.

---- datos no especificados.

Fuente. Autores.

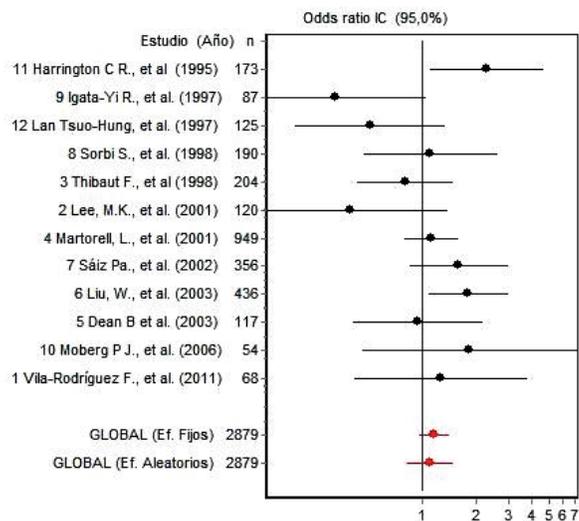


Gráfico 9. Determina los resultados de la asociación del genotipo portador de la variante de riesgo Met y el fenotipo esquizofrenia de los estudios, bajo el modelo de efectos aleatorios, corregida la heterogeneidad, en donde se establece la no relación del alelo como factor de riesgo a la esquizofrenia, obteniendo (OR = 0,9; IC 95% = (0,8- 1,01)), ($Q = 6,55$; $gl = 9$: $p = 0,68$, $I^2 = 0\%$); sin sesgo de publicación ($z = 0.7155$, $p = 0.4743$), lo cual indica la no asociación de la variable de riesgo. **Fuente.** Autores.