



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE
POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO (SNPS) EN
LOS GENES GTF2I, STAT4 Y BAFF EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.**

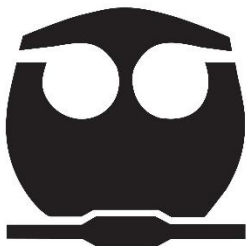
T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

Karen Jocelyn Aguilar Razo

ASESOR: Mario Adán Moreno Eutimio



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C. Martínez Álvarez Julio César.
VOCAL: Dr. Ortega Soto Enrique.
SECRETARIO: Dr. Moreno Eutimio Mario Adán.
1er. SUPLENTE: QFB. Corona Romero Atziri.
2º. SUPLENTE: Dra. Berron Ruíz Laura.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE INMUNOBIOLOGÍA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.
ANEXO DE LABORATORIO 1D, 1ER. PISO EDIFICIO A.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Mario Adán Moreno Eutimio. _____

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Pastelín Palacios Rodolfo _____

SUSTENTANTE:

Aguilar Razo Karen Jocelyn _____

AGRADECIMIENTOS

A los profesores que me guiaron para cumplir una meta que al principio parecía imposible:

A la Dra. María Isabel Aguilar Laurents por dedicar parte de su tiempo en atender mis problemas y darme consejos que me motivaran a seguir adelante en los momentos más difíciles de los primeros semestres.

A los profesores que pusieron todo su esfuerzo, dedicación, paciencia y compromiso en compartirme un poco de su conocimiento, entre ellos al Dr. Jesús Fernando Montiel Aguirre, Dr. Alejandro Cordero Vargas, Luis Ángel Maldonado Manjarrez, Dr. Jorge Manuel Vázquez Ramos, Dr. Ismael Mancilla Herrera, Dra. Helgi Helene Jung Cook, Laura Elizabeth Peniche Villalpando, Dr. Manuel Gutiérrez Aguilar y Gibran Pérez Montesinos.

Pero en especial, expreso mi más profundo agradecimiento al Dr. Mario Adán Moreno Eutimio por haberme permitido conocer a un académico tan valioso y ser parte de su equipo en la ejecución de este proyecto, por guiarme, motivarme, enseñarme, aconsejarme y ayudarme a que estos últimos semestres fueran de los mejores.

A la Facultad de Química, que fue mi segunda casa, por donde recorrí un camino duro, pero fructuoso y del que ahora me siento muy orgullosa, orgullosa de ser universitaria y poder poner delante el nombre de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A todos, gracias por depositar su confianza en mí.

DEDICATORIA

A los seres que le han dado sentido a mi existencia:

A mis padres, **Silvia** y **Ramón** porque me enseñaron lo que significa la entrega, un amor incondicional y a no rendirme sin importar qué tan difícil fuera el reto, porque me apoyaron en mis proyectos, me dedicaron todos estos años de su vida y siempre pusieron mi felicidad por encima de sus propios deseos y porque sencillamente les debo la vida. Espero algún día se sientan orgullosos de mí.

A mi hermano, **Edgar**: porque me aconsejó para que el camino que yo recorriera fuera más fácil que el suyo, porque me acompañó, me escuchó, me defendió y hoy es mi ejemplo para seguir adelante.

A mis segundos padres, **Leticia** y **José Luis**: porque me brindaron su cariño incondicional, me cuidaron, confiaron en mí, me regalaron de su tiempo y siempre estuvieron cerca de mí.

A **Stasy**, **Cleo**, **Lea** y **Daphne**: porque no pude tener una mejor compañía mientras me ocupaba de aquellas tareas interminables y sobre todo porque me dejaron conocer uno de los amores más sinceros y leales que existen.

A mis mejores amigas: **Claudia** por escucharme, por darme consejos, por comprenderme, por darme de su compañía, simplemente por ser mi mejor amiga. Así como a las mejores amigas que la Facultad de Química me dejó conocer, **Carmen** y **Viridiana**. Gracias por permitirme ser parte de su historia.

Pero en especial a **Oma Sara**: porque me enseñó el valor de la vida, a ser fuerte y seguir adelante a pesar de las adversidades, porque fue una mujer ejemplar, nunca se dejó derrotar, me cuidó, me escuchó, me aconsejó y se preocupó por mí hasta el último aliento, porque la llevo y la llevaré siempre en mi corazón y haré hasta lo imposible para desde donde esté, pueda estar orgullosa de mí.

Este y cada uno de mis logros los dedico a ustedes.

Índice

Índice	iv
Abreviaturas	vi
Resumen	ix
1.0 Introducción	1
1.1 Contexto histórico	1
1.2 Definición	2
1.3 Epidemiología.....	2
1.3.1 Incidencia	3
1.3.2 Prevalencia.....	3
1.4 Manifestaciones clínicas	5
1.5 Fisiopatología	8
1.5.1 Anticuerpos anti-Ro/SSA y La/SSB	9
1.5.2 Mecanismos etiopatogénicos.....	10
1.6 Genética del SS	14
1.6.1 GTF2I.....	18
1.6.2 STAT4.....	19
1.6.3 TNFSF13B (BAFF).....	20
1.6.4 FAS	22
1.6.5 IL10	23
1.6.6 CTLA4.....	24
1.6.7 PTPN22	26
1.7 Diagnóstico (Criterios de clasificación)	28
1.8 Tratamiento	30
1.9 Revisión sistemática y meta-análisis.....	34
2.0 Justificación	39
3.0 Pregunta de investigación o planteamiento del problema	41
4.0 Hipótesis	42
5.0 Objetivos	43
5.1 Objetivo general.....	43
5.2 Objetivos particulares.....	43

6.0 Material y métodos	44
6.1 Estrategia de búsqueda.....	44
6.2 Criterios de elegibilidad.....	46
6.3 Extracción de datos.....	47
6.4 Evaluación de la calidad (NOS).....	47
6.5 Análisis de datos	48
7.0 Resultados y discusión	49
7.1 Selección de estudios y características.....	49
7.2 Extracción de datos.....	57
7.3 Evaluación de la calidad (NOS).....	59
7.4 Análisis de asociación de SNPs	62
7.4.1 BAFF: rs9514828 (C>T).....	62
7.4.2 CTLA4 rs231775 (A>G).....	65
7.4.3 FAS rs1800682 (A>G).....	68
7.4.4 GTF2I: rs117026326 (C>T).....	71
7.4.5 IL-10 rs1800872 (C>A).....	73
7.4.6 IL-10 rs1800896 (A>G).....	76
7.4.7 PTPN22 rs2476601 (C>T).....	78
7.4.8 STAT4: rs7574865 (G>T).....	81
7.4.9 STAT4: rs7582694 (G>C)	84
8.0 Conclusión	89
9.0 Anexos	90
10.0 Referencias	101

Abreviaturas

A	Alanina.
aa	Aminoácidos.
ACR-EULAR	Criterios del American Colegio de Reumatología – Liga europea contra reumatismo (College of Rheumatology - European League Against Rheumatism).
AECG	Grupo de consenso Americano-Europeo (American-European Consensus Group).
ANA	Anticuerpo antinuclear.
AR	Artritis reumatoide.
BAFF.....	Factor de activación de células B (B cell activating factor belonging to the TNF family).
C	Citosina.
CD#	Cluster of differentiation.
CG	Centro germinal.
CPA	Célula presentadora de antígeno.
Csk	Tirosina cinasa Src C-terminal.
DC	Célula dendrítica.
ECA	Ensayos controlados aleatorios.
FADD	Dominio de muerte asociada a Fas.
FLS	Sialoadenitis linfocítica focal.
G	Guanina.
GPC	Guías de práctica clínica.
GTF2I	Factor de transcripción general Ili (General Transcription Factor Ili).
Grb2	Proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento.
GS	Glándulas salivales.
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo.
GWS	Genome Wide significativo (Genome Wide Significant).
HC	Controles sanos (Healthy controls).
HLA	Antígeno Leucocitario Humano.

IC	Intervalo de confianza.
ICAM	Molécula de adhesión intercelular.
ICOS	Ligando coestimulador de células T inducible.
IFN	Interferón.
Ig	Inmunoglobulina.
IL	Interleucina.
JAK	Janus-quinasa.
Lck	Proteína tirosina cinasa.
LES	Lupus eritematoso sistémico.
Ln	Logaritmo natural.
LNH	Linfoma de células B no Hodgkin.
Lyp	Fosfatasa intracelular específica de linfocitos.
MHC	Complejo Principal de Histocompatibilidad.
NCR	Receptor 3 desencadenante de citotoxicidad natural.
NF- κ B.....	Factor nuclear κ -B.
NK	Células asesinas naturales.
NOS	Escala Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale).
nt	Nucleótidos.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction).
pDC	Célula dendrítica plasmocitoide.
PRISMA	Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).
PTP	Fofotirosina fosfatasa.
RF	Factor reumatoide.
RFLP	Polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (Restriction Fragment Length Polymorphism).
RTX	Rituximab.
SGEC	Células epiteliales de las glándulas salivales.
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido (Single Nucleotide

	Polymorphism).
SS	Síndrome de Sjögren.
SSp	Síndrome de Sjögren primario.
SSs	Síndrome de Sjögren secundario.
STAT4	Transductor de señal y activador de transcripción 4 (Signal Transducer And Activator Of Transcription 4).
T	Timina.
TCR	Receptor de células T.
Th.....	Linfocito T cooperador (helper).
TNF	Factor de necrosis tumoral.
Treg	Linfocitos T reguladores.
VCAM	Molécula de adhesión a célula vascular 1
WT	Silvestre (Wild type).

Resumen

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune reumática que se presenta con alta frecuencia y, hasta la fecha, es poco diagnosticada debido a la gran variedad de signos y síntomas que presentan los pacientes. Al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, se espera que su asociación genética incluya polimorfismos de genes relacionados principalmente con la respuesta inmunitaria adaptativa, que es responsable de la destrucción de las glándulas característica de esta enfermedad.

Este proyecto incluye una metodología de búsqueda bibliográfica para determinar qué polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de la respuesta inmunitaria adaptativa se asocian con la susceptibilidad de desarrollar esta enfermedad. Se llevó a cabo una revisión sistemática que abarca todos los artículos publicados disponibles hasta la fecha de la realización del estudio, provenientes de prestigiosas bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando el paquete informático EndNote y tomando en cuenta pruebas como la escala de New Castle-Ottawa para validar la fiabilidad de los resultados. Se extrajeron datos correspondientes a la frecuencia alélica y genotípica en muestras de pacientes y controles de diferentes partes del mundo, seguido de un análisis mediante el software estadístico STATA que sintetiza la información recopilada mediante un meta-análisis, obteniendo datos globales que son más aplicables a cualquier población, disminuyendo así el tiempo dedicado a la búsqueda de información.

Los resultados comprenden la evaluación del efecto de nueve SNPs relacionados con la enfermedad, de los cuales cuatro de ellos, rs9514828 del gen BAFF, rs117026326 del gen GTF2I y rs7582694 y rs7574865 del gen STAT4, tuvieron una relación positiva estadísticamente significativa con la enfermedad.

Con estos datos se espera contribuir a la unificación de factores para comprender un diagnóstico exacto, preciso y oportuno, evitando en gran medida el desarrollo crónico de la enfermedad.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren, asociación genética, susceptibilidad, polimorfismo, SNPs, revisión sistemática, meta-análisis.

1.0 Introducción

1.1 Contexto histórico

El síndrome de Sjögren (SS) fue descrito por primera vez (y de donde proviene su nombre) en el año de 1930 por el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren (1) dentro de un grupo de mujeres cuya artritis crónica se acompañaba de sequedad en los ojos (xeroftalmía) y boca (xerostomía) (2, 3).

En la década de 1960 se definió el origen genético del desarrollo del SS, así como algunos factores característicos del SS: la presencia de autoanticuerpos contra el antígeno A y el antígeno B, relacionados con SS (SSA también conocidos como anticuerpos anti-Ro y SSB o anticuerpos anti-La, respectivamente), además de la infiltración de linfocitos específicos a ciertos órganos. A partir de estos descubrimientos las investigaciones con respecto a esta patología se extendieron drásticamente y a pesar de eso, hay cinco características que definieron al SS desde sus inicios y que continúan siendo factores específicos de esta enfermedad, los cuales son: el desarrollo de síntomas de sequedad (conocidos como síntomas sicca, tales como aspereza bucal que impide una correcta deglución, malestar ocular, nariz, piel y vagina seca, por mencionar algunos (4)), afectación sistémica, infiltración linfocítica a glándulas exocrinas, presencia de autoanticuerpos y el mayor riesgo de linfoma (5).

En los últimos 50 años, el término 'SS secundario (SSs)' se ha empleado en el área médica para referirse a pacientes que han sido diagnosticados con una o más enfermedades autoinmunes sistémicas adicionales al SS y 'SS primario (SSp)' para aquellos pacientes que únicamente padecen SS (5). Cabe mencionar, que las enfermedades autoinmunes de las que con frecuencia se encuentra acompañado el SSs son artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES) (2, 3).

En algunos casos la expresión fenotípica del SS difiere con el sexo del paciente; se ha detectado que los hombres suelen desarrollar una mayor afectación ocular, mientras que la afectación sistémica e inmunológica es menos marcada en

comparación con las mujeres (6, 7). Por otro lado, la característica predominante en niños con SS resulta ser el agrandamiento de las glándulas parótidas (8); sin embargo, la biopsia de glándulas salivales (GS) continúa siendo útil para el diagnóstico de SS independientemente de la edad (9). No obstante, en el caso de los autoanticuerpos, la frecuencia sí tiende a variar de acuerdo con la edad, el más comúnmente reportado es el anticuerpo anti-Ro/SSA, sin embargo, el anticuerpo que se encuentra de forma frecuente en adultos es el anticuerpo antinuclear (ANA) (8). Por otro lado, la afectación de la glándula parótida y los anticuerpos anti-Ro/SSA se observan con menos frecuencia en pacientes mayores de 70 años que en menores, y los pacientes ancianos tienen una mayor presencia de afectación pulmonar (7).

El SS puede ser una enfermedad que se complica hasta el grado de provocar un exceso de mortalidad en las personas que lo padecen, siendo las principales causas de muerte el linfoma de células B, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal y vasculitis crioglobulinémica grave, además de infecciones y enfermedad cardiovascular (10).

1.2 Definición

Es la segunda enfermedad reumática autoinmune crónica más común (11) caracterizada por un infiltrado linfocitario de las glándulas exocrinas lo que deriva en disfunción y destrucción (4). Generalmente, el SS se desarrolla en un periodo de meses a años (11), siendo cerca de nueve veces más común en mujeres que en hombres (generalmente alrededor o después de la menopausia) (4). Entre los síntomas característicos se incluyen xeroftalmia, xerostomía, fatiga, dolor musculoesquelético e inflamación de las GS mayores (11).

1.3 Epidemiología

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, el SS no cuenta con criterios de clasificación universalmente reconocidos. Aunado a esta situación se encuentra el hecho de que entre los pacientes se presenta una amplia variedad de síntomas. Estos son los principales factores que hacen que el SS sea una enfermedad infradiagnosticada. Sin mencionar que la falta de criterios estandarizados genera a

los investigadores conflictos en la interpretación de estudios epidemiológicos y, por lo tanto, a un amplio grado de incertidumbre alrededor de los datos reportados para incidencia y prevalencia (12).

El SSp se ha determinado como una enfermedad que se encuentra más frecuentemente en mujeres caucásicas (4, 12) y la proporción en la que afecta a ambos sexos varía desde 20:1 a 9:1 en mujeres y hombres dependiendo de los estudios citados (13, 14).

Por último, cabe mencionar que aunque la edad promedio de manifestación del SSp suele ser entre la cuarta y quinta década, la aparición de la enfermedad en la sexta o séptima década tampoco es infrecuente (12).

1.3.1 Incidencia

Existen diversos estudios que han reportado la incidencia en SS, a continuación, se presentan los datos recabados de tres de estos estudios.

En el primero, del condado de Olmstead, Minnesota, EE. UU. (1976-1992) calcula la incidencia anual de SSp en 3.9 por 100,000 (IC del 95%: 2.8–4.9) (15), al igual que un segundo estudio de Eslovenia (2000-2002) que la estima en 3.9 por 100,000 (IC del 95%: 1.1-10.2) (16). En ambos estudios se observó una mayor prevalencia en mujeres: 6.9 contra 0.5 (15) y 10 veces mayor (16), respectivamente. El tercer estudio de Grecia (1982-2003), identifica una incidencia mayor de 5.3 por 100,000 (IC del 95%: 4.5 a 6.1). En esta población, las mujeres tenían 20 veces más probabilidades de verse afectadas que los hombres (14).

1.3.2 Prevalencia

Los datos conocidos señalan que las tasas de prevalencia son considerablemente variables en virtud de los criterios de clasificación empleados, tanto que pueden diferir incluso dentro de la misma región (12).

Dentro de los estudios que reportan este dato se encuentra una población noruega, que estimó la prevalencia en personas de 40 a 44 años en 0.44 (IC del 95%: 0.34 a 0.57) utilizando los Criterios Europeos Preliminares de 1993 y 0.22

(IC del 95%: 0.15 a 0.32) utilizando los criterios europeos revisados de 1996 (17). En países escandinavos, Dinamarca y Suecia, se ha informado que la prevalencia es de 0.2% a 2.1% y 2.7%, respectivamente (18, 19). Otros dos estudios turcos estimaron la prevalencia utilizando los Criterios Europeos Preliminares de 1993 y los criterios europeos revisados de 1996, el primero obteniendo 0.35 y 0.21 respectivamente (20), mientras que el segundo la estimó entre 1.56 y 0.72 respectivamente (21). La prevalencia notificada en Grecia varía entre 0.09% y 0.23% (14, 22, 23), en Eslovenia se estima en 0.60% (24), en el Reino Unido, en Manchester y Birmingham, se reportó en 1.6 (IC del 95%: 9-26) y 0.14 (IC del 95%: 0.02-0.51) (25, 26), en Beijing, República Popular de China, es del 0.77% utilizando los criterios de Copenhague (27), mientras tanto, en Japón se ha informado una baja prevalencia del 0.03% (28).

Otro dato notable es que la prevalencia en adultos mayores también varía de acuerdo con la edad usada para definir la población y además existen diversos factores por los cuales se estima una prevalencia más elevada en este grupo de edad, uno de ellos es que se presenta de forma normal una disminución en la generación de saliva, no obstante, otros factores comunes en dicha población como la presencia de comorbilidades o la ingesta de múltiples fármacos también contribuyen a esta característica, lo que apoya de forma reiterada la existencia de síntomas sicca. Adicionalmente se ha encontrado una mayor cantidad de anticuerpos en estas poblaciones (12).

El SSp en niños es inusual; en un periodo de 10 años (de 2000 a 2010) únicamente se han reportado 81 casos. La edad promedio de diagnóstico en esta población se estima entre los cuatro y 16 años y la relación entre mujer y hombre se mantiene con una mayor afectación al género femenino de 5:1 aproximadamente (12).

En pacientes, la presencia de autoanticuerpos se estima entre el 33-74% para el anticuerpo anti-SSA y el 23-52% para anti-SSB, y ambos se encuentran frecuentemente en pacientes con una edad menor de inicio (29). También se ha destacado que alrededor de un 59-85% de los pacientes presentan un título

elevado de anticuerpos ANA (29). Otras proteínas han sido reportadas de forma variable en el suero de los pacientes con SS, entre las más comunes se encuentran el factor reumatoide (RF) con un 36-74% (29), los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado con 3-10% (30), las crioglobulinas del 9-15% y los anticuerpos contra la anhidrasa carbónica II entre el 12-28% de los pacientes con SSp (29).

Fue en 1978 cuando se constató que el SS generaba una alta propensión (44 veces mayor que en sujetos control) a desarrollar un linfoma de células B no Hodgkin (LNH) (31). Así mismo, de acuerdo con un meta-análisis que comprendía 14 estudios se concluyó que el riesgo general de malignidad aumenta con un riesgo relativo de 1.54 (IC del 95%: 1.17–1.88) (32).

1.4 Manifestaciones clínicas

Un paciente con SSp presenta de forma típica sequedad en ojos y boca, además de algunos otros síntomas como lo son el cansancio y dolores articulares (4). En cuanto a los análisis sanguíneos podemos observar anemia leve (4), leucopenia, linfopenia (11) y velocidad de sedimentación globular elevada (4); además de una variedad de autoanticuerpos (ANA, autoanticuerpos Ro/SSA y/o La/SSB, RF, crioglobulinas) que se ha demostrado que complican la manifestación del SS (12). Adicionalmente, se han observado niveles disminuidos de la proteína C4 perteneciente a las proteínas del complemento (4).

Si bien prácticamente cualquier órgano puede verse afectado en este trastorno, el sistema musculoesquelético, el tracto gastrointestinal, los pulmones y la sangre son algunos de los más comúnmente dañados (11), no exceptuando sistemas como el cutáneo, articular, cardiovascular, nefro-urológico, nervioso, entre otros (5). Una exploración puntual a las manifestaciones sistémicas se muestra en la Tabla 1. En cuanto a las glándulas exocrinas, las más afectadas son, evidentemente, las glándulas lagrimales y salivales (4) que revelan los síntomas característicos del SS.

Tabla 1. Manifestaciones sistémicas órgano por órgano derivadas del SS. Adaptación al español de la tabla publicada por Brito-Zerón P. (5).

<p>Síntomas orales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiposalivación • Dolor • Adherencia de los alimentos a la mucosa • Disfagia • Dificultades para hablar o comer • Caries dental • Candidiasis oral <p>Síntomas oculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lágrimas insuficientes • Incapacidad para llorar • Sensación de cuerpo extraño • Inflamación conjuntival (queratoconjuntivitis seca) • Fatiga ocular • Disminución de la agudeza visual • Blefaritis • Queratitis bacteriana <p>Síntomas generales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatiga • Dolor crónico • Fiebre leve • Pérdida de peso <p>Complicaciones de los ganglios linfáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía múltiple reactiva (inflamación de los ganglios linfáticos) • Complicaciones linfoproliferativas <p>Cutáneo complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis cutánea (10% de los pacientes) • Púrpura • Úlceras cutáneas* • Eritema anular (9% de los pacientes) • Xerosis cutis (piel anormalmente seca; 23-68% de los pacientes) <p>Complicaciones articulares y musculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artralgias (dolor articular; 60 a 70% de los pacientes) • Artritis simétrica no erosiva • Sinovitis subclínica (20-30% de los pacientes) • Artropatía de Jaccoud (trastorno articular no erosivo)‡ • Mialgias (20 a 40% de los pacientes) • Miositis‡ <p>Complicaciones pulmonares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Bronquiectasias • Enfermedades pulmonares intersticiales * • Pleuritis‡ <p>Complicaciones cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenómeno de Raynaud (13% de los pacientes) • Pericarditis‡ • Hipertensión arterial pulmonar*, ‡ • Disautonomía • Vasculitis crioglobulinémica* 	<p>Complicaciones pancreáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis aguda recurrente <p>Complicaciones nefro-urológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis tubular renal (9% de los pacientes) • Glomerulonefritis (4% de los pacientes) * • Cistitis Intersticial (en ausencia de infección bacteriana) • Osteomalacia • Cólico renal recurrente debido a cálculos renales • Parálisis hipopotasémica* <p>Complicaciones del sistema nervioso periférico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía mixta • Polineuropatía sensorial axonal • Neuronopatía atáxica sensorial* • Polineuropatía sensitivomotora axónica • Neuropatías del trigémino u otras neuropatías craneales • Polirradiculoneuropatía desmielinizante • Neuropatía autonómica • Neuronopatía sensorial pura • Mononeuritis múltiple* • Neuropatía de fibras pequeñas (parestias dolorosas) <p>Complicaciones del sistema nervioso central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones de la sustancia blanca (enfermedad similar a la esclerosis múltiple)* • Trastorno del espectro de neuromielitis óptica* • Meningitis aséptica recurrente <p>Complicaciones hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica*, ‡ • Leucopenia inexplicable (linfopenia y neutropenia) • Trombocitopenia inexplicable* • Síndrome de Evans‡ • Gammapatía monoclonal inexplicable • Púrpura trombocitopénica trombótica*, ‡ • Linfoma de células B* <p>Obstetricia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo cardíaco congénito autoinmune* • Fibroelastosis cardíaca • Enfermedad valvular fetal inexplicable • Lupus neonatal <p>Complicaciones de oído, nariz y garganta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agrandamiento recurrente de la parótida • Masas parótidas multiquísticas bilaterales • Hipoacusia neurosensorial • Linfoma de parótida* <p>* Denota manifestaciones sistémicas graves. ‡Denota manifestaciones notificadas raras veces (<1% de los pacientes) o que sugieren poliautoinmunidad (es decir, la coexistencia de otras Enfermedades autoinmunes).</p>
---	---

La principal complicación del SS es el desarrollo de LNH de linfocitos B y por lo general se presenta dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico. Frecuentemente, el LNH se desarrolla por la presencia de GS persistentemente inflamadas (siendo común la parótida); sin embargo, no es exclusivo de sitios ganglionares, por lo que también se pueden ver afectados otros órganos como el estómago, pulmones, hígado, bazo, entre otros (11).

Hoy en día no se sabe con certeza el mecanismo por el cual se desarrolla el LNH de células B en el SS, sin embargo, existe evidencia de que se debe a una exposición crónica por autoantígenos (33) de forma directa debido a que los centros germinales ectópicos (considerados como una de las primeras etapas del desarrollo de linfoma (34)) difieren de la estructura de centros germinales normales, ya que estos primeros no se encuentran drenados por vasos linfáticos aferentes y tampoco se encuentran delimitados, lo cual favorece una exposición directa a autoantígenos, citocinas y otras células del sistema inmunitario que pueden contribuir a la activación del linfocito B (35, 36).

Un importante factor implicado en la maduración desregulada de células B es BAFF, el cual se encuentra sobrepresado en pacientes con SS no solo de forma directa por células epiteliales (37) sino también de forma indirecta a través de citocinas como IFN- α (secretado por CD plasmocitoides en respuesta al reconocimiento de autoantígenos provenientes de células apoptóticas) (38) que aumentan la capacidad de las CD de activar células T y estas a su vez producir altos niveles de BAFF (39). Esta condición favorece el desarrollo de células B autorreactivas que posteriormente colonizan los folículos y zona marginal en sitios extraglandulares (40). Cabe mencionar que las células B son capaces de expandirse de forma independiente de células T en un exceso de autoantígenos presentes (41).

Adicionalmente se ha sugerido que son las células B monoclonales con cadenas de inmunoglobulina similares al FR las responsables del desarrollo de linfoma y no las células B productoras de autoanticuerpos anti-Ro/La (42-44).

1.5 Fisiopatología

El daño provocado en las glándulas exocrinas que culmina con el deterioro de sus funciones normales se presenta debido a la acumulación de citocinas expresadas a causa de la respuesta de linfocitos T y B a antígenos propios como los ya antes mencionados (SSA y SSB que se encuentran expresadas en el epitelio de glándulas salivales y lagrimales) lo que da paso a una inflamación crónica de las mismas (45).

Un actor importante en el círculo vicioso de inflamación en las GS son las células epiteliales de las glándulas salivales (SGEC) en pacientes con SS ya que éstas se encargan de regular tanto de forma positiva como negativa las respuestas autoinmunes locales teniendo un rol importante en la acumulación, activación y diferenciación de células inmunitarias. Estas últimas junto con el microambiente proinflamatorio impulsan la activación y supervivencia de las SGEC con lo cual se perpetúa la respuesta inflamatoria (46).

El SS se puede describir como una enfermedad relacionada con células B pero su activación está dada principalmente por células T. Este mecanismo comienza con la activación de células T vírgenes infiltrantes a partir de células de GS que actúan como presentadoras de antígeno (APC) y median la coestimulación a partir de CD80/86 (por sus siglas en inglés, cluster of differentiation), CD40 y el ligando coestimulador de células T inducible (ICOS) en las células de GS; los cuales interaccionan con CD28, ligando de CD40 (CD40L) e ICOS, respectivamente, presentes en las células T. El resultado de esta activación es la diferenciación hacia células T cooperadoras 1 (Th1) y T cooperadora folicular (Tfh). Así mismo, hablando de la regulación negativa, las células de GS ejercen esta acción mediante la interacción de su CD80/86 con el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) presente en las células T. Se piensa que en el SS una alteración en la coestimulación podría ayudar a mantener una respuesta inmunitaria prolongada (47).

1.5.1 Anticuerpos anti-Ro/SSA y La/SSB

Los autoanticuerpos de mayor relevancia clínica en pacientes con SS son los anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB (48). En pocas palabras, el antígeno Ro/SSA es una ribonucleoproteína (RNP) que está conformada de hY-RNA y dos proteínas de 52 y 60kD. Por otro lado, el antígeno La/SSB solamente está formado por una proteína de 48kD (49). El antígeno La/SSB está formado por dos dominios, de 28 y 23 kD. El dominio mayor presenta un sitio de unión a RNA y se une de forma temporal a todos los transcritos de la RNA polimerasa III, incluido el RNA asociado al antígeno Ro/SSA (50).

La función que se ha asociado a la proteína La es como factor de terminación para el transcrito de la RNA polimerasa III. En el caso de la proteína Ro, su función radica en la regulación negativa de la producción de citocinas inducida por IFN- γ mediante su acción como ligasa E3 (51).

Los anticuerpos anti-Ro/SSA se pueden encontrar de forma individual (50-70%) o de manera conjunta con anticuerpos anti-La/SSB (30-60%); sin embargo, la presencia exclusiva de anticuerpos anti-La/SSB es infrecuente (52). En mujeres en edad fértil asintomáticas aproximadamente cinco de cada 1,000 presentan positividad a anticuerpos anti-Ro/SSA (50). Cabe mencionar que dentro de las primeras etapas de la enfermedad se consolida el perfil de anticuerpos en el paciente, y este perfil difícilmente cambia (53).

En clínica es normal utilizar antígenos que provienen de otra especie o también llamados antígenos heterólogos para la detección de autoanticuerpos; sin embargo, los anticuerpos anti-Ro presentan grados variables de reactividad cruzada frente a estos antígenos (54), lo que revela la razón por la cual, pacientes que presentan anticuerpos anti-Ro no siempre manifiestan positividad en pruebas de este tipo (50). Actualmente no se cuenta con un método oficial para la detección de autoanticuerpos anti-Ro/SSA, sin embargo, existen kits comerciales para su detección mediante múltiples métodos entre los que destacan ELISA, inmunotransferencia, quimioluminiscencia, inmunoensayo lineal, entre otros (55).

1.5.2 Mecanismos etiopatogénicos

El mecanismo por el cual se desarrolla el SS aún no se ha dilucidado por completo y existen diversas teorías que explican la causa de la patología, entre ellas están:

1.5.2.1 Células epiteliales

La “epitelitis autoinmune” es una de las teorías con más apoyo y sugiere que el mecanismo por el cual se desarrolla el SS es, como su nombre lo indica, mediante la inflamación del epitelio. De acuerdo con este mecanismo, las infiltraciones linfocíticas en células epiteliales que rodean o invaden órganos son la razón por la cual se genera exocrinopatía y daño al parénquima. Siguiendo esta teoría se sugiere que son las propias células epiteliales quienes actúan como reguladoras presentando antígenos atípicos y no solamente se ven afectadas por la infiltración de linfocitos (56).

Se sabe que las SGEC expresan en gran cantidad moléculas que se encuentran implicadas en la regulación de linfocitos (reclutamiento, localización, activación, diferenciación, proliferación, expansión y organización) (45, 57). Dentro de estas podemos encontrar moléculas de clase I de Antígeno Leucocitario Humano (HLA), miembro 5 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) o CD40 (proteína coestimuladora), moléculas de adhesión y apoptosis, miembro de la superfamilia del receptor o ligando del TNF 6 (conocido como receptor y ligando FAS, respectivamente), citocinas proinflamatorias, implicadas en la diferenciación de linfocitos (como IL-7 que impulsan las células T efectoras) y citocinas que atraen células T y forman el centro germinal (45, 57, 58). Otro punto que recalca la interacción entre las SGEC y los linfocitos se observa en el hecho de que las células infiltrantes en las lesiones tisulares aumentan la producción de estas moléculas como consecuencia de las citocinas que secretan. Así mismo, las SGEC también pueden favorecer la expresión de estas moléculas mediante señales obtenidas mediante el TLR 3 (45, 57).

Se ha visto que las SGEC participan en la activación y diferenciación de células T CD4+ hacia linfocitos T cooperadores foliculares en ensayos *in vitro* (59), lo que a su vez aumenta la supervivencia de linfocitos B (45, 57, 60). Asimismo, también se

ha detectado la participación de las SGEC en la diferenciación de linfocitos B generando células linfoides que son semejantes a las encontradas en glándulas salivales de pacientes con SS (5).

Como ya se había mencionado, ciertas citocinas se encuentran expresadas de forma irregular en glándulas salivales de pacientes con SS, más específicamente se habla de IL-7, IL-17, IL-21, IL-22 e IL-23 las cuales se ha demostrado que se encuentran implicadas en funciones atípicas por parte de linfocitos T y B lo que a su vez puede favorecer la neogénesis linfoide (46, 61, 62).

1.5.2.2 Neuroendócrino

Una teoría desde el punto de vista neuroendocrino enfoca su atención en la relación que existe entre hormonas y neuropéptidos con la función de las glándulas exocrinas para explicar la etiopatogenia de la enfermedad (63).

Esta teoría tiene a su favor el hecho de que existen algunos pacientes con SS que no exhiben (o son mínimos) signos histopatológicos de inflamación pero sí presentan síntomas sicca, lo cual pondría en duda la teoría que menciona que la enfermedad deriva de la aparición de inflamación (64).

1.5.2.3 Infecciones virales

Las células epiteliales juegan un papel importante en el desarrollo del SS, no obstante, a la fecha no se ha determinado una razón clara por la cual dé inicio la activación de estas. Una explicación posible es que sufran infecciones virales latentes (45).

Estudios histopatológicos en pacientes con SS, que han avalado la idea de que las infecciones virales representan un mecanismo de la etiopatogenia del SS, exhiben la presencia de moléculas relacionadas con una firma de interferón (IFN) tipo I y tipo II (esencialmente IFN- β e IFN- γ , respectivamente) en células epiteliales glandulares como inmunitarias (solo tipo II); así como una prominente expresión constitutiva del receptor 3 de tipo Toll (TLR3) en SGEC (65, 66).

Una de las causas por las cuales se considera que el mecanismo etiopatogénico del SS se basa en infecciones virales es debido a que son precisamente los

tejidos de las glándulas salivales sitios blanco de este tipo de infecciones (67). Se han propuesto un gran número de virus involucrados, algunos de ellos pueden ser los miembros de la familia Herpesviridae, Epstein-Barr (EBV) o el virus del herpes humano 6 (HHV6) como candidatos a ser los detonadores de la alteración inmune en el SS. Sin embargo, es complicado establecer un papel causal debido a que estos virus se presentan con frecuencia en población sana que no desarrolla SS a futuro (68). Así mismo, cabe destacar que los retrovirus son capaces de propiciar respuestas inmunitarias aberrantes, lo que deriva en autoinmunidad (69).

1.5.2.4 Células centinelas

Así mismo, se han presentado modelos experimentales que demuestran la participación de células centinelas (células dendríticas clásicas y plasmocitoides) en la activación inmunitaria relacionada con el SS (46).

En glándulas salivales inflamadas de pacientes con SS se han encontrado células T secretoras de IFN- γ e IL-17, que se asocian al daño tisular ocasionado en esta patología. Adicionalmente, existe una fuerte asociación genética entre polimorfismos en genes de HLA de clase I y II y la susceptibilidad a presentar SS, lo que sugiere la participación de células T y células presentadoras de antígeno en la etiopatogenia del SS (58, 70).

Cabe mencionar que los linfocitos encontrados en infiltrados de glándulas salivales varían de acuerdo con la gravedad de la lesión. Se han detectado células T y células dendríticas interdigitantes, así como células B y macrófagos en lesiones leves y graves, respectivamente. No obstante, son los linfocitos T y B las células que predominan en los estudios histopatológicos realizados a este tipo de pacientes (71).

Un resumen general de la actuación de células del sistema inmunitario y su interacción con SGEN en el SSp se muestra en la Figura 1.

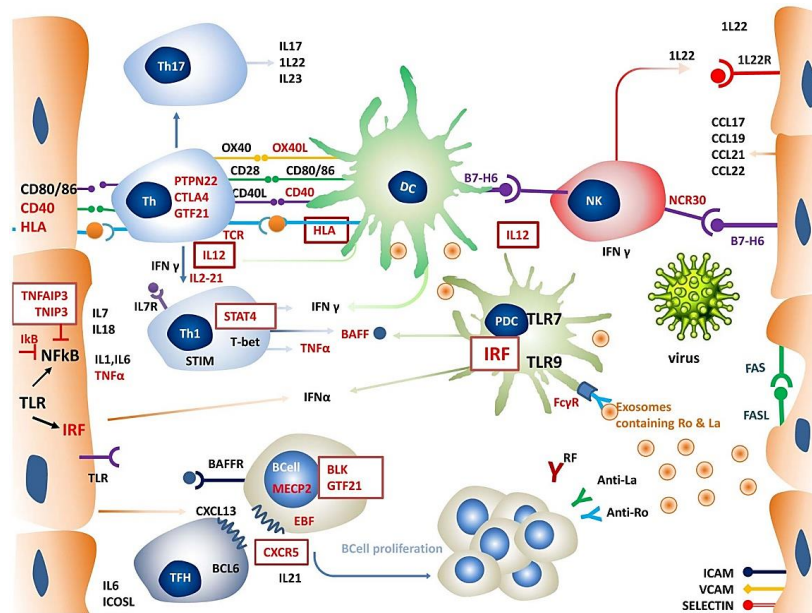


Figura 1. Papel de SGEC y las células inmunitarias en la patogénesis del SS. Figura extraída y adaptada al español de Sandhya P. (2017) (72).

Hasta el momento se sabe que las células epiteliales (en los extremos izquierdo y derecho de la imagen) participan en el desarrollo del SS a través de múltiples mecanismos. Uno de ellos es el reclutamiento de células inmunes a las glándulas salivales mediante moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias y quimiocinas como CCL17, CCL19, CCL21 y CCL22 que se encargan de la infiltración de DC, y CXCL13 que, además, propicia la infiltración de células B y favorece la formación de estructuras linfoides. Adicionalmente la producción de IFN- γ por SGEC, células NK, DC y linfocitos TH1 promueve la expresión de CXCL9 y CXCL10 que median la localización de linfocitos T provenientes de la circulación.

Al igual que una célula presentadora de antígeno profesional, las SGEC expresan moléculas MHC de tipo II y moléculas co-estimuladoras. La regulación de linfocitos T se encuentra mediada por PTPN22, CTLA4 y GTF2I, siendo este último un factor de transcripción también presente en linfocitos B. En el caso del SS se han encontrado presentes las subclases de linfocitos TH1 y TH17, los cuales, a su vez, amplifican el ambiente proinflamatorio mediante la secreción de citocinas como IL-22 e IFN- γ . STAT4 transmite señales en respuesta a IL-12 lo que favorece la diferenciación hacia células TH1 productoras de BAFF, así como IFN- γ y TNF- α , que inducen la apoptosis de las SGEC mediante la interacción de FAS con su ligando (presente en SGEC, células T y NK) lo cual conlleva únicamente a la apoptosis de la SGEC (pero no la de linfocitos debido a su elevada expresión de bcl2) liberando antígenos intracelulares que son presentados por DC a linfocitos T y que, en última medida, favorece la generación de autoanticuerpos (RF, anti-La y anti-Ro). Un evento similar ocurre cuando se reconocen ácidos nucleicos liberados por apoptosis o de procedencia viral que hacen que las DC plasmocitoides (pDC) expresen IFN- α , lo que, a grandes rasgos, genera el mismo efecto que el observado para IFN- γ .

Otras células participantes son los linfocitos T foliculares (TFH) generados en respuesta a IL-6 e ICOSL expresado por las SGEC. Estos linfocitos favorecen la activación de células B y la formación de centros germinales ectópicos mediante la producción de IL-21.

Por otro lado, el papel que juegan las células NK es mediante la interacción de su receptor activador de células NK (NCR30) con su ligando B7-H6 presente tanto en células epiteliales como en DC, con lo cual produce IFN- γ que favorece aún más la destrucción de SGEC.

1.6 Genética del SS

Para finales de la década de 1940 se determinó la mayor prevalencia del SS en mujeres que en hombres, además de que se precisó que se trataba de una enfermedad que de manera crónica afectaba distintas partes del cuerpo (v. Tabla 1) (73), pero fue 30 años más tarde cuando se encontró una asociación entre genes específicos del HLA con enfermedades autoinmunes y fue esta la primera asociación publicada que relacionaba la respuesta inmunitaria con la patogenia del SS (74-76).

Actualmente, se sabe que, en otras enfermedades autoinmunes relacionadas con el SS como el LES y la AR, existen múltiples asociaciones genéticas que son congruentes con la complejidad de la enfermedad, por lo que es de esperar que en el SS también se encuentre una amplia gama de polimorfismos que estén asociados con su desarrollo (5).

¿Qué es un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)?

Las secuencias de DNA son susceptibles a variaciones de distintos tipos entre las que se encuentran inserciones (donde se inserta uno o más nucleótidos), deleciones (se elimina uno o más nucleótidos), repeticiones (se repite una secuencia de dos o más nucleótidos), entre otras (77, 78). Otro tipo de variaciones son los SNPs (por sus siglas en inglés: single nucleotide polymorphisms) que, como su nombre lo indica, corresponden a cambios en un único nucleótido (77) y son capaces de generarse en cualquier región del gen. Evidentemente, el efecto del SNP dependerá de la región afectada; es decir, un SNP localizado en un intrón (sección no codificante) no afectará la secuencia de aminoácidos, no obstante, se sugiere que una variación en esta región podría afectar la regulación del gen. Por otro lado, un SNP localizado en un exón tiene la posibilidad de generar un cambio en el aminoácido codificado; sin embargo, también cabe la posibilidad de que se mantenga la secuencia intacta debido a que el código genético tiene la característica de ser “degenerado” y, por lo tanto, a pesar de que se presente un cambio en el codón original, el triplete puede seguir codificando para el mismo aminoácido (79).

En este punto es importante aclarar que existe una diferencia bien marcada entre conceptos que usualmente suelen ocuparse como sinónimos, “mutación” y “polimorfismo” ya que las dos se refieren a una variación en la secuencia de DNA. El término “mutación” corresponde a variantes que son poco comunes entre la población (se definen con una frecuencia alélica de menos del 1%), por otro lado, los “polimorfismos” se describen como aquellas variantes que están presentes en al menos 1% de la población (79). Para el presente proyecto y por simplicidad se hace referencia al “alelo mutado” como el alelo que presenta la variación, pero siempre tomando en cuenta que no es a una mutación sino a un polimorfismo al que nos estamos refiriendo.

Ahora bien, si un SNP consta de un único cambio de base, las posibilidades del resultado son dos, un alelo mayoritario y uno minoritario, siendo el alelo minoritario el que se deriva de la variación y que, por lo tanto, genera el riesgo de desarrollar la enfermedad (no obstante, una variación también tiene la posibilidad de conferir protección), de tal forma que se esperaría encontrarlo en menor proporción en sujetos control. Además, debido a nuestra naturaleza diploide, se obtienen tres posibles genotipos: homocigoto del alelo mayoritario, heterocigoto u homocigoto del alelo minoritario con los cuales se pueden analizar algunos modelos de herencia que nos permiten identificar la relación que existe entre el genotipo y el fenotipo observado. Entre estos modelos se encuentran el modelo dominante, recesivo, codominante y aditivo (79). Para fines prácticos, el presente estudio únicamente evalúa los dos primeros modelos ya que el objetivo del estudio es determinar la asociación del SNP con el riesgo del desarrollo de SS y establecer el modelo de herencia que sigue el polimorfismo considera una mayor cantidad de estudios estadísticos de índole epidemiológica.

- Modelo dominante: supone que es necesaria una sola copia del alelo mutado (minoritario), para conferir riesgo de desarrollar la enfermedad. Por lo que para los grupos que presentan el genotipo heterocigoto y homocigoto para el alelo minoritario, el riesgo es el mismo (es insignificante la dosis en

la que se presenta el alelo minoritario). La disposición de este modelo resulta:

*homocigoto del alelo mayoritario frente al heterocigoto sumado al
homocigoto del alelo minoritario*

Debido a que, tanto el genotipo heterocigoto (alelo mayoritario + alelo minoritario) como el homocigoto minoritario (ambos alelos minoritarios) poseen al menos una copia del alelo mutado, ambos se consideran como un mismo grupo y este se compara con aquel grupo donde no se espera riesgo, el genotipo mayoritario (ambos alelos mayoritarios o wild type), que no posee ninguna copia del alelo mutado.

- Modelo recesivo: implica la presencia de ambas copias del alelo mutado para generar efecto (la dosis en la que se muestra el alelo minoritario es indispensable). Esto quiere decir que aquellos sujetos que exhiben un genotipo heterocigoto están exentos de riesgo. En este caso el modelo se presenta de la siguiente forma:

*homocigoto del alelo mayoritario sumado al heterocigoto frente al
homocigoto del alelo minoritario*

- Modelo codominante: este modelo considera que cada uno de los genotipos posibles genera un riesgo individual diferente, por lo que la estructura de dicho modelo es la siguiente:

*homocigoto del alelo mayoritario frente al heterocigoto frente al homocigoto
del alelo minoritario*

- Modelo aditivo: determina que el riesgo incrementa cuando se agrega una copia del alelo minoritario de forma aditiva, es decir el riesgo aumenta de un sujeto con fenotipo heterocigoto a uno con un fenotipo homocigoto para el alelo minoritario y la estructura del modelo es:

*homocigoto del alelo mayoritario sumado al heterocigoto sumado al
homocigoto del alelo minoritario (79)*

Afortunadamente, hoy en día se cuentan con herramientas cada vez más precisas y accesibles como, por ejemplo, los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) los cuales permiten a la comunidad científica realizar estudios que

ayuden a comprender el vínculo genético de los procesos involucrados con el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo en el SS y otros trastornos (80, 81).

El primer estudio realizado a pacientes con SS mediante la herramienta de GWAS se realizó en sujetos de origen europeo; se analizaron diez mil muestras de pacientes y controles sanos. Este estudio, realizado por el grupo de Silvis, et al., de la Fundación de Investigación Médica de Oklahoma, obtuvo resultados sorprendentes, se identificó que la mayor asociación era con genes de la región HLA. Además, una asociación fuerte fue obtenida para IRF5-TNPO3, STAT4, IL12A, FAM167A-BLK, DDX6-CXCR5 y TNIP1 los cuales superaron el umbral de Genome Wide Significant (GWS) de $p < 5 \times 10^{-8}$. Otros 29 genes más demostraron una asociación importante de $p < 5 \times 10^{-5}$ entre ellos se destacan TNFAIP3, PTTG1, PRDM1, DGKQ, FCGR2A, IRAK1BP1, entre otros (82).

Un segundo estudio que partió de un análisis GWAS contó con muestras de pacientes con SS y controles de origen Chino Han. Para este proceso se analizaron dos cohortes; la primera, contaba con 542 casos y 1,050 controles, mientras que la cohorte correspondiente a la etapa de validación/replicación fue de 1,303 casos y 2,727 controles. Genes asociados ya descritos en el primer estudio GWAS tales como STAT4, TNFAIP3 y otros genes pertenecientes al grupo del MHC se confirmaron y algunos más (entre los que se encuentra IRF5) fueron excluidos como genes de susceptibilidad en esta población. No obstante, también se obtuvieron resultados inéditos, ya que se identificó por primera vez la asociación del gen GTF2I en el desarrollo de la enfermedad. A partir de los resultados obtenidos para ambas poblaciones se sugirió que la susceptibilidad podía ser dependiente de la etnia, sin embargo, hacían falta más estudios para corroborar dicha información (83).

Actualmente, dentro de la genética del SS se han estudiado múltiples genes candidatos, entre los cuales, los más relevantes dentro de la respuesta inmunitaria son MBL, TNFA y TNFAIP3; mientras que, por parte de la respuesta inmunitaria adaptativa encontramos a BAFF, CTLA4, FAS, GTF2I, IL-10, PTPN22 y STAT4.

1.6.1 GTF2I

Ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, en la banda citogenética 11.23 (Figura 2), este gen posee un total de 35 exones y una longitud de 4,515 nt. Corre en dirección 5'-3', por lo que se encuentra dentro de la cadena principal (considerando que el DNA está formado por una doble cadena que se lee en dirección 5' a 3' y que la nomenclatura de un locus para cada brazo del cromosoma se escribe considerando como punto de inicio el centrómero del cromosoma y como punto final el telómero, en el presente estudio, a la cadena que va en dirección 5' (centrómero) -3' (telómero) se le nombra cadena principal y a la que va de 3'-5' se le denomina complementaria) y los genes que lo flanquean son GTF2IRD1 por el extremo 5' y NCFI en el extremo 3' (84).

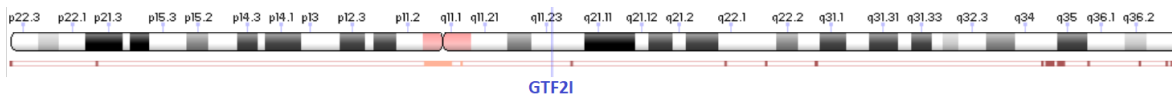


Figura 2. Cromosoma 7 en donde se representa la posición del gen *GTF2I*. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (85).

Codifica una fosfoproteína de 998 aa designada como Factor de transcripción general II-I, la cual contiene seis motivos repetidos característicos (Figura 3) (86). La proteína codificada actúa como regulador de la transcripción mediante su unión a elementos propios del promotor (elemento iniciador: Inr y al elemento E-box) (84) en células T y B (87, 88). Específicamente la unión de este factor a los elementos de control de inmunoglobulinas río abajo (DICE por sus siglas en inglés Downstream Immunoglobulin Control Element) resulta trascendente en la transcripción de la cadena pesada de la inmunoglobulina IgG (88, 89), lo que destaca su importancia en la generación de anticuerpos.

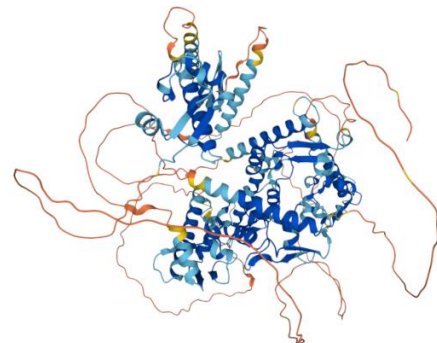


Figura 3. PDB de la proteína codificada por el gen *GTF2I*. La predicción de la estructura se actualizó por última vez el 1 de julio de 2021 con AlphaFold v2.0.

Uno de los SNPs que cuenta con un mayor número de estudios publicados es el rs117026326 que genera un cambio de Citocina (C) por Timidina (T), o C>T, en la posición 7:74711703 (cromosoma:par de bases) dentro del noveno intrón del gen.

Cabe destacar que aún se desconoce la forma en la que el SNP modifica la funcionalidad del gen (90), sin embargo, su localización sugiere que al no modificar la secuencia la proteína codificada por no encontrarse en un exón sí podría afectar la regulación en la expresión génica (91).

1.6.2 STAT4

El gen de STAT4 designado transductor de señal y activador de la transcripción 4 se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 en las bandas citogenéticas 32.2 a 32.3 (Figura 4) con una longitud total de 2,560 nt que integran 30 exones. Corre en dirección 3'-5', encontrándose dentro de la cadena complementaria. En su extremo 5' lo flanquea el gen CAVIN2 y en su extremo 3' el gen STAT1 (92).

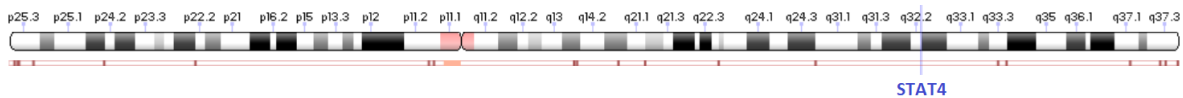


Figura 4. Cromosoma 2 en donde se representa la posición del gen *STAT4*. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (93).

La proteína codificada consta de 748 aa y pertenece a la familia STAT de factores de transcripción (92), dicha proteína se encuentra representada en la Figura 5 (94).

Este factor de transcripción transmite señales inducidas por citocinas y factores de

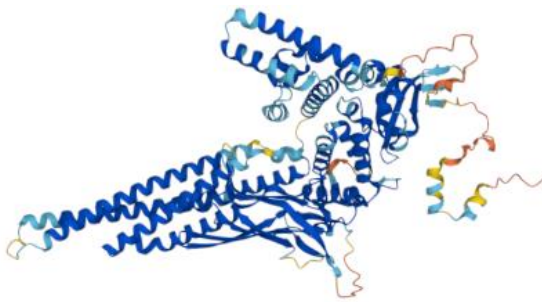


Figura 5. PDB de la proteína codificada por el gen *STAT4*. La predicción de la estructura se actualizó por última vez el 1 de julio de 2021 con AlphaFold v2.0.

crecimiento, que promueven su fosforilación mediante cinasas asociadas al receptor con lo cual se generan homo y heterodímeros, una vez en esta conformación pueden ser transportados dentro del núcleo donde finalmente cumplen su función como activadores de la transcripción (92).

Algunas de las citocinas que median su efecto son la interleucina 12 (IL-12), IL-23 e interferón de tipo 1 (95).

Un dato peculiar es que la consecuencia de la activación mediante IL-12 es impulsar la diferenciación de células T cooperadoras (Th1) productoras de IFN- γ a partir de células TCD4⁺ naive, lo que genera especial atención debido a que son precisamente las células Th1 las que se cree que inducen una respuesta autoinmune crónica tal como el SS (96). Además, se ha observado en pacientes con SS que la firma de IFN se encuentra asociada con una mayor expresión de genes de esta vía (97).

Para el caso de la IL-23, el resultado que se obtiene es el desarrollo de células Th secretoras de IL-17 (96). Ahora bien, debido a que tanto las células Th1 como las Th17 son reguladores clave en la etiopatogenia del SS (70, 98), se cree que el mecanismo por el cual este polimorfismo afecte la funcionalidad del gen sea mediante una alteración en la señalización de estas vías (99).

Dos de las variantes más analizadas hasta el momento son rs7574865, que genera un cambio de Guanina (G) por T y rs7582694, que representa un cambio de G por C de STAT4 (ambas en desequilibrio de ligamiento completo (LD)) se encuentran en el tercer intrón del gen (97, 99). Varios estudios destacan que puede existir un vínculo entre el polimorfismo rs7574865 con niveles elevados de mRNA, además de una mayor sensibilidad a IFN- α (100).

1.6.3 TNFSF13B (BAFF)

Localizado en el brazo largo del cromosoma 13, banda citogenética 33.3, (Figura 6), el gen TNFSF13B, tiene 2,576 nt de longitud. Se ubica en dirección 5'-3' y por lo tanto forma parte de la cadena principal, con los genes ABHD13 y LOC105370355 a los extremos 5' y 3' respectivamente (101).

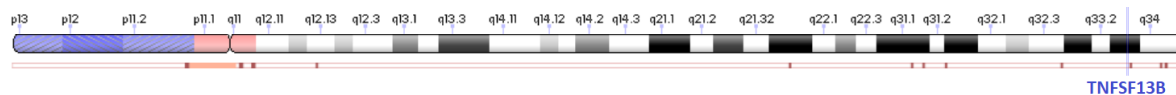


Figura 6. Cromosoma 13 en donde se representa la posición del gen TNFSF13B. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (102).

La proteína codificada por este gen contiene 285 aa, es miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) 13B isoforma 1 y se designa factor activador de célula B (Figura 7 (103)). Está ampliamente relacionada con la

proliferación, diferenciación, activación (101) y supervivencia de linfocitos B (en SS favorece la resistencia a la apoptosis y aumenta la destrucción glandular). El rol de BAFF en las células B es clave principalmente durante la enfermedad avanzada (72).

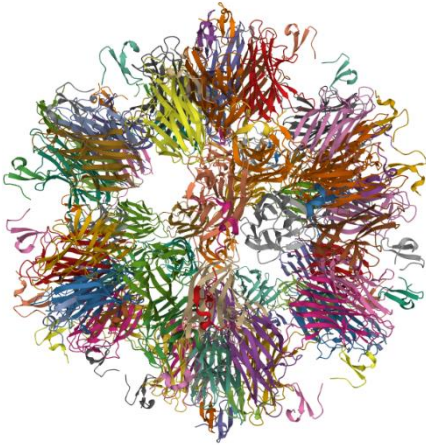


Figura 7. PDB de la proteína codificada por el gen *TNFSF13B*. Estructura cristalina del complejo BAFF-BAFF-R. (Positions 142-285).

La producción de BAFF mediante SGEN es inducida por interferones. Las células dendríticas (DC), macrófagos, células T activadas y células B también tienen la capacidad de producir BAFF (104).

Uno de los SNP más investigados hasta la fecha es rs9514828, que ocasiona un cambio de C por T, se encuentra en el extremo 5' dentro de una región reguladora en el primer exón del gen (105). El SNP está presente en un sitio de unión característico del factor nuclear kB, el cual favorece la expresión del gen BAFF (106). Un

aumento en la expresión de BAFF favorece la patología del SS induciendo la infiltración inicial de linfocitos T en el tejido glandular e incluso el progreso de la lesión glandular crónica (107). Cabe mencionar que su nivel de expresión está directamente ligado con los títulos de autoanticuerpos (108). Además, niveles altos de s-BAFF en pacientes con SS favorecen la activación del sistema de IFN tipo I, suceso que se presenta en pacientes con autoanticuerpos positivos (109).

La alteración en la funcionalidad del gen debida al polimorfismo, en especial la hiperactividad, destaca por la presencia de centros germinales ectópicos encontrados en glándulas salivales de pacientes con SS. Algunos estudios proponen la presencia de plasmablastos en sangre, células plasmáticas en glándulas salivales (110) y linfocitos TCD8 activados en ambos (104, 111).

Cabe mencionar que existe un efecto pleiotrópico de BAFF ya que no solamente puede promover la reducción en la apoptosis al mejorar la supervivencia de las células B, sino que también es capaz de actuar como un inhibidor de su

diferenciación mediante señales reguladoras en eventos que no son dependientes de linfocitos T y regular la secreción de Ig de los centros germinales (109).

1.6.4 FAS

El gen que codifica FAS ha sido mapeado en el brazo largo del cromosoma 10, en la banda citogenética 23.31 (Figura 8), con un total de 15 exones distribuidos en los 26,262 nt de longitud del gen. Corre en dirección 5'-3' y por lo tanto se encuentra dentro de la cadena principal y como genes vecinos tiene a ACTA2-AS1 en el extremo 5' y MIR4679-1 en el extremo 3' (112).

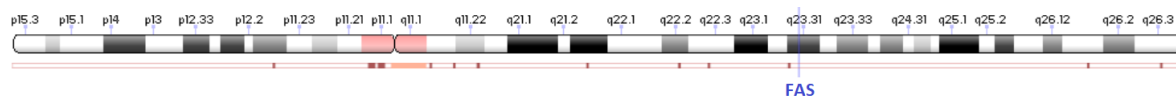


Figura 8. Cromosoma 13 en donde se representa la posición del gen FAS. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (113).

La proteína codificada (335 aa de longitud), cuya representación se muestra en la Figura 9 (114), pertenece a la superfamilia 6 de receptores de TNF.

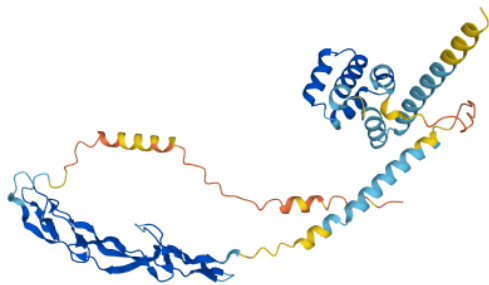


Figura 9. PDB de la proteína codificada por el gen FAS. La predicción de la estructura se actualizó por última vez el 1 de julio de 2021 con AlphaFold v2.0.

Es denominado receptor del factor de necrosis tumoral y es importante en la regulación de la muerte celular programada que ejerce cuando su dominio de muerte interactúa con su ligando formando un complejo de señalización que contiene a la proteína asociada Fas (FADD), caspasa 8 y 10. Finalmente, la proteólisis de las caspasas ocasiona una apoptosis extrínseca (112). Este suceso se lleva a cabo con el fin de conservar la autotolerancia mediante la destrucción de células autorreactivas, es por ello que alteraciones a este mecanismo favorecen la progresión de eventos autoinmunitarios como podría ser el SS (115).

Dentro de los polimorfismos más estudiados de este gen encontramos la variante -670 (rs1800682) que produce un cambio de adenina (A) por G (A>G) (115). El alelo mayoritario (wild-type) está asociado a una alta afinidad del factor de

transcripción STAT1 con la secuencia consenso del sitio de activación del IFN- γ y esto ocasiona una alta actividad transcripcional (116); es decir, favorece la expresión del gen, ocasionando un incremento acelerado de los niveles de FAS en su forma soluble (115). Cabe mencionar que algunos estudios plantean la idea de que un producto de splicing alternativo del mRNA de Fas puede funcionar como un bloqueador de la apoptosis (117) lo que a su vez podría resultar inconveniente pues este mecanismo altera la eliminación de células autorreactivas y fomenta su supervivencia. Adicionalmente, algunos autores apuntan a que los linfocitos infiltrantes evaden el mecanismo de apoptosis aun cuando expresan Fas debido a que están bloqueados de sufrir este evento (118). No obstante, se ha sugerido que en el SS, el incremento en la expresión de Fas y su ligando generan la destrucción de glándulas salivales por una apoptosis desmedida en células epiteliales (119).

1.6.5 IL10

Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1, en la banda citogenética 32.1 (Figura 10) y contiene un total de 4,893 nt en los que se disponen 7 exones. Como genes contiguos se encuentran a LOC105372878 en el extremo 5' y a LOC124904495 en el extremo 3'. Estos genes corren en dirección 3'-5' y por tanto se encuentran dentro de la cadena complementaria (120).

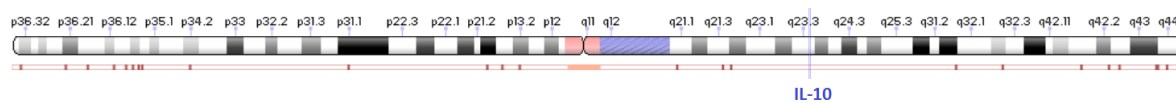


Figura 10. Cromosoma 1 en donde se representa la posición del gen IL-10. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (121).

El producto de este gen corresponde a una citocina conformada por 178 aa, que puede ser producida por monocitos y en menor cantidad por linfocitos (122-126). La representación de esta citocina se observa en la Figura 11 (127).

En las glándulas salivales la síntesis de IL-10 se lleva a cabo por células infiltrantes TCD4⁺ (Th1) que de igual forma son las responsables de la producción de IFN- γ e IL-2 (128). Además, Fox et al, 1994 sugirió que estas células generan alrededor de 40 veces más mRNA que las mismas células pero de sangre

periférica y en pacientes con SS, niveles elevados de sIL-10 que están vinculados con autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (129).

Esta proteína, al igual que BAFF, presenta un efecto pleiotrópico que tiene que ver con la inmunorregulación e inflamación.

Entre sus múltiples funciones están la regulación negativa de la vía de JAK-STAT, de citocinas correspondientes a Th1 (recordar que una alteración en la expresión de citocinas es característica en lesiones de tipo autoinmune (130)), MHC tipo II y moléculas coestimuladoras presentes en macrófagos, además de que favorece la supervivencia, proliferación y producción de inmunoglobulinas en linfocitos B y bloquea la función de NF- κ B (120).

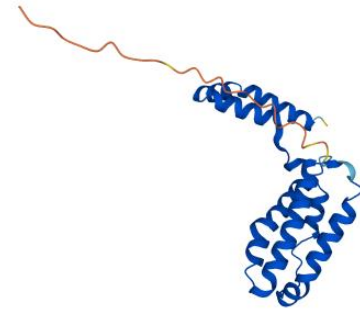


Figura 11. PDB de la proteína codificada por el gen *IL10*. La predicción de la estructura se actualizó por última vez el 1 de julio de 2021 con AlphaFold v2.0.

Hasta la fecha, la mayor cantidad de estudios se centra en los SNPs -1082A>G (rs1800896), -819C>T (rs1800871), -592C>A (rs1800872) y sus haplotipos, que se encuentran relacionados con la producción de esta citocina. En un estudio *in vitro* se relacionó un aumento en la expresión de esta proteína con genotipos 1082 GG en comparación con el genotipo AA en linfocitos de sangre periférica (131, 132). Un dato que vincula el aumento de expresión de IL-10 con el desarrollo de la enfermedad es que la destrucción glandular puede inducirse mediante la expresión transgénica de IL-10, en mayor medida mediante un mecanismo de ligando de Fas en células TCD4⁺ que deriva en apoptosis e infiltración de linfocitos (133).

1.6.6 CTLA4

El gen de CTLA4 (proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2, banda citogenética 33.2 (134) tal y como se ilustra en la Figura 12. En total cuenta con 4 exones distribuidos a lo largo de los 6,195 nt del gen.

Este gen corre en dirección 5'-3' y por lo tanto se encuentra dentro de la cadena principal. Como genes adyacentes están presentes RNU6-47R4P e ICOS en el extremo 5' y 3' respectivamente (134).

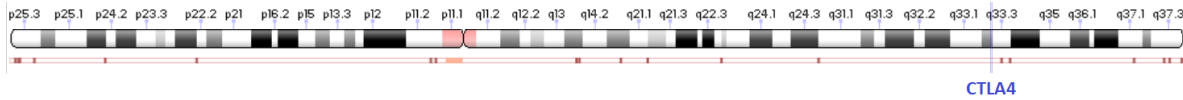


Figura 12. Cromosoma 2 en donde se representa la posición del gen CTLA4. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (135).

Este gen codifica una proteína de 223 aa que trasmite una señal inhibitora a linfocitos T y pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Figura 13) (136).

Esta proteína se expresa en la membrana de linfocitos T y está conformada por un dominio variable (V), un dominio transmembrana y una cola citoplasmática (134).

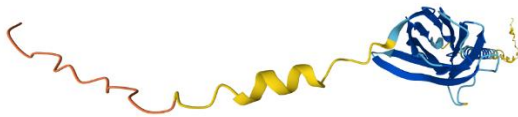


Figura 13. PDB de la proteína codificada por el gen CTLA4. La predicción de la estructura se actualizó por última vez el 1 de julio de 2021 con AlphaFold v2.0.

CTLA4 está involucrado en la regulación positiva y negativa de linfocitos T. En especial, la regulación en la proliferación de estas células representa una función crítica para esta molécula (así como de linfocitos

Treg) con el fin de conservar la tolerancia inmunitaria evitando enfermedades de tipo autoinmune (137, 138). Por lo que CTLA4 se expresa en las células T activadas y constitutivamente en las células Treg (139).

No obstante, CTLA4 también se ha relacionado con la regulación de linfocitos B debido a que estas células son capaces de expresarlo luego de interactuar con linfocitos T activados (140).

Se han realizado diversos estudios en torno a la asociación de SNPs del gen CTLA4 con enfermedades autoinmunes; sin embargo, los resultados tienden a ser discordantes entre distintas poblaciones (141).

Entre los polimorfismos de CTLA4 con una mayor cantidad de estudios en pacientes con SSp encontramos al SNP -319 C>T (rs5742909) que se asocia con

una alteración del sitio de unión del factor de transcripción (142, 143), mientras que +49 A>G (rs231775) presente en el exón 1, perturba la síntesis de la proteína (144), y finalmente el polimorfismo +6230 G>A (CT60 G>A, rs3087243) reside en la región 3'UTR y cuyo alelo mayoritario se asocia con una disminución del mRNA (145, 146).

Es bien sabido que una de las teorías de la etiopatogenia del SS es mediante infecciones virales y uno de los virus más estudiados al respecto es el virus de Epstein-Barr (VEB), incluso se reportan estudios que han confirmado que la alteración genotípica en CTLA4 interviene en la respuesta inmunitaria a este virus en pacientes con LES. Adicionalmente, se ha demostrado que la producción de autoanticuerpos anti-Ro se da como resultado a un mimetismo molecular entre dicho virus y el antígeno Ro (140, 147).

1.6.7 PTPN22

El gen PTPN22 se asigna al brazo corto del cromosoma 1, en la banda citogenética 13.2 (Figura 14), conformada por 24 exones a lo largo de los 57,951 nt. Como genes contiguos tenemos a BCL2L15 en el extremo 5', mientras que en el extremo 3' encontramos al gen RSNB1. Todos estos genes corren en dirección 3'-5' por lo que se ubican dentro de la cadena complementaria (148).

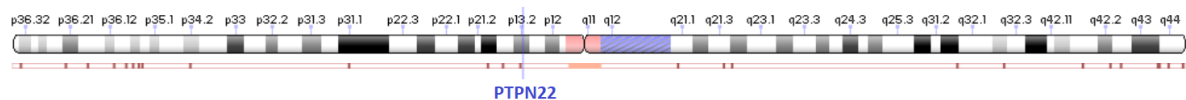


Figura 14. Cromosoma 1 en donde se representa la posición del gen PTPN22. Figura extraída de la base de datos Genome Data Viewer (149).

PTPN22 (también conocido como Lyp) denominado proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (por sus siglas en inglés protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) es una fosfatasa intracelular exclusiva de linfocitos que pertenece a la subfamilia de no receptor de clase 4, que a su vez forma parte de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (148, 150).

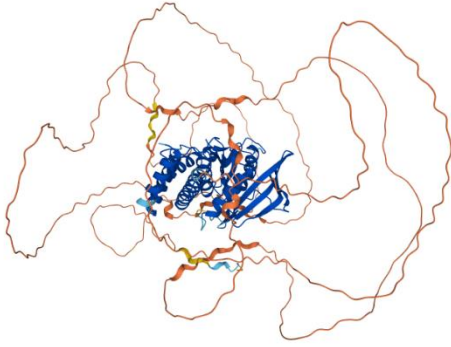


Figura 15. PDB de la proteína codificada por el gen *PTPN22*. La predicción de la estructura se actualizó por última vez el 1 de julio de 2021 con AlphaFold v2.0.

En la Figura 15 se muestra la estructura de esta proteína: un PTP intracelular que se compone de un dominio catalítico y uno no catalítico (N y C-terminal, respectivamente), a su vez, el dominio no catalítico se conforma de cuatro dominios ricos en prolina (151-153).

La función de *PTPN22* es desfosforilar cinasas involucradas en la señalización de linfocitos T como las cinasas de proteínas en tirosina Lck, Fyn y Zap-70. Esta inhibición se logra cuando se une a la tirosina cinasa Src C-terminal (Cks, supresor de cinasas que intervienen en la activación de células T) (151-153) y bloquea la activación de linfocitos T impidiendo la señalización del TCR por desfosforilación de Lck y Zap-70 (154). Adicionalmente, *PTPN22* es capaz de unirse a Grb2 (una molécula adaptadora denominada proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento) que genera el mismo efecto reportado con la unión de Csk (155). Es por esto que se cree que alteraciones en este gen podrían estar ligadas con enfermedades de tipo autoinmune (148).

Una de las variantes más estudiadas de *PTPN22* corresponde a rs2476601 (C1858T; dsSNP no. rs2476601, R620W) que se encuentra en el primero (P1) de los cuatro dominios ricos en prolina presentes en el dominio no catalítico. De acuerdo con diversos estudios se ha concluido que este polimorfismo evita la asociación entre *PTPN22* y Csk, lo que impide la inhibición de la activación en linfocitos T (156). Datos adicionales presentados por Wang et al., 2013, proponen que derivado de la activación del TLR se estimula la generación de IFN tipo I mediante la interacción de *PTPN22* con TRAF-3 (factor 3 asociado al receptor de TNF) y, por lo tanto, el polimorfismo asociado a este gen interrumpe la producción de IFN (157).

1.7 Diagnóstico (Criterios de clasificación)

La razón por la cual no existen criterios de clasificación universales para el diagnóstico del SS se debe a que los signos y síntomas presentes en pacientes son altamente variables, incluso dentro de una misma región geográfica (12).

Entre los criterios más utilizados para el diagnóstico de SSp son:

- 1) *Criterios de Copenhague*: se trata de uno de los criterios más antiguos (1986) y abarcan signos de queratoconjuntivitis seca, lesión en GS y flujo salival completo no estimulado (158). En este punto puede apreciarse que únicamente se incluyen signos y quedan de lado los síntomas.
- 2) *Criterios de clasificación europeos*: se propusieron diez años después de los criterios de Copenhague y fueron revisados hasta el año 2002 por el grupo de consenso americano-europeo (AECG). De acuerdo con este criterio, el diagnóstico de SSp puede cumplirse exhibiendo cuatro de los seis ítems que incluyen evidencia subjetiva u objetiva de sequedad de ojos (queratoconjuntivitis seca o xeroftalmía) y subjetiva de boca (xerostomía). Los elementos finales incluyen una biopsia de glándula salival menor positiva con una puntuación de enfoque de $\geq 1/4$ mm², compromiso de las GS mediante resultado positivo en la prueba de flujo salival completo, sialografía parotídea o gammagrafía salival; por último, la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB. Siendo obligatoria la positividad en la prueba de histopatología o la presencia de anticuerpos (159).
- 3) *Cohorte de Alianzas Clínicas Colaborativas Internacionales*: propuesto por la cohorte de la que deriva su nombre en 2012 y aprobado por el Colegio Americano de Reumatología. Basado en este criterio, el diagnóstico de SSp puede establecerse mediante la presencia de al menos dos de los siguientes signos: anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB positivos, o RF positivo y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos; biopsia positiva de GS menores con una puntuación de foco de $\geq 1/4$ mm²; y queratoconjuntivitis seca con puntuación de tinción ocular de ≥ 3 (160).
- 4) *Criterios del American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism: ACR-EULAR (2016)*: Algunas de las ventajas que representa

el uso de estos criterios se encuentran: flexibilidad en pruebas de diagnóstico, mantiene un alto grado de sensibilidad (96%) y especificidad (95%) (2) y una apropiada evaluación de signos de xeroftalmia y xerostomía. Para un diagnóstico concluyente, se requiere cumplir cuatro de los seis criterios siguientes (que incluyan histopatología o autoanticuerpos): síntomas oculares, síntomas orales, signos oculares, histopatología, afectación de las GS y autoanticuerpos; o 3 de los cuatro últimos (dominios objetivos) (4).

A los criterios establecidos por el Consenso Americano-europeo y la Cohorte de Alianzas Clínicas Colaborativas Internacionales se les realizaron estudios de validación que arrojan resultados prometedores pues ambos criterios de diagnóstico presentan una elevada sensibilidad y especificidad (superior al 90%) (160, 161).

Existen otros criterios como:

- *Preliminary criteria for the clasification of SS (European Community, 1993) y Criteria for SS proposed by the European Community Study Group in 1996:* Para 1988 el Grupo de Estudio Europeo sobre Criterios de Clasificación para SS emprendió un estudio conformado por cuatro objetivos, elaborar un cuestionario sobre los síntomas de sequedad, elegir cuáles eran las pruebas óptimas para el diagnóstico, definir y validar los criterios de diagnóstico agrupados. Durante el tiempo que demoraron en alcanzar dichos objetivos se unieron diversos centros europeos y un alto número de pacientes y controles (159). Una segunda fase del estudio pretendía mejorar la sensibilidad y especificidad de los criterios establecidos en la primera fase y dicho propósito se alcanzó entre 1993 y 1995. Sin embargo, se comentó que no todos los ítems eran específicos de pacientes con SS (síntomas oculares y orales, signos oculares y afectación de GS), lo que advertía que, de no cumplirse con los otros dos ítems, que sí eran característicos del SS, (sialoadenitis focal y anticuerpo anti-Ro/La)

cabía la posibilidad de introducir sesgo en la determinación de la enfermedad. Además, se planteaba de la posibilidad de excluir sujetos con SS que no presentaran síntomas debido a que solo debían cumplirse cuatro de los 6 ítems y solo dos eran subjetivos (159).

- *Californian criteria*: propuestos por Fox RI. (162) y luego adoptados por el European Study Group en el conjunto de criterios preliminares (159). Proponen los siguientes criterios:

1. Signos positivos de queratoconjuntivitis sicca (de acuerdo con prueba de rosa de bengala o tinción con colorante de fluoresceína);
2. Evidencia objetiva de reducción de flujo salival;
3. Biopsia de GS menores, (la muestra debe contener como mínimo 4 lóbulos de GS evaluables con un promedio de al menos 2 focos/4 mm²);
4. Evidencia de afectación sistémica que viene dado por la aparición de autoanticuerpos, como RF y/o anticuerpo antinuclear (162).

Para estos criterios hay dos categorías, SS definitivo y posible, para el primero se requiere cumplir con la totalidad de ítems, mientras que para el segundo solo se necesita cumplir con tres (162).

En conclusión, hay una gran variedad de presentaciones de esta enfermedad entre los pacientes, pero en general un diagnóstico definitivo de SS requiere la presencia de:

- síntomas de Sicca determinados,
- evidencia objetiva xerostomía y xeroftalmia (ojos y boca secos) y
- evidencia analítica de autoinmunidad (4).

1.8 Tratamiento

El SS se ha catalogado como una enfermedad incurable y hasta la fecha no existe ningún tratamiento que modifique la progresión de la enfermedad, por lo que los tratamientos disponibles únicamente se encargan de controlar los síntomas (4, 163).

No obstante, existe una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la Fundación del SS de EE. UU (164) que menciona algunos tratamientos sugeridos como:

- Manejo oral: se sugiere el uso de fluoruro tópico (previene la caries dental), agentes remineralizantes, enjuagues de clorhexidina (antimicrobiano) y pastillas sin azúcar (estimulantes de secreción salival) o secretagogos orales (agentes muscarínicos para la estimulación de las glándulas: pilocarpina, cevimelina) (4, 165, 166), así como una correcta higiene bucal y saliva artificial (4).
- ✓ Guía ocular: es conveniente el diagnóstico realizado por un especialista oftalmólogo que se encargue de esclarecer tanto el mecanismo de sequedad (deficiencia de lágrima acuosa u ojo seco evaporativo) como la gravedad y con ello determinar el tratamiento apropiado a cada caso (167).
 - Para casos leves a moderados se recomienda el uso de sustitutos de lágrimas tópicas, geles y ungüentos nocturnos, gotas antiinflamatorias (ciclosporina tópica y/o gotas oftálmicas con esteroides) y/o suplementos orales que contengan ácidos grasos esenciales como omega 3.
 - Para casos moderados a graves sugiere la oclusión puntual (bloqueo de los conductos de drenaje lagrimal) mediante tapones o cauterización, empleo de lágrimas hechas a base de suero autólogo o secretagogos orales y para casos extremos se prescriben antiinflamatorios sistémicos o cirugía de párpados (11).
- ✓ Tratamiento vaginal: se aconseja el uso de humectantes no hormonales o terapia de reemplazo hormonal (mujeres posmenopáusicas) (4).
- ✓ Manejo psicológico: son recomendados el autocuidado, ejercicio y fisioterapia (4).
- ✓ Otros tratamientos sistémicos incluyen:
 - Hidroxicloroquina: dolor musculoesquelético y artritis inflamatoria leve (168).
 - Esteroides con o sin tratamiento inmunosupresor adicional.

- Prednisolona oral: pacientes con respuesta alterada a otros inmunosupresores.
- Metotrexato: artritis inflamatoria.
- Azatioprina, micofenolato y ciclofosfamida: complicaciones sistémicas.
- Estudios piloto con TNF- α (4).
- Rituximab (RTX): enfermedad sistémica grave (169).

Debido a que otras enfermedades autoinmunes similares al SS, como lo es la AR, han tenido éxito con el tratamiento basado en compuestos biológicos (como abatacept y rituximab), se pretende desarrollar este tipo de terapia enfocada en modificar las vías de hiperactividad de células B, coestimulación en células T y alteración en la expresión de citocinas proinflamatorias (Figura 16) (170). Sin embargo, a pesar de que los ensayos clínicos realizados con este tipo de compuestos (estudios abiertos y ensayos controlados aleatorios: ECA) han obtenido resultados alentadores, hoy en día no se cuenta con la aprobación de este tipo de tratamiento orientado al tratamiento del SS (171).

La importancia de la alteración en la función de las células B en el SSp se manifiesta en uno de los ítems establecidos como obligatorios para declarar la enfermedad como SS de acuerdo con los criterios de clasificación ACR-EULAR. Este criterio requiere la presencia de por lo menos uno de los dos elementos siguientes, una sialoadenitis linfocítica focal (FLS) en la biopsia de GS labiales (asociada con una acumulación de células B) o anticuerpos anti-SSA/SSB positivos (172). Es por esta razón que el empleo de rituximab (provoca la destrucción de linfocitos B debido a que actúa sobre la proteína CD20 importante en la proliferación y diferenciación de estas células) se ha vuelto ampliamente estudiado (173) y actualmente es admitido en el tratamiento de neoplasias de células B como el SS (ya que su efecto se asocia con una mejora significativa) (174-177) y otras enfermedades autoinmunes como la AR (178).

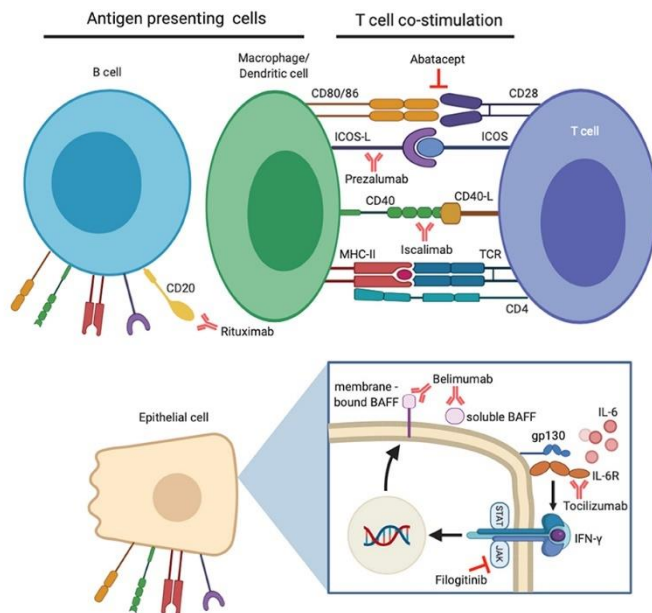


Figura 16. Demostración de terapias biológicas evaluadas clínicamente para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp) y sus moléculas diana. Figura extraída y adaptada al español de Chowdhury F. 2021 (171). El número de células B puede verse reducido por el anticuerpo anti-CD20 rituximab. Las vías coestimuladoras específicas pueden inhibirse con abatacept, prezalumab e iscalimab. Los efectos proinflamatorios de la citocina IL-6 se pueden prevenir mediante la terapia con tocilizumab, mientras que los efectos de IFN- γ se pueden mitigar mediante la inhibición de la vía JAK/STAT. Un efecto posterior adicional de esto es la prevención de la expresión de BAFF, que a su vez puede ser el objetivo de la terapia con belimumab.

El abatacept, es otro medicamento aprobado para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la AR (con resultados positivos en estudios preliminares en pacientes con SS), actúa como inmunomodulador inhibiendo la activación de linfocitos T debido a que interfiere en la unión de CD28 (179).

Otros blancos terapéuticos recaen sobre la alteración de la función glandular mediante citocinas, tales como la familia del IFN, la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y las familias de IL-6, IL-2, IL-10 e IL-17 (180) (181-183). Un ejemplo es mediante el bloqueo de la vía JAK/STAT que obstaculiza el mecanismo mediado por el IFN (181). Cabe destacar que algunos tratamientos ya probados, tales como Tofacitinib (inhibidor de JAK) y Filgotinib (inhibidor de JAK1 que también favorece la disminución de la activación de BAFF), han demostrado mejorar los síntomas característicos (184, 185), además de que ya han sido aprobados para el tratamiento de la AR (186).

Belimumab, un mAb IgG $_{1\lambda}$ soluble ha demostrado tener un efecto positivo en pacientes con LES mediante la neutralización de BAFF (187, 188) por lo que también se ha considerado su empleo en pacientes con SS (189).

Otro anticuerpo monoclonal que ha sido estudiado para el tratamiento de SS (y AR) (190-192) es tocilizumab (antirreceptor de IL-6), ya que el efecto sobre esta

citocina (presente en suero, saliva y GS de pacientes con SS) (193, 194) se asocia con una modulación en la polarización de células Tfh (5), activación de las células B y la generación de autoanticuerpos (195)

1.9 Revisión sistemática y meta-análisis

Una revisión sistemática se refiere a una investigación que, como su nombre lo indica, se efectúa mediante una serie de pasos metódicos pre-establecidos, esto con el fin de reducir al mínimo el sesgo en la exploración de estudios sobre algún tema en particular, lo que le brinda la característica de ser reproducible. Es frecuente encontrar estas revisiones sistemáticas acompañadas de un meta-análisis que complementa la investigación, ya que sintetiza la información obtenida en la totalidad de los estudios mediante técnicas estadísticas (196, 197) con el fin de determinar la consistencia y diferencias entre los estudios (198).

La revisión sistemática tiene como base una pregunta de investigación fundamentada en la estrategia PICO, que da paso al establecimiento de criterios de elegibilidad y exclusión. Ahora bien, para la realización de esta investigación se sugiere la elaboración de un protocolo (que posteriormente se registra en la página de PROSPERO o similar, con el fin de constatar que se llevó a cabo la investigación con base en lo planeado) en el que se determine, entre otros aspectos, el fundamento de la revisión, la pregunta PICO, criterios de inclusión y exclusión, la estrategia de búsqueda, metodología y análisis de datos (199-201). Este tipo de protocolos pueden realizarse apoyándose en las recomendaciones propuestas por PRISMA (197, 198, 202-204).

El paso inicial en la realización de la revisión sistemática es precisar la pregunta de investigación que parte del significado del acrónimo PICO (en inglés: patient/population, intervention, comparison y outcomes), lo que delimita la población, la intervención en estudio, la comparación mediante la cual se exhibe la diferencia entre las intervenciones y el desenlace o resultados obtenidos en la población. Adicionalmente, mediante este proceso se permite definir el diseño de estudio que mejor se acopla a la resolución de la pregunta (205, 206).

El segundo paso corresponde a determinar la estrategia de búsqueda que incluye el establecimiento de las bases de datos empleadas (a menudo se recurre a varias bases de datos relevantes (206)), el idioma (198-200) y el intervalo de tiempo que se va a considerar de acuerdo con la publicación de artículos más reciente, esto con el fin de considerarlo en su reproducibilidad. El desarrollo de esta etapa consiste en detectar sinónimos y diferentes formas de escritura de los términos relacionados con la investigación para cada uno de los ítems de PICO, además de realizar combinaciones de estas palabras mediante operadores booleanos integrados en las bases de datos. Así mismo, es digno de mención que esta etapa no está definida desde el inicio de la investigación (197, 206).

El siguiente paso es la localización y selección de estudios de acuerdo con los criterios de elegibilidad. Para esto se genera una lista con los títulos y resúmenes de la totalidad de artículos encontrados en las bases de datos, de los cuales se irán filtrando aquellos que cumplan con dichos criterios y se desecharán aquellos que no lo hagan (se debe puntualizar cuáles fueron estos estudios y una breve explicación del motivo de la exclusión). Este proceso será realizado por al menos dos evaluadores (o tres en el caso de existir diferencias de consenso). Posteriormente, se examinan los artículos seleccionados para una lectura completa y detallada que ayude a verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (198, 199, 206, 207).

Posteriormente, se lleva a cabo la extracción de datos para lo cual se maneja un formato estándar. En este punto se considera la opción de dirigirse a autores de publicaciones que no se encuentran disponibles o cuyos datos se consideran ambiguos (198-200).

A continuación, se efectúa la evaluación de la calidad de cada una de las publicaciones incluidas (198-200). Entre las herramientas utilizadas para la valoración de estudios no experimentales se encuentra la escala Newcastle-Ottawa (198, 208). Es importante destacar que la calidad final del metaanálisis se encuentra directamente relacionada con la calidad en la metodología empleada en

cada uno de los pasos dispuestos en la revisión sistemática, así como de la calidad de cada uno de los estudios que integran el metaanálisis (209).

Seguidamente se analizan y presentan los resultados mediante programas estadísticos como Stata o RevMan (200, 207). Para ello se determina el modelo estadístico a utilizar de acuerdo con los datos recabados, es decir, se emplea un modelo de efectos fijos cuando se considera que la única variación entre datos es debida al azar, o un modelo de efectos aleatorios que es empleado cuando se considera que además de esta variación, existe otro motivo por el cual se presenta cierta heterogeneidad entre los estudios y en este caso, se calculan resultados con un intervalo de confianza (IC) más amplio. Por ejemplo, cuando los estudios tienen un objetivo similar o no es exactamente el mismo, cuando los pacientes y la enfermedad no son exactamente los mismos en cuanto a sus características, cuando las mediciones no son realizadas exactamente de la misma manera, entre otros (210).

Dicho esto, también debe considerarse la naturaleza de los datos recabados, ya que si se trata de datos continuos se exponen medias aritméticas y desviaciones estándar, por otro lado, si se desea calcular el tamaño de efecto para datos dicotómicos se puede expresar usando riesgos relativos (RR), odds ratios (OR), reducción absoluta del riesgo (RAR) con su respectivo IC (198). Estos resultados se presentan tanto de forma cuantitativa como en una representación gráfica (diagramas Forest Plot, Figura 17).

Las gráficas de Forest plot son utilizadas para evaluar la homogeneidad entre estudios ya que exhiben las diferencias de efecto entre ellos. Muestran una línea central que representa la igualdad de efecto (o la ausencia de diferencias) entre grupos lo que nos ayuda a determinar a qué efecto favorece cada estudio. Para el caso de medias o porcentajes esta línea se posiciona en el valor de cero, mientras que para medidas relativas del riesgo se centra en el valor de uno. Los cuadrados indican el valor del efecto individual por estudio y cada uno se encuentra acotado por una línea que representa su intervalo de confianza. El tamaño de cada cuadrado depende del tamaño de muestra y la variabilidad, así, aumenta conforme

mayor sea el tamaño de muestra y menor sea su variabilidad. En la parte inferior de este gráfico se muestra un rombo o diamante que indica el resultado global del metaanálisis y cuyos vértices representan su intervalo de confianza, esta figura también nos ayuda a determinar si el efecto global es significativo (210).

Cabe mencionar que el efecto nulo representado en la figura 17 como una línea roja en el valor de uno y no en el valor de cero se explica por el empleo de ORs. Esto se debe a que el OR es una medida que expresa la razón entre dos probabilidades (una razón entre dos valores idénticos es igual a uno), por lo tanto, un $OR = 1$ hace referencia a que no hay diferencia entre ambos grupos. Es importante destacar que para el presente estudio el valor de p correspondiente al OR global se considera significativo cuando $p \leq 0.05$.

Además, en la parte inferior del gráfico se muestra un resumen de pruebas de heterogeneidad para determinar si los estudios incluidos son adecuadamente homogéneos como para ser comparados (206). Por simplicidad, en el presente estudio se le da mayor peso al valor de I^2 , y se consideran los siguientes intervalos para definir el grado de heterogeneidad: $>80\%$ modelo heterogéneo, $40-80\%$ heterogeneidad moderada y $<40\%$ modelo muy homogéneo o baja heterogeneidad.

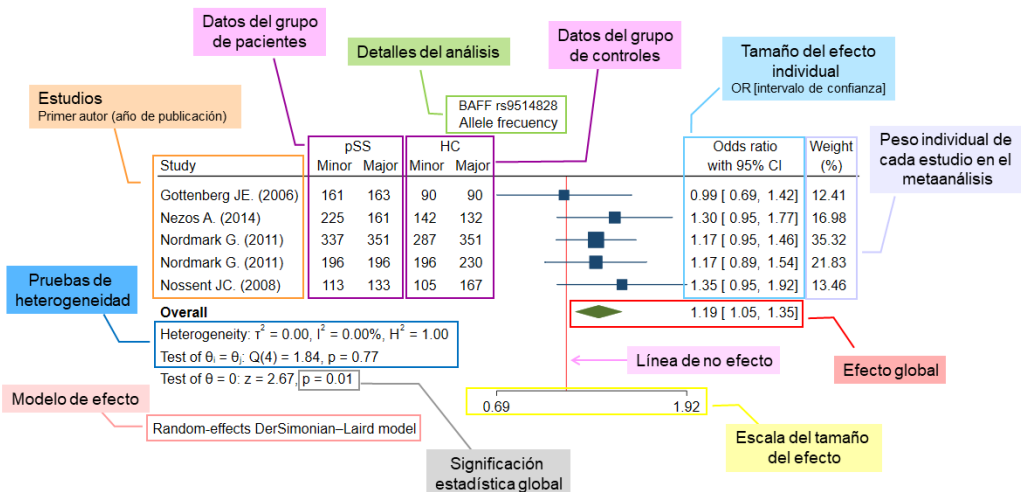


Figura 17. Esquematización de las partes de un diagrama Forest plot.

Dentro del metaanálisis también se muestran diagramas denominados Funnel plot (Figura 18) que relacionan los estudios con la media de su tamaño del efecto (eje de las ordenadas) y el tamaño de muestra o error estándar (eje de las abscisas), esto con el fin de determinar si existe sesgo de publicación, en caso de que si lo hubiera, una mayoría de puntos que representan los estudios se acumularían a un solo lado de la línea de efecto global (ya sea a la izquierda o a la derecha) o fuera de los límites determinados por los IC (211). A pesar de ser el diagrama más frecuentemente utilizado, no es el único ya que existen otras pruebas estadísticas que nos permiten determinar el sesgo como la prueba de Egger and Begg (212, 213).

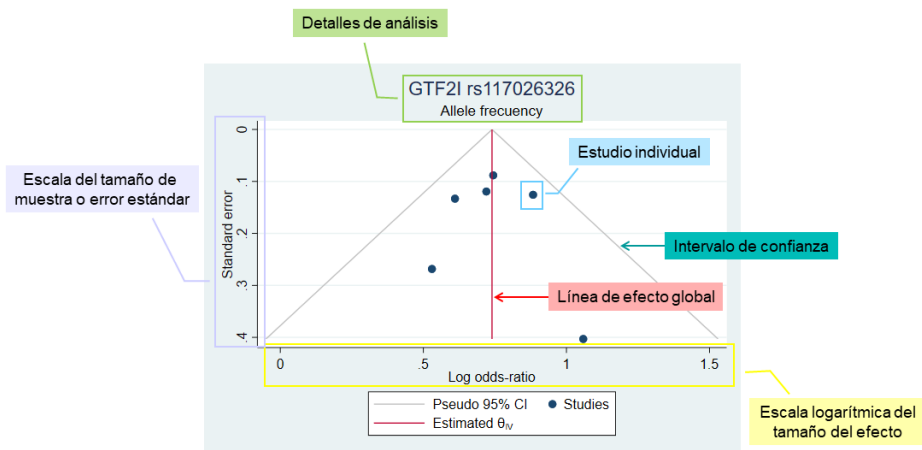


Figura 18. Esquematización de las partes de un diagrama Funnel plot.

2.0 Justificación

Al igual que otras enfermedades autoinmunes, el SS cuenta con una base genética compleja pero relativamente inexplorada, adicional a factores ambientales.

Actualmente se sabe, por múltiples estudios, que los genes pertenecientes al MHC están fuertemente implicados en el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, la evidencia de la susceptibilidad asociada con genes no MHC resulta poco contundente debido a que los resultados entre las poblaciones evaluadas en los estudios existentes muchas veces son contradictorios.

A pesar de la elevada prevalencia del SS en la población, hasta la fecha es una de las enfermedades poco conocidas, infradiagnosticadas y carentes de tratamiento. La prevalencia es generalmente variable, incluso dentro de la misma región, en función de los criterios de clasificación en los que se apoya el diagnóstico. Actualmente la atención debería enfocarse en facilitar el acceso al diagnóstico en pacientes con SS mediante estudios que generen un resultado rápido y confiable que resulte oportuno en el diagnóstico que pueda extenderse a tratamientos futuros.

Hoy en día se sabe que la respuesta inmunitaria adaptativa se encuentra ampliamente involucrada en la patogenia de la enfermedad. Como genes claves dentro de nuestro estudio se halla el gen GTF2I que codifica para un factor de transcripción asociado a la activación tanto de células T como células B. Así mismo, el gen STAT4 codifica también para un factor de transcripción que en este caso se ve involucrado específicamente en la diferenciación de células T. Por otro lado, la citocina codificada por el gen BAFF, participa en la activación, proliferación y diferenciación únicamente de células de linaje B.

Hoy en día existen diversos estudios que relacionan variantes genéticas en los genes GTF2I, STAT4 y BAFF con el desarrollo de SS, por lo que el presente proyecto realizará una revisión sistemática y un meta-análisis de los datos publicados hasta la fecha para conocer los SNPs que realmente generan susceptibilidad para el desarrollo de SS primario.

Los resultados de esta revisión pueden ser la base de una mejora en las pautas para el diagnóstico de la enfermedad con resultados prometedores que ayuden a la comunidad científica a un diagnóstico exacto y más rápido para un tratamiento oportuno que ayude a mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen, ayudándonos no solo a tener una estimación más acertada del predominio de la enfermedad sino que incluso pueden ser hallazgos importantes que ayuden a clarificar la vía hacia tratamientos mediante terapia génica.

3.0 Pregunta de investigación o planteamiento del problema

La base de una revisión sistemática es determinar el enfoque de la investigación mediante una pregunta específica previamente delimitada. Dicha pregunta resulta útil en diversos aspectos dentro del proceso de elaboración del protocolo de la revisión, en la búsqueda y selección de artículos con datos potencialmente útiles, así como en la síntesis y exposición de hallazgos. Entre los formatos de pregunta disponibles, encontramos el formato PICO que como acrónimo (por sus nombres en inglés) basado en mnemotecnica determina:

- (1) **P**: Participantes (*population*)
- (2) **I**: Intervención (*intervention*)
- (3) **C**: Comparación (*comparison*)
- (4) **O**: Resultado (*outcome*)
- (5) **S**: Tipo de estudio (*study*)

De acuerdo con este formato, nuestra pregunta PICO se compone de los siguientes factores:

- (1) Participantes: Pacientes con SSp
- (2) Exposición: Presencia de polimorfismos de un solo nucleótido en genes de la respuesta inmune adaptativa
- (3) Comparación: Sujetos sanos
- (4) Desenlace: Numero de sujetos de cada grupo con la presencia del polimorfismo a nivel alélico y genotípico
- (5) Estudio: Estudios de casos y controles y cohortes

Por lo que se determina como pregunta de investigación la siguiente interrogante:

¿Cuáles son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes de la respuesta inmune adaptativa que confieren riesgo de desarrollar Síndrome de Sjögren?

4.0 Hipótesis

Existe una asociación entre la presencia de las variantes rs117026326 localizado en el gen GTF2I, rs7574865 y rs7582694 ubicados dentro del gen STAT4 y rs9514828 situado en el gen BAFF con la forma positiva de susceptibilidad a presentar Síndrome de Sjögren primario.

5.0 Objetivos

5.1 Objetivo general

Comparar sistemáticamente los resultados publicados en 3 bases de datos para determinar la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes GTF2I, STAT4 y BAFF y su asociación con susceptibilidad a desarrollar Síndrome de Sjögren primario mediante una revisión sistemática y meta-análisis.

5.2 Objetivos particulares

1. Elaborar y registrar el protocolo de revisión sistemática y de meta-análisis conforme los lineamientos de PRISMA 2020.
2. Identificar los estudios con datos potencialmente útiles, indexados en 3 bases de datos PubMed, SCOPUS y Web of Science.
3. Seleccionar los posibles artículos a incluir en la revisión mediante la lectura de título y resumen.
4. Identificar de los artículos seleccionados, aquellos que cumplan con los criterios de selección.
5. Registrar en un documento de Excel estandarizado los datos obtenidos de los artículos seleccionados.
6. Analizar estadísticamente los datos recolectados a través de un meta-análisis, meta-análisis de grupos y análisis de sensibilidad.
7. Evaluar la calidad de cada estudio mediante la escala New Castle-Ottawa así como su sesgo por medio de una gráfica de Funnel Plot.

6.0 Material y métodos

La validez de un meta-análisis se basa en un protocolo previamente establecido en donde se instauren los criterios a seguir durante y posterior a la estrategia de búsqueda con el fin de asegurar su reproducibilidad.

La totalidad del presente trabajo se fundamentó en un protocolo prospectivo utilizando como base la declaración de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 (214). Siguiendo los principios antes mencionados, dicho protocolo fue registrado en Prospero cuyas pautas se muestran de forma detallada con el siguiente ID: No.CRD42021248133 disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021248133 (215) a partir del 9 de abril de 2021. La selección de los estudios, extracción de datos y evaluación de la calidad se llevó a cabo de forma independiente y posteriormente consensuada por dos autores y las disconformidades se resolvieron mediante la discusión con un tercer autor. En este meta-análisis, la aprobación ética no fue necesaria ya que todos los datos se extrajeron de estudios publicados anteriormente.

6.1 Estrategia de búsqueda

Se emplearon los registros publicados hasta el día 26 de agosto de 2021, provenientes de 3 bases de datos: *PubMed* (engloba más de 32 millones de citas de literatura biomédica de MEDLINE, revistas de ciencia biológicas y libros en línea) (216), *SCOPUS* (una base de datos elaborada por expertos en las diferentes disciplinas que incluye abundantes citas y resúmenes) (217) y *Web of Science* (una base de datos multidisciplinaria confiable por la alta calidad de su contenido y regida por el legado del Dr. Eugene Garfield quien fuera el creador del primer índice de citas en el mundo) (218).

El algoritmo utilizado para la estrategia de búsqueda en cada una de las bases de datos se determinó de conformidad con la totalidad de los autores de tal forma que se abarcara la mayor cantidad de estudios relacionados con polimorfismos en SS, los detalles del algoritmo para cada una de las bases de datos se encuentran detallados en la Tabla 2.

Tabla 2. Estrategia sistemática de búsqueda para cada una de las bases de datos empleadas.

1) <i>PubMed:</i>
("Sjögren´s syndrome" OR "Sjögrens syndrome" OR "Sjögren syndrome" OR "Sjogren´s syndrome" OR "Sjogrens syndrome" OR "Sjogren syndrome" OR "Sicca syndrome" OR "Sjögren" OR "Sjögrens" OR "Sjogren" OR "Sjogrens") AND ("SNP" OR "SNPs" OR "Polymorphisms" OR "Polymorphism" OR "SNV" OR "SNVs" OR "genetic risk" OR "genetic variant" OR "genetic variants" OR "genetic association" OR "variants" OR "variant")
2) <i>SCOPUS:</i>
(TITLE-ABS-KEY ("Sjögren´s syndrome" OR "Sjögrens syndrome" OR "Sjögren syndrome" OR "Sjogren´s syndrome" OR "Sjogrens syndrome" OR "Sjogren syndrome" OR "Sicca syndrome" OR sjögren OR sjögrens OR sjogren OR sjogrens) AND TITLE-ABS-KEY (snp OR snps OR polymorphisms OR polymorphism OR snv OR snvs OR "genetic risk" OR "genetic variant" OR "genetic variants" OR "genetic association" OR variants OR variant)) AND NOT (INDEX (medline))
3) <i>Web of Science:</i>
ALL=(TS=("Sjögrens syndrome" OR "Sjögrens syndrome" OR "Sjögren syndrome" OR "Sjogrens syndrome" OR "Sjogrens syndrome" OR "Sjogren syndrome" OR "Sicca syndrome" OR "Sjögren" OR "Sjögrens" OR "Sjogren" OR "Sjogrens") AND TS=("SNP" OR "SNPs" OR "Polymorphisms" OR "Polymorphism" OR "SNV" OR "SNVs" OR "genetic risk" OR "genetic variant" OR "genetic variants" OR "genetic association" OR "variants" OR "variant") Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI Timespan=All years)
<i>Operadores utilizados</i>
<i>AND:</i> Incluir en los resultados todos los términos que pueden estar muy separados. (217)
<i>OR:</i> Cuando los resultados deban incluir uno o más de los términos (como sinónimos, ortografías alternativas o abreviaturas). Se encontrarán documentos que contengan alguna de las palabras. (217)
<i>TITLE-ABS-KEY:</i> Un campo combinado que busca resúmenes, palabras clave y títulos de documentos. (217)
<i>INDEX:</i> Excluye registros de los resultados de búsqueda. Ej. AND NOT INDEX (medline). (217)
<i>ALL:</i> Todos los campos.
<i>TS:</i> Tema.
<i>SCI-EXPANDED:</i> Science Citation Index Expanded: reúne literatura internacional en los campos de Ciencia, Tecnología y Medicina.
<i>SSCI:</i> Social Sciences Citation Index: recolecta literatura especializada en Ciencias Sociales.
<i>A&HCI:</i> Arts and Humanities Citation Index: recopila literatura especializada en Artes y Humanidades.
<i>CPCI-S:</i> Conference Proceedings Citation Index - Science: reúne registros bibliográficos sobre todo tipo de literatura basada en congresos de Ciencias.
<i>CPCI-SSH:</i> Conference Proceedings Citation Index - Social Science & Humanities: recopila registros bibliográficos sobre todo tipo de literatura basada en congresos de Ciencias sociales y humanidades.
<i>BKCI-S:</i> Book Citation Index – Science: Recopila información de libros publicados de Ciencias
<i>BKCI-SSH:</i> Book Citation Index– Social Sciences & Humanities: Recopila información de libros publicados de Ciencias sociales y humanidades.
<i>ESCI:</i> Emerging Sources Citation Index: Índice de citas de fuentes emergentes: recolecta información de revistas que cumplen con los criterios de calidad.
<i>Timespan:</i> Marco de tiempo.

Todas las referencias citadas fueron indizadas al software EndNote^{X9}, un paquete informático empleado para gestionar de forma óptima los listados de referencias empleados frecuentemente en la redacción de ensayos. Una vez indizados todos los reportes de cada una de las bases de datos, se eliminaron aquellas citas duplicadas mediante la función “Find Duplicates” provista por el mismo software.

6.2 Criterios de elegibilidad

Se procedió con la lectura de título y abstract de cada artículo a través de EndNote^{X9} para la recopilación de los artículos potenciales de cumplir con los criterios de selección dentro de cuales se incluyeron aquellos:

- ✓ Reportes que estudien polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados al riesgo de desarrollar SSp.
- ✓ Artículos que incluyan pacientes diagnosticados con SS mediante criterios estandarizados sin importar su grupo de edad, sexo, etnia, duración de la enfermedad o tratamiento clínico.
- ✓ Estudios de casos y controles.
- ✓ Reportes en donde se utilicen poblaciones humanas.
- ✓ Estudios con sujetos sanos o con ausencia de la enfermedad como grupos de comparación.
- ✓ Artículos en idiomas inglés y español.
- ✓ Estudios originales.
- ✓ Cartas al editor.

Y se excluyeron:

- × Artículos de revisión.
- × Actas de congresos (Meeting abstracts).
- × Estudios de informes de casos.
- × Artículos de meta-análisis.
- × Estudios en sujetos con enfermedades autoinmunes adicionales al SS (SSs).
- × Reportes con polimorfismos distintos a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).

- × Estudios realizados en modelos animales o líneas celulares.
- × Artículos que no estén disponibles de forma electrónica o impresa.
- × Estudios de los cuales no se pueda extraer datos a nivel alélico y/o genotípico dentro del grupo de casos y/o controles.
- × Reportes de polimorfismos en genes HLA, TCR y BCR.
- × Artículos donde se citen pacientes pertenecientes a otros estudios.

6.3 Extracción de datos

Se elaboró de forma previa y por consenso, un documento de Excel estandarizado (Figura S1) que comprendía celdas destinadas a recopilar información concerniente con la identificación de cada artículo (primer autor, año de publicación), así como información general relacionada al polimorfismo (gen, localización cromosómica, polimorfismo usando el sistema de nomenclatura «rs» (*reference SNP*) de forma unificada, tamaño de la muestra, método de genotipificación, tipo y fuente de controles, así como frecuencia a nivel alélico y genotípico).

En el momento en que se detectaron artículos que no cumplían con los criterios de selección, se llevó a cabo su registro en el mismo Excel estandarizado en un apartado de “Artículos excluidos” redactando una breve reseña acerca de la razón de la eliminación (Tabla S1).

Posterior a la recopilación de datos de la totalidad de los artículos seleccionados, se procedió a la identificación de aquellos polimorfismos que tenían la mayor cantidad de estudios y se decidió, nuevamente por consenso, que la cantidad mínima requerida para su aprobación era de al menos tres artículos. De la misma forma se descartaron estudios que contenían variantes en genes de HLA, TCR y BCR (Tabla S2), así como aquellos pertenecientes a la respuesta inmunitaria innata.

6.4 Evaluación de la calidad (NOS)

La escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) es una herramienta empleada con el fin de valorar la calidad de estudios no aleatorizados (como estudios de casos y controles y estudios de cohortes) para su integración en un meta-análisis mediante

la evaluación de la selección de sujetos en estudio (pacientes/controles), la comparabilidad entre estos grupos y el desenlace reportado. Este proyecto fue diseñado mediante la asistencia de las universidades de Newcastle en Australia y Ottawa, Canadá (219). Dicha escala valora los estudios dentro de un rango de 0 a 9 estrellas.

Se evaluó de forma independiente la calidad de cada estudio, mediante la escala NOS estableciendo como artículos de “Alta calidad” aquellos que obtuviesen una calificación ≥ 7 , de calidad mediana aquellos con un valor de 6-4 y de calidad pobre con un valor < 4 . Cualquier discrepancia en la calificación de la calidad del estudio y sesgo se resolvió mediante consenso con el resto de los autores.

6.5 Análisis de datos

Se recopilaron los datos de aquellos polimorfismos que tenían más de 3 estudios para su posterior tratamiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa StataCorp v17.0, un paquete de software que ejecuta el análisis de datos crudos para la generación de estadísticos mejorando el manejo, representación, interpretación y presentación de los mismos (220).

Los detalles acerca de los comandos ejecutados para la elaboración de gráficas Forest y Funnel plot se encuentra en la sección de Anexos.

7.0 Resultados y discusión

7.1 Selección de estudios y características

Derivado de la búsqueda inicial mediante los criterios de búsqueda presentados en la sección “Materiales y métodos” hasta el día 26 de agosto de 2021 se obtuvieron 630 registros correspondientes a la base de datos PubMed, 106 pertenecientes a la base de datos SCOPUS y 995 más referentes a la base de datos Web of Science, de los cuáles se eliminaron aquellas citas duplicadas (449 referencias) obteniendo 1,282 reportes, a partir de estos, se descartaron 1,115 artículos posteriores a la lectura de título y resumen.

A continuación, se llevó a cabo la lectura completa de los artículos, para lo cual, se excluyeron 48 de ellos por no cumplir con los criterios de selección previamente establecidos (Tabla S1). Seis de los artículos seleccionados no se encontraban disponibles de forma electrónica, es por esta razón que se contactó a los autores correspondientes sin obtener respuesta, por lo que, resultaron descartados.

Conservando únicamente 113 artículos para la extracción de datos, que fueron recopilados en un documento de Excel estandarizado, el cual contenía toda la información relacionada al polimorfismo e identificación de cada artículo.

Una vez que la totalidad los datos fueron extraídos, se prescindió de aquellos que corresponden a variantes en los genes HLA, TCR y BCR (14 artículos) (Tabla S2), SNPs estudiados por menos de 3 artículos (57 artículos), así como también, se eliminaron polimorfismos concernientes a la respuesta inmunitaria innata (15 artículos).

Finalmente se incluyeron 27 artículos en el presente proyecto que cumplieron en su totalidad con los criterios de selección antes mencionados, de los cuáles, algunos de ellos contenían información referente a más de un gen o población de estudio, por lo que en total suman 39 estudios (se entiende por “estudio” a aquellas cohortes de poblaciones independientes documentadas en un mismo artículo).

La precisión de los resultados del proceso de selección, identificación e inclusión se encuentran resumidos en la Figura 19.

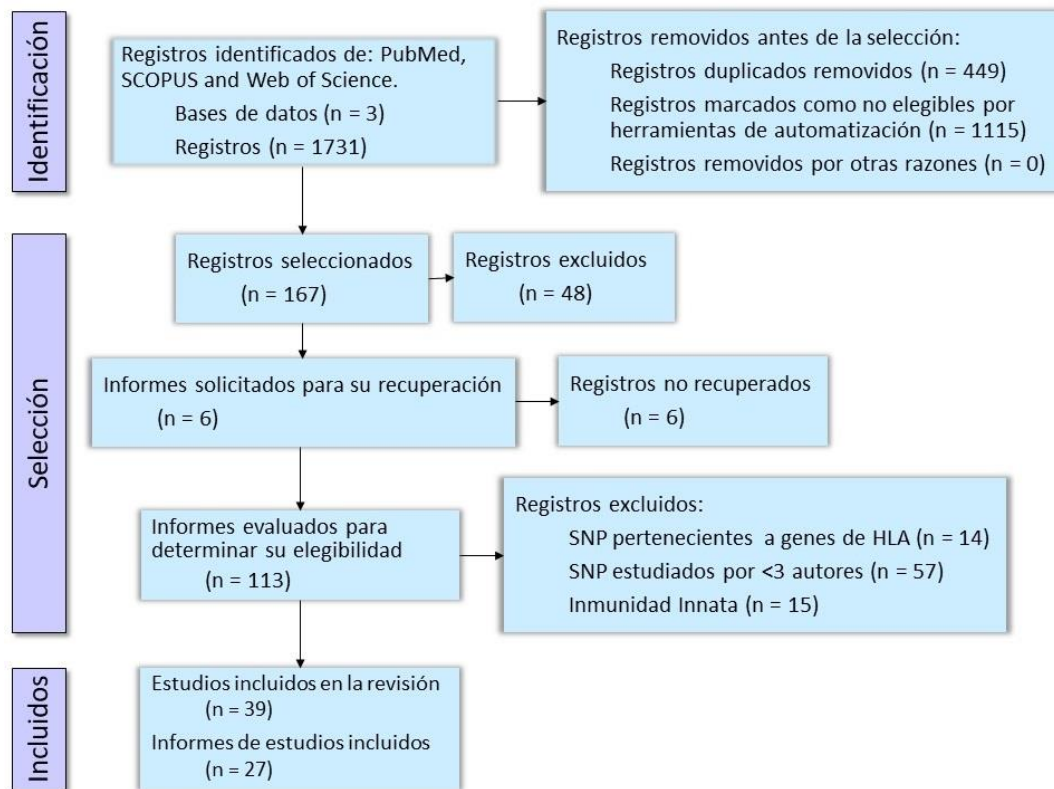


Figura 19. Diagrama de flujo PRISMA 2020 que incluye las búsquedas en las tres bases de datos y registros.

Dentro de los artículos que incluyen genes seleccionados para el análisis estadístico, se puede percibir que en promedio se publica entre uno o dos artículos por año, siendo 2005 la excepción con tres artículos, los cuales cuentan con un estudio cada uno. En el caso del número de estudios por artículo, el artículo más robusto corresponde al más antiguo con 11 estudios en total. Se observa que, por lo general, contienen entre dos y tres estudios por artículo de los años 2000 a 2007, sin embargo, a partir de 2008 comienza a incrementar el número de estudios llegando a su máximo en 2013 con 7 estudios en total procedentes de 2 artículos, tal y como se muestra en la Figura 20.

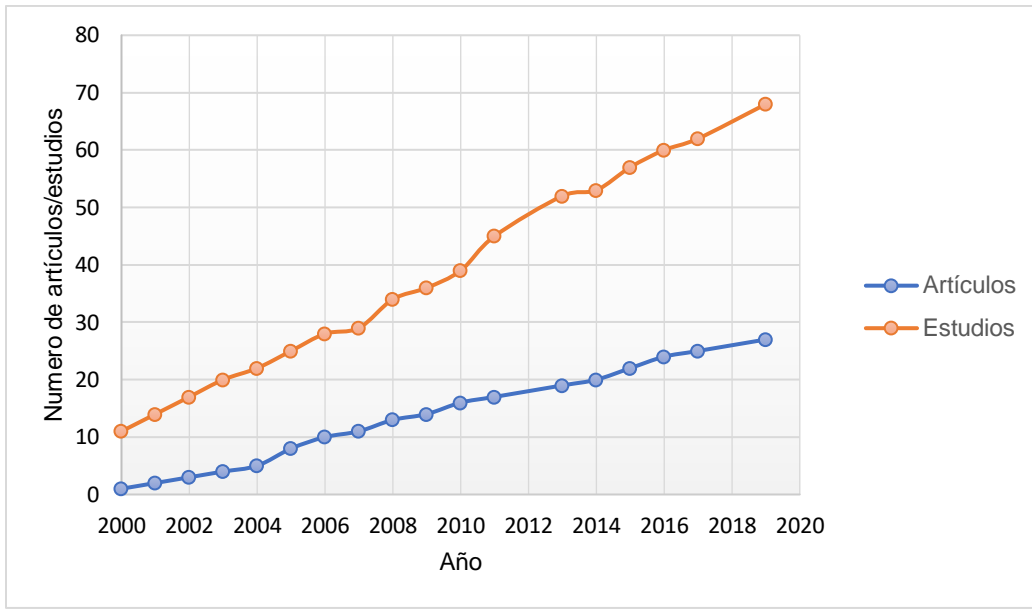
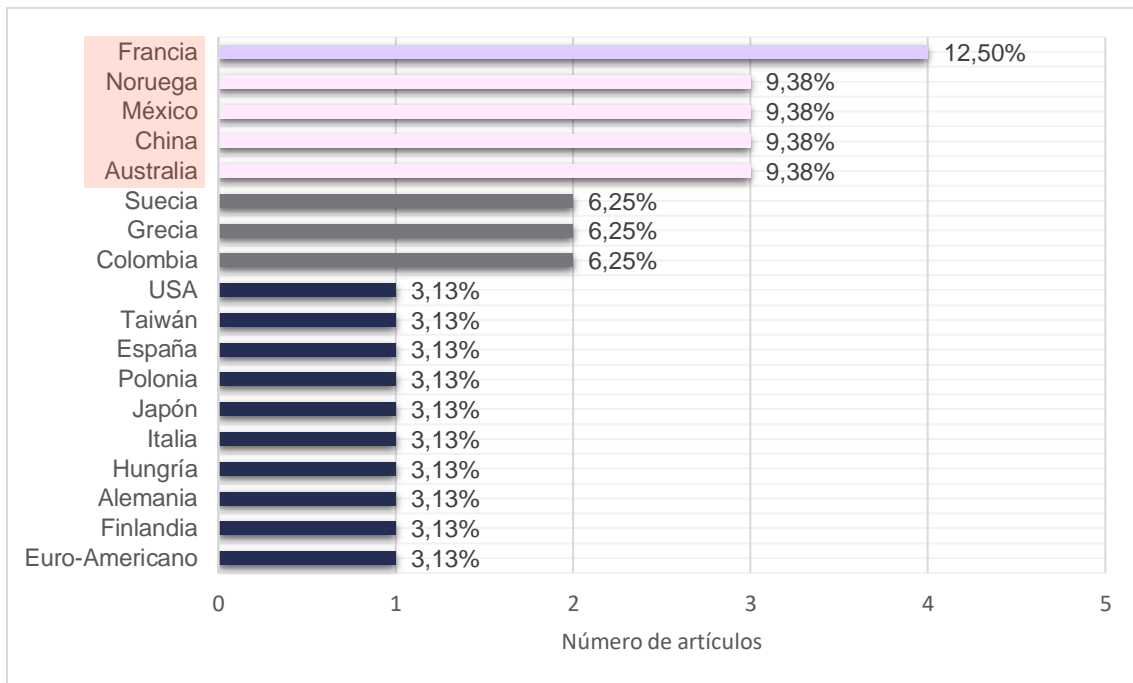


Figura 20. *Publicación de artículos y estudios seleccionados para el meta-análisis a lo largo del tiempo.* En cada artículo se contabilizaron los estudios que se refieren a cohortes de poblaciones independientes.

De acuerdo con el país de origen, la mayor cantidad de estudios se concentra en cinco distintos países: Francia, Noruega, México, China y Australia, añadiendo a Grecia y Suecia como países extras en el caso exclusivo de estudios. Mientras tanto, la menor cantidad de estudios seleccionados se encontraban en Alemania, Hungría, Polonia y USA con un único artículo y estudio cada uno. Los detalles acerca de la distribución de artículos/estudios entre países, se muestra en la Figura 21.

A)



B)

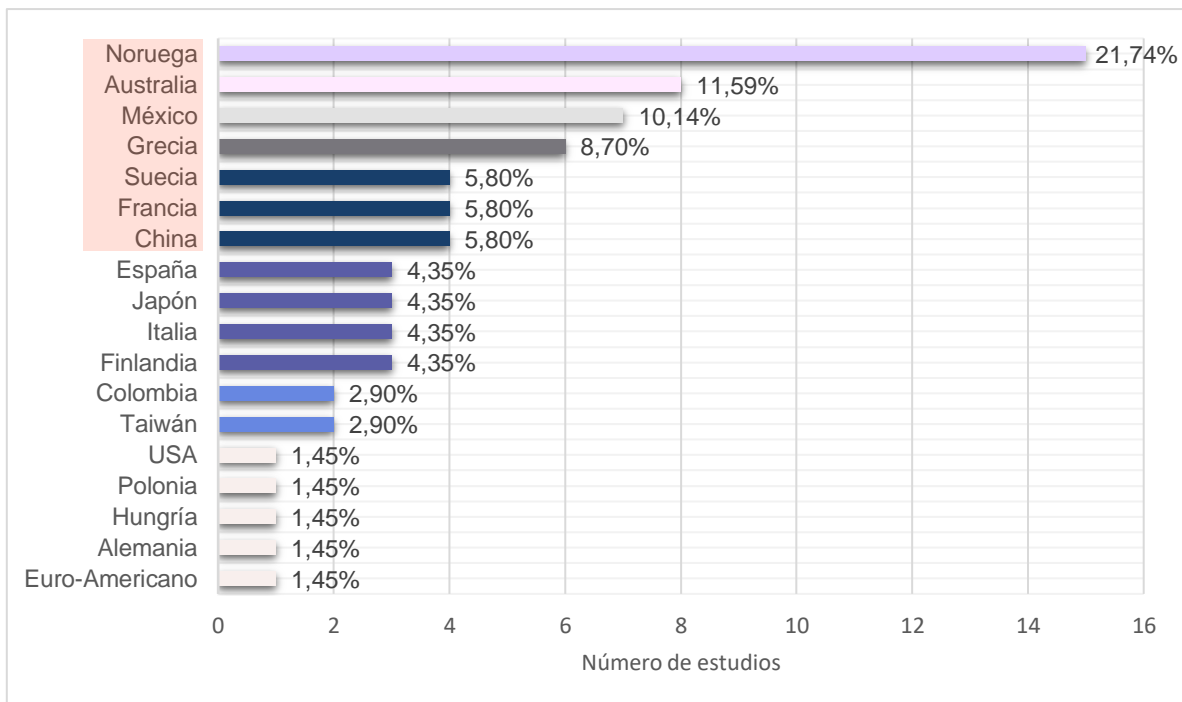


Figura 21. Distribución de artículos y estudios seleccionados por país. Número de artículos (a) y estudios (b) por país de origen.

En cuanto a los métodos de genotipificación utilizados, destaca como método predilecto, Reacción en cadena de la polimerasa acompañada de Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP: Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism) con 37,04% de uso, así como su variante, PCR y secuenciación (que incluye: Placa de matriz de CHB 1 para todo el genoma Affymetrix Axiom, Ensayo FP-TDI/GoldenGate de Illumina Inc, Ensayo Illumina GoldenGate (Illumina Inc.), Inmunochip y conjuntos de datos de replicación independientes, PCR y primers específicos de secuencia, así como Técnica SSCP además de PCR y secuenciación semiautomática de DNA) con 33,33%. Cabe mencionar que la PCR acompañada de TaqMan se ubica en el tercer lugar con 22,22% de uso, la cual corresponde a seis artículos. Los métodos de genotipificación restantes solamente se utilizan en un artículo cada uno correspondientes al 3,70%. Las especificaciones de los métodos empleados en los artículos con SNPs seleccionados se muestran en la Figura 22.

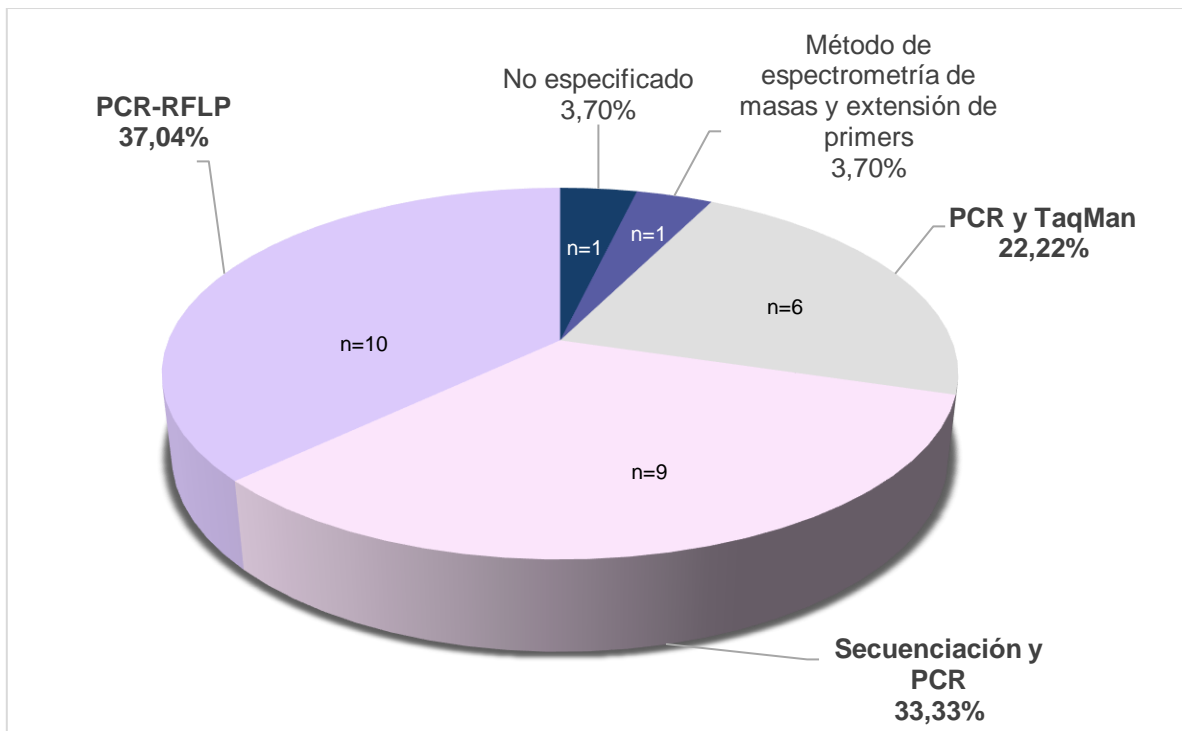


Figura 22. Distribución de métodos de genotipificación utilizados en los estudios seleccionados.

Por otro lado, se encontró que la cantidad de sujetos control entre los artículos seleccionados, oscila en un intervalo de 72 a 1,444 individuos correspondientes a Bolstad AI, 2000 (118) y Song IW, 2016 (90) respectivamente, mientras que en pacientes con SSp fluctúa de 47 a 542, pertenecientes a los estudios de Origuchi T, 2003 (221) y Li Y, 2013 (83) respectivamente.

De los artículos mencionados, se identificó que tres de ellos estudian más de un gen (STAT4 y otros genes adicionales en todos los casos), 10 artículos estudian más de un SNP seleccionado dentro de un mismo gen, siendo el estudio más robusto el artículo correspondiente a Bolstad, AI., 2000 (118); y cuatro artículos emplean más de una población de estudio, predominando habitantes de Suecia y Noruega presentes en los cuatro estudios realizados por Nordmark G. en los años 2009 (222) y 2011 (223). Los datos puntuales de dichos artículos se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudios presentes en los artículos seleccionados de acuerdo con cohortes por gen, SNP y población de estudio.

Estudio		Gen	Polimorfismo	País	Ref
Primer autor	Año				
<i>Artículos con >1 gen estudiado</i>					
Colafrancesco S.	2019	IL-10	rs3024505 rs1800872	Italy	(224)
		STAT4	rs7574865		
Li Y.	2013	GTF2I	rs117026326	China	(83)
		STAT4	rs10168266		
Nordmark G.	2011	BAFF	rs9514828	Sweden	(223)
			rs9514828	Norway	
		IL-10	rs17015767	Sweden	
			rs17015767	Norway	
		STAT4	rs7582694	Sweden	
			rs7582694	Norway	
<i>Artículos con >1 SNP estudiado</i>					
Bolstad AI.	2000	FAS	-691	Norway	(118)
			-398		
			ex2nt-14		
			ex3nt26		
			ex7nt-10		
			IVS2nt176		
			IVS3nt46		
			IVS5nt82		
			rs121913080		
			rs2234767		
rs1800682					
Downie-Doyle S.	2006	CTLA4	rs231775	Australia	(146)

			rs3087243		
Font J.	2002	IL-10	rs1800871	Spain	(225)
			rs1800872		
			rs1800896		
Hulkkonen J.	2001	IL-10	rs1800871	Finland	(226)
			rs1800896		
			rs1800872		
Lopez-Villalobos EF.	2019	CTLA4	rs231775	Mexico	(227)
			rs3087243		
			rs5742909		
Mullighan CG.	2004	FAS	rs1800682	Australia	(228)
			rs2234767		
			rs1041569		
			rs1224141		
Nezos A.	2014	BAFF	rs12583006	Greece	(105)
			rs9514827		
			rs9514828		
			rs9514828		
Nossent JC.	2008	BAFF	rs1041569	Australia	(109)
			rs3759467		
			rs9514827		
			rs1800871		
Origuchi T.	2003	IL-10	rs1800872	Japan	(221)
			rs1800896		
			rs1800871		
Vázquez-Villamar M.	2015	IL-10	rs1800872	Mexico	(229)
			rs1800896		
<i>Artículos con >1 cohorte estudiada</i>					
	2009	STAT4	rs7582694	Sweden	(222)
				Norway	
		BAFF	rs9514828	Sweden	(223)
Nordmark G.				Norway	
	2011	IL-10	rs17015767	Sweden	
				Norway	
		STAT4	rs7582694	Sweden	(99)
Palomino-Morales RJ.	2010	STAT4	rs7574865	Colombia	
				Germany	
				China	(230)
Zhao J.	2017	GTF2I	rs117026326	Euro-American	
				Taiwán	(90)
Song IW.	2016	GTF2I	rs117026326	(cohorte de replicación)	

Así mismo, se compararon los criterios de diagnóstico que se utilizaron en cada artículo para definir la enfermedad en pacientes con SS, siendo los *criterios de American-European Consensus Group (AECG)* correspondientes al 2002 los que presentaron mayor uso con un 62,96%; sin embargo, dicha observación se vuelve lógica cuando la mayoría de estos artículos pertenecen a años posteriores.

Únicamente dos artículos utilizan los criterios AECG, 2016 siendo también razonable considerando que corresponden a años posteriores (2019). De igual forma, otros dos artículos utilizan los criterios AECG para el diagnóstico de sus pacientes, sin embargo, no se menciona el año al que corresponden dichos criterios.

Dos artículos emplean los *Preliminary criteria for the classification of SS (European Community, 1993)* que corresponden a publicaciones de 2000 y 2004, el primero, precedente a los criterios AECG, 2002.

Los *Californian criteria*, así como los *Criteria for SS proposed by the European Community Study Group in 1996* y los criterios de AECG de 2016, fueron los criterios menos empleados, presentes en un solo artículo cada uno.

Fueron dos los artículos para los cuales no se mencionaba los criterios utilizados para el diagnóstico de pacientes con SS. Datos puntuales de la frecuencia de criterios de diagnóstico se muestran en la Figura 23.

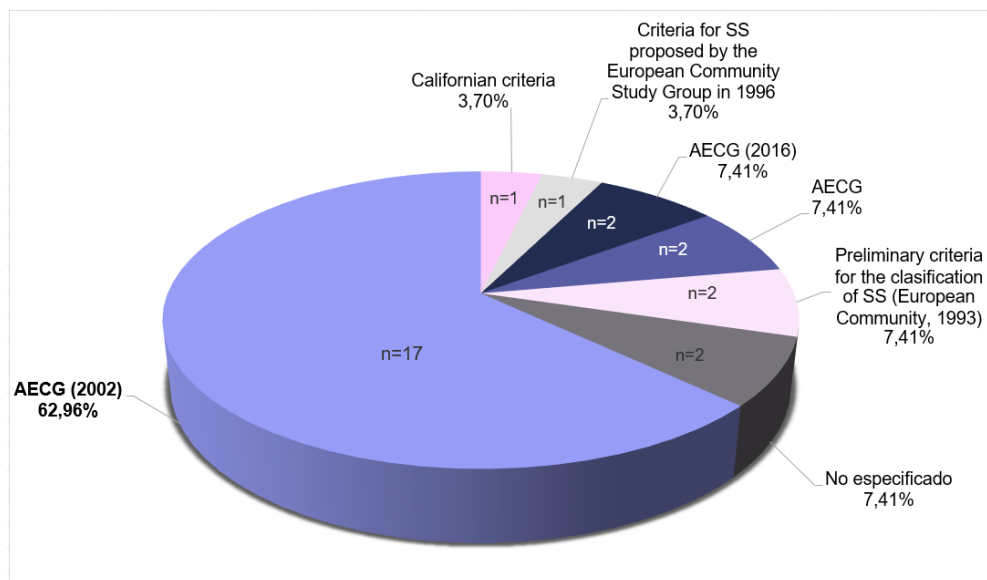


Figura 23. Criterios de diagnóstico utilizados en los artículos seleccionados.

7.2 Extracción de datos

El documento de Excel estandarizado destinado a la extracción de datos, recopiló 332 estudios con sus respectivos datos.

Dentro del apartado de “Artículos excluidos” se obtuvieron 48 artículos que incumplieron los criterios de selección y 14 que correspondían a genes pertenecientes a HLA, BCR o TCR (Tablas S1 y S2) que también fueron excluidos por ser regiones con alto grado de variabilidad y no corresponden a SNPs.

Entre los genes seleccionados, dos de ellos (GFT2I y PTPN22) tenían únicamente un SNP candidato para su estudio, con seis (83, 90, 91, 230) y tres (231-233) estudios respectivamente, mismos que fueron seleccionados para su posterior análisis. En el caso del gen GFT2I todos los estudios (83, 90, 91, 230) concluían en que el polimorfismo confería riesgo de desarrollo de SS, mientras que para el gen PTPN22, dos estudios (231, 232) asociaban la presencia del polimorfismo con el SS y solo uno de ellos contradecía dicha premisa (233).

En el caso del gen STAT4 se seleccionaron dos SNP mientras que del gen CTLA4 solamente uno.

Para el gen CTLA4 la totalidad de los artículos (141, 146, 227) concluían que el SNP estudiado, no estaba relacionado con el desarrollo de presentar SS. Por el contrario, para el SNP rs7582694 del gen de STAT4 (97, 222, 223), la totalidad de los estudios afirmaban encontrar una relación entre la presencia de la variante y el desarrollo de la enfermedad. El mismo comportamiento presentaba el SNP rs7574865 (STAT4); es decir, se concluía un aumento de la presencia del SNP entre pacientes con SS en comparación con sujetos control (99, 224, 234). Los resultados pertenecientes al gen STAT4 se reafirman con lo mencionado por Gestermann N. et al (97), quienes afirman que ambos SNPs se encuentran en desequilibrio de ligamiento completo.

Para el gen de IL-10 se concentraron datos correspondientes a cinco polimorfismos de los cuáles únicamente se estudiaron dos de ellos, en este caso, las conclusiones de los estudios eran variadas. Los polimorfismos estudiados

rs1800896 (221, 225, 226, 229, 235) y rs1800872 (221, 224-226, 229) fueron los que más estudios recopilaron con cinco estudios cada uno.

Seis SNPs correspondían a BAFF, pero solo uno de ellos (rs9514828) tenía la cantidad mínima necesaria para incluirse en el meta-análisis, teniendo dos estudios (223) que afirmaban que su presencia confería riesgo de desarrollar la enfermedad contra tres estudios (105, 106, 109) que aseguraban lo contrario. Para el caso de los demás polimorfismos del gen BAFF solo se contaba con los datos pertenecientes a un estudio, en dos de ellos se presumía su asociación con el SS (109), mientras que para los otros tres (105) se objetó este vínculo.

FAS fue el gen que obtuvo la mayor cantidad de SNPs estudiados, la mayoría de ellos por Bolstad *et al.* de 2000 (118). Sin embargo, únicamente se seleccionó el polimorfismo rs1800682 debido a que contenía tres estudios, uno de los cuales encontraba el SNP como factor de riesgo para el desarrollo de SS (118) y dos de ellos, refutaban esta idea (115, 228).

Los detalles de los polimorfismos de los siete genes seleccionados y su asociación con el desarrollo del SS de acuerdo con lo reportado por su respectivo estudio se muestran en la Tabla 4, así como, datos más puntuales de cada uno, incluyendo tamaño de la muestra y método de genotipificación se encuentran en la Tabla S3.

Tabla 4. Resumen de los genes estudiados y sus correspondientes estudios. Se resume la totalidad de los artículos que incluían datos referentes a los 7 genes seleccionados y el riesgo que se reporta para cada SNP de conferir susceptibilidad al desarrollo del SS. Se observan resaltados en negritas aquellos polimorfismos con más de 3 estudios, los cuales se incluyeron en el meta-análisis.

Gen	SNP	¿Confiere riesgo?	Referencia
BAFF	rs3759467	Sí	(109)
	rs9514827		(109)
	rs9514828		(223)* (105, 106, 109)
	rs1224141	No	(105)
	rs12583006		(105)
	rs9514827		(105)
CTLA4	rs231775	No	(141, 146, 227)
	rs3087243		(146)
	rs5742909		(227)
FAS	-398	No	(118)
	ex2nt-14	Sí	

	ex3nt26	No	
	ex7nt-10		
	IVS2nt176		
	IVS3nt46		
	IVS5nt82		
	rs121913080		
	rs1800682		
	No	(115, 228)	
rs2234767	Sí	(118)	
	No	(228)	
GTF2I	rs117026326	Sí	(230)* (90)* (83, 91)
IL-10	rs17015767	Sí	(223)*
	rs1800871	No	(221, 225, 226, 229)
	rs1800872	Sí	(224)
		ND	(221)
		No	(225, 226, 229)
	rs3024505		(224)
	rs1800896	Sí	(226)
ND		(221)	
	No	(225, 229, 235)	
PTPN22	rs2476601	Sí	(231) (232)
		No	(233)
STAT4	rs10168266		(83, 234)
	rs7574865	Sí	(224) (234)
		No	(99)*
	rs7582694	Sí	(222)* (223)* (97)

ND: No determinado. *Se estudiaron 2 cohortes de diferentes poblaciones dentro del mismo artículo.

7.3 Evaluación de la calidad (NOS)

Se evaluó la calidad de cada artículo de forma individual y posteriormente consensuada por la totalidad de los autores en la que se resolvió la situación de artículos particulares con información ambigua que nos llevaba a discrepancias en cada uno de los rubros.

Uno de ellos fue la “Selección de controles” en la que algunos artículos mencionaban Universidades o bancos de sangre como la fuente de obtención de controles, por lo que no era el caso de una omisión de la procedencia. En el caso de las Universidades se resolvió que son consideradas parte de la comunidad y, por otra parte, los individuos del banco de sangre por lo regular son individuos sanos que provienen de la población y no del hospital. Por lo que, en resolución, ambos casos fueron clasificados como “Controles de la comunidad”.

Otro rubro considerado ambiguo, fue el factor principal que se debía evaluar para el rubro “Comparabilidad”, ya que cada estudio emparejaba los sujetos reclutados en diferentes combinaciones por lo que se decidió que los factores cruciales en el SS eran la edad y el sexo, otros factores de emparejamiento añadidos a los ya mencionados fueron considerados como factores adicionales.

El último de los parámetros consensuados fue el hecho de que algunos artículos no mencionaban explícitamente la cantidad de no respondedores (es decir, aquellos sujetos que a pesar de haber sido reclutados, no fue posible recabar datos de sus muestras); sin embargo, al comparar la cantidad de individuos reclutados con el total de individuos reportados en sus resultados, se obtenía el mismo valor, por lo que, en estos casos se consideraba correcto asignarle una estrella en el ítem “Tasa de no respondedores” dentro de la categoría de “Exposición”.

De los 27 artículos calificados, el 74,07% tenían calidad alta, el 22,22% tenían calidad media y únicamente el 3,70% de ellos era de calidad pobre, de acuerdo con las pautas establecidas en “Materiales y métodos”. Los datos desglosados de acuerdo con las estrellas asignadas a cada uno de los rubros dentro de la escala para los artículos seleccionados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Evaluación de la calidad de los 27 artículos seleccionados mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS).

Primer autor (año)	Selección				Comparabilidad		Exposición			Puntaje total	Calidad
	Definición adecuada de caso	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Factor principal	Factor adicional I	Evaluación de la exposición	Mismo método de búsqueda de la exposición en casos y controles	Tasa de no respondedores		
Bolstad AI, 2000	★		★	★	★		★	★	★	7	Alta
Hulkkonen J, 2001	★	★	★	★	★		★	★	★	8	Alta
Font J, 2002	★	★		★	★	★	★		★	8	Alta
Origuchi T, 2003					★					1	Pobre
Mullighan CG, 2004	★		★	★	★	★	★	★	★	8	Alta
Marká M, 2005	★		★	★	★	★	★	★	★	7	Alta
Ittah M, 2005	★	★	★	★	★		★	★	★	8	Alta
Gómez LM, 2005		★		★	★	★	★	★	★	7	Alta
Downie-Doyle S, 2006	★		★	★	★		★	★	★	7	Alta
Gottenberg JE, 2006	★		★	★	★	★	★	★	★	7	Alta
Gottenberg JE, 2007	★		★	★	★	★	★	★	★	7	Alta
Korman BD, 2008	★	★		★	★	★	★	★	★	5	Media
Nossent JC, 2008	★		★	★	★		★	★	★	7	Alta
Nordmark G, 2009	★		★	★	★		★	★	★	7	Alta
Palomino-Morales RJ, 2010	★		★	★	★	★	★	★	★	8	Alta
Gestermann N, 2010	★		★	★	★	★	★	★	★	7	Alta
Nordmark G, 2011	★		★	★	★	★	★	★	★	8	Alta
Li Y, 2013	★			★	★	★	★	★		5	Media
Nezos A, 2014	★	★		★	★	★	★	★	★	8	Alta
Treviño-Talavera BA, 2014	★		★	★	★	★	★	★	★	7	Alta
Zheng J, 2015	★		★	★	★		★	★	★	7	Alta
Vázquez-Villamar M, 2015	★			★	★	★	★	★	★	6	Media
Song IW, 2016	★		★	★	★	★	★	★	★	7	Alta
Vlachogiannis NI, 2016	★	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Alta
Zhao J, 2017	★			★	★		★	★		5	Media
Colafrancesco S, 2019	★	★	★	★	★	★	★	★		8	Alta
López-Villalobos EF, 2019	★		★	★	★	★	★	★	★	5	Media

7.4 Análisis de asociación de SNPs

Dentro de los genes seleccionados para su análisis debido al mayor número de estudios relacionados, se encuentran BAFF (rs9514828), CTLA4 (rs231775), FAS (rs1800682), GTF2I (rs117026326), IL-10 (rs1800872 y rs1800896), PTPN22 (rs2476601) y STAT4 (rs7574865 y rs7582694). Siendo un total de 7 genes y 9 SNPs. De los cuales, dos polimorfismos (GTF2I: rs117026326 y STAT4: rs7582694) únicamente pudieron ser analizados a nivel alélico debido a que no había la cantidad adecuada de datos para realizar un análisis genotípico, que sí fue posible en el caso de: BAFF (rs9514828), CTLA4 (rs231775), FAS (rs1800682), IL-10 (rs1800872 y rs1800896), PTPN22 (rs2476601) y STAT4 (rs7574865).

A continuación, se muestran a detalle los resultados, junto con su correspondiente análisis, obtenidos para cada uno de los SNPs seleccionados.

7.4.1 BAFF: rs9514828 (C>T)

Los datos utilizados para realizar este meta-análisis se obtuvieron de cuatro artículos: Gottenberg JE., 2006 (106), Nezos A., 2014 (105), Nossent JC., 2008 (109) y Nordmark G., 2011 (223) proporcionando éste último datos de dos cohortes de países diferentes, Suecia y Noruega (ambos resultan ser los dos estudios que aportan más peso a la comparación de frecuencia alélica), por lo que en total suman cinco estudios. Únicamente dos artículos contenían datos para la comparación a nivel genotípico.

Con el fin de identificar la heterogeneidad y reportar el resultado del meta-análisis se generó una gráfica de Forest plot para cada comparación (Figura 24).

En el caso del SNP rs9514828 del gen BAFF se encontró una diferencia significativa ($p = 0.01$) únicamente para la comparación a nivel alélico, con un OR global combinado de 1.19 (1.05 - 1.35) siendo éste un resultado a favor de la asociación entre el polimorfismo y el desarrollo de la enfermedad ($OR > 1$). El

reducido intervalo de confianza genera especial atención por la poca variabilidad que se precisa para el valor global estimado.

Caso contrario se reportó para todas las comparaciones genotípicas (comparación de homocigotos, heterocigotos, modelo dominante y recesivo) cuyos valores de OR global se calcularon por encima del valor de uno, sin embargo, éstos no fueron significativos debido a que el valor de p para el efecto global es mayor al establecido ($p = 0.27, 0.35, 0.50$ y 0.24 , respectivamente) y su IC cruza la línea de no efecto, dicho comportamiento se asocia a un tamaño de muestra menor (conforme disminuye el tamaño de muestra, el intervalo de confianza aumenta) ya que para estos modelos únicamente fue posible extraer datos de dos estudios en lugar de cinco y cuyos pesos asignados fueron casi del 50% para cada uno.

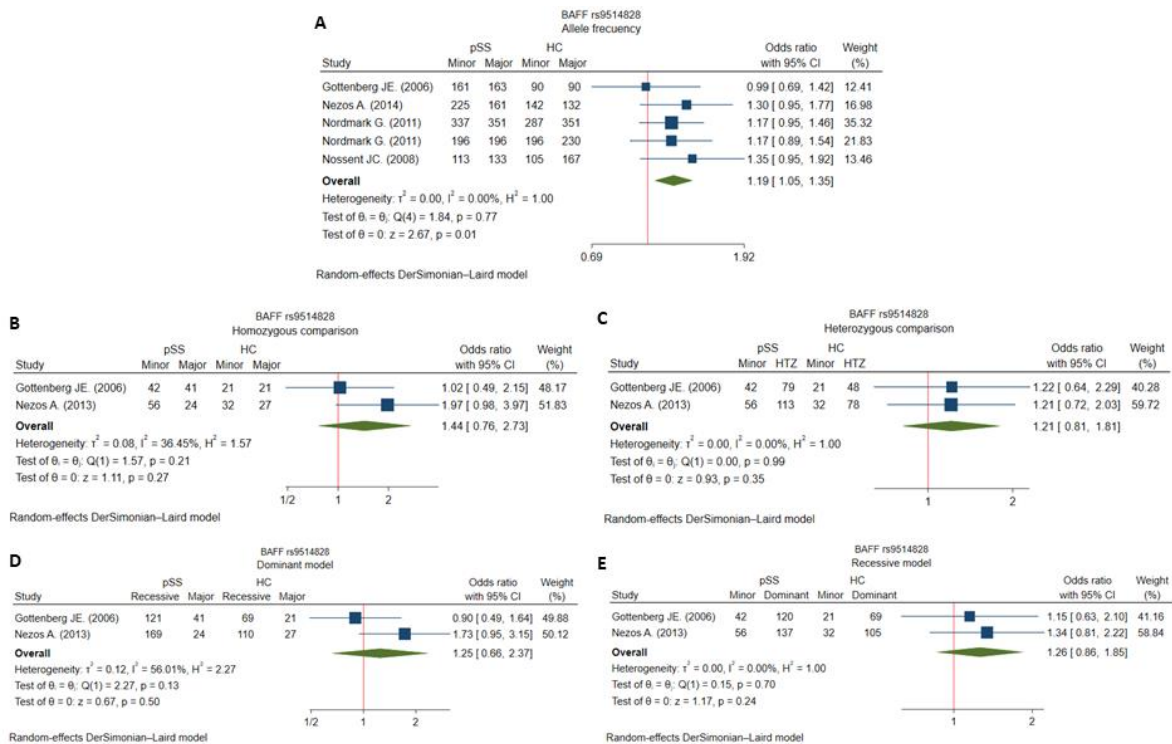


Figura 24. Gráficas de Forest plot del SNP rs9514828 del gen BAFF. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso; así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su

intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , i^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como el valor de z para el efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

Adicionalmente, por inspección visual de cada gráfico se observa una superposición entre los IC correspondientes al valor de OR individual, que nos informa que los resultados entre estudios son consistentes. Por otro lado, las estimaciones numéricas τ^2 , i^2 , H^2 y Q confirman que no existe evidencia estadística de heterogeneidad, (en este caso, todos los valores reportados para i^2 son menores al 60%, e igual al 0.00% en el caso de la frecuencia alélica, la comparación de heterocigotos y el modelo recesivo).

Por otro lado, con el fin de detectar el grado de discrepancia (sesgo) entre los estudios individuales incluidos para cada comparación se obtuvo una gráfica Funnel Plot (Figura 25).

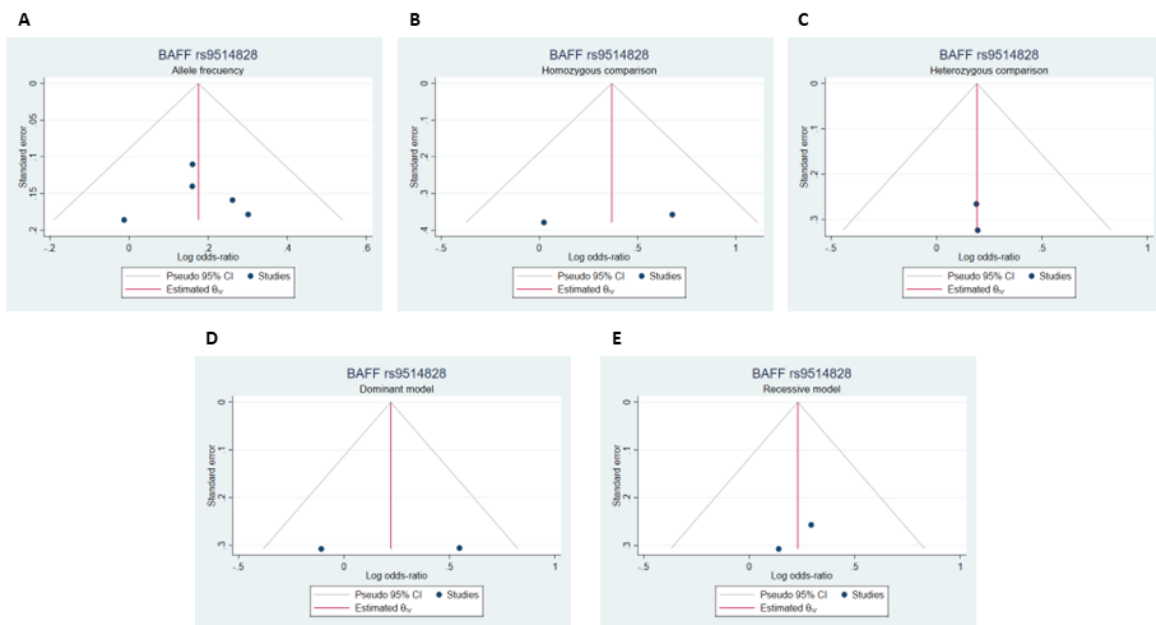


Figura 25. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs9514828 del gen BAFF. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas en el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado para cada comparación.

Estas gráficas sugieren la ausencia de sesgo debido a una distribución regular de puntos dentro del embudo (esquemático por las líneas que simbolizan el IC) tanto a lo largo del eje denominado como error estándar (ordenadas) como a ambos lados del valor de OR global (abscisas), así como su presencia dentro de los límites del IC en líneas de color gris, lo que representa que se incluyó la totalidad de los estudios detectados en la revisión sistemática sin importar el tamaño de muestra o si favorecían a uno u otro efecto.

Para el caso de la frecuencia de alelos es más sencillo detectar esta distribución debido a que hay una mayor cantidad de puntos. Para esta comparación se observan tres puntos o estudios en el extremo izquierdo del gráfico comparada con dos puntos del extremo opuesto, en este caso no se considera como un sesgo de heterogeneidad debido a que el valor de i^2 reportado es de 0.00% y se explica una adecuada distribución por un número impar de estudios incluidos y el hecho de que los puntos centrales se encuentran cerca del valor global de OR calculado. Sin embargo, en el caso de las demás comparaciones donde únicamente se tomaron en cuenta dos estudios resulta difícil determinar un agrupamiento homogéneo. Para este caso los dos estudios tenían tamaños de muestra similares y por lo tanto se encuentran a la misma altura dentro del gráfico (error estándar), por lo que se toma en cuenta su posición a ambos lados del resultado del meta-análisis, lo que fue determinado como ausencia de sesgo. Con lo que se considera que no existe sesgo en los resultados concluyentes del conjunto de estudios.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs9514828 del gen BAFF confiere riesgo a nivel alélico y es significativo (OR = 1.19 [1.05 – 1.35], $p = 0.01$).

7.4.2 CTLA4 rs231775 (A>G)

Para el presente polimorfismo se obtuvieron datos provenientes de tres artículos, los cuales contenían un análisis cada uno, por lo que el número de estudios no difiere del número de artículos. Los artículos de Downie-Doyle S., 2006 (146), Gottenberg JE., 2007 (141) y López-Villalobos EF., 2019 (227) aportaron datos de

comparación alélica y únicamente el artículo correspondiente al año 2006 no fue incluido para el estudio de genotipos.

En lo que respecta a la heterogeneidad, las gráficas de Forest plot (Figura 26) reportan valores de i^2 por debajo del 35% e incluso 0% (en el caso de la comparación homocigota, modelo dominante y recesivo) lo que sugiere que los estudios entre sí tienen una baja o nula heterogeneidad, sin embargo, de acuerdo con los valores reportados de p para los OR, se deduce que la totalidad de los resultados no son significativos aun cuando todos los valores de OR global apuntan a una no asociación del polimorfismo. Esta premisa se corrobora porque el IC para el OR global supera la línea de no efecto.

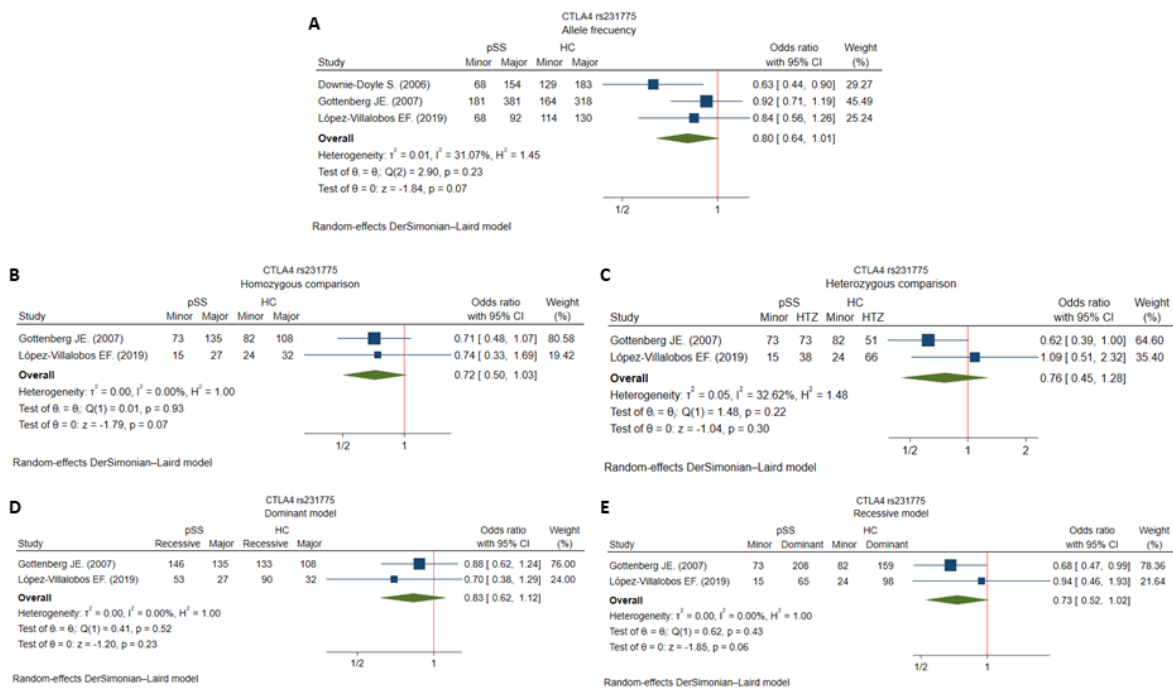


Figura 26. Gráficas de Forest plot para el SNP rs231775 del gen CTLA4. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso, así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , i^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

A pesar de los resultados insatisfactorios reportados por las gráficas Forest plot, la evaluación del sesgo del meta-análisis mediante gráficas de Funnel plot (Figura 27) reporta una ausencia de sesgo para todas las comparaciones realizadas debido a la adecuada distribución de puntos.

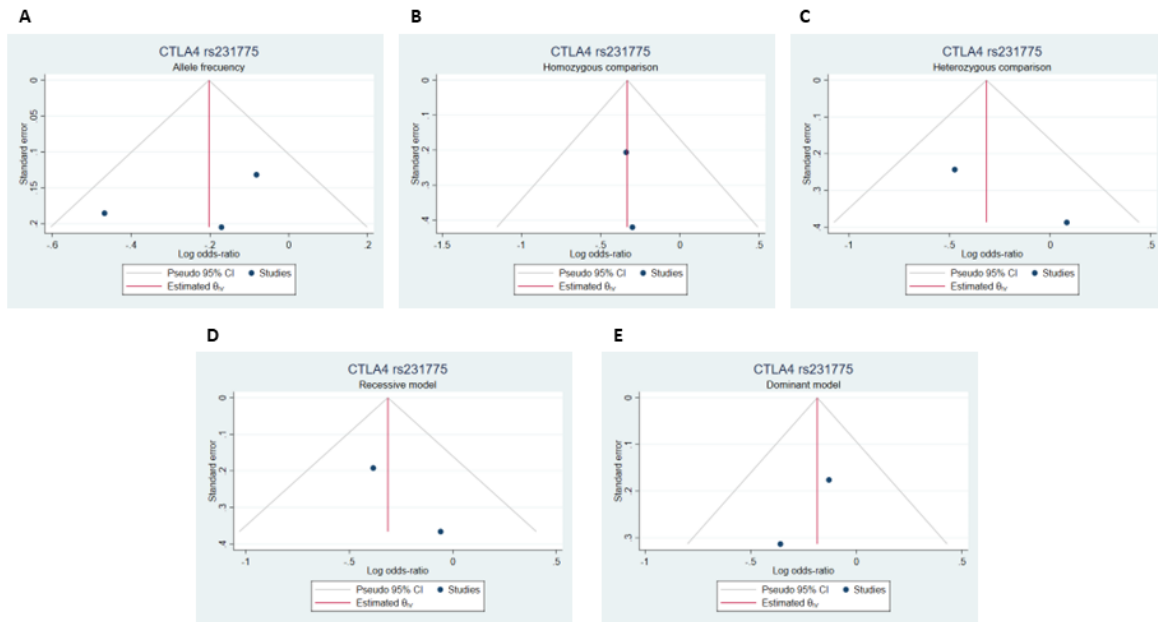


Figura 27. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs231775 del gen CTLA4. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas en el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado para cada comparación.

Adicionalmente, la premisa encontrada en la literatura que supone una dependencia de la población estudiada con el riesgo de desarrollo de SS aun es poco clara, debido a que los resultados de los estudios realizados a cohortes provenientes de Australia, Francia y México apuntan a que la heterogeneidad entre estudios es baja, por lo que hacen falta más estudios para determinar la veracidad de esta conjetura.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs231775 del gen CTLA4 no confiere riesgo de desarrollar SSp a nivel alélico ni genotípico.

7.4.3 FAS rs1800682 (A>G)

Tres artículos fueron empleados para la obtención de datos: Bolstad Al., 2000 (118), Mullighan CG., 2004 (228) y Treviño-Talavera BA., 2014 (115) los cuales contenían datos desglosados por alelo y genotipo.

De acuerdo con el valor obtenido de i^2 para evaluar la heterogeneidad, las gráficas de Forest plot representadas en la Figura 28 reportan valores de 31.15% en la comparación homocigota y 0.00% el modelo dominante, por lo que se consideran estudios de heterogeneidad baja y nula, respectivamente. El resto de las comparaciones consideran valores entre el 40 y 70% lo que nos sugiere una heterogeneidad moderada que aún es admisible en el presente estudio debido a que se considera que los resultados de los estudios individuales no difieren significativamente entre sí en virtud de la inspección visual por el empalme de los IC.

Por otro lado, los valores de OR global para cada comparación nos muestran una posible asociación entre el polimorfismo y el desarrollo de la enfermedad (desde 1.03 hasta 1.54 para el modelo dominante y la comparación heterocigota, respectivamente), sin embargo, un análisis más a fondo, refuta esta premisa, ya que, en todos los casos, los IC para el OR global atraviesan la línea de no efecto, lo que los califica como un resultado no significativo, que se comprueba de forma numérica con el valor de p para el efecto global >0.05 .

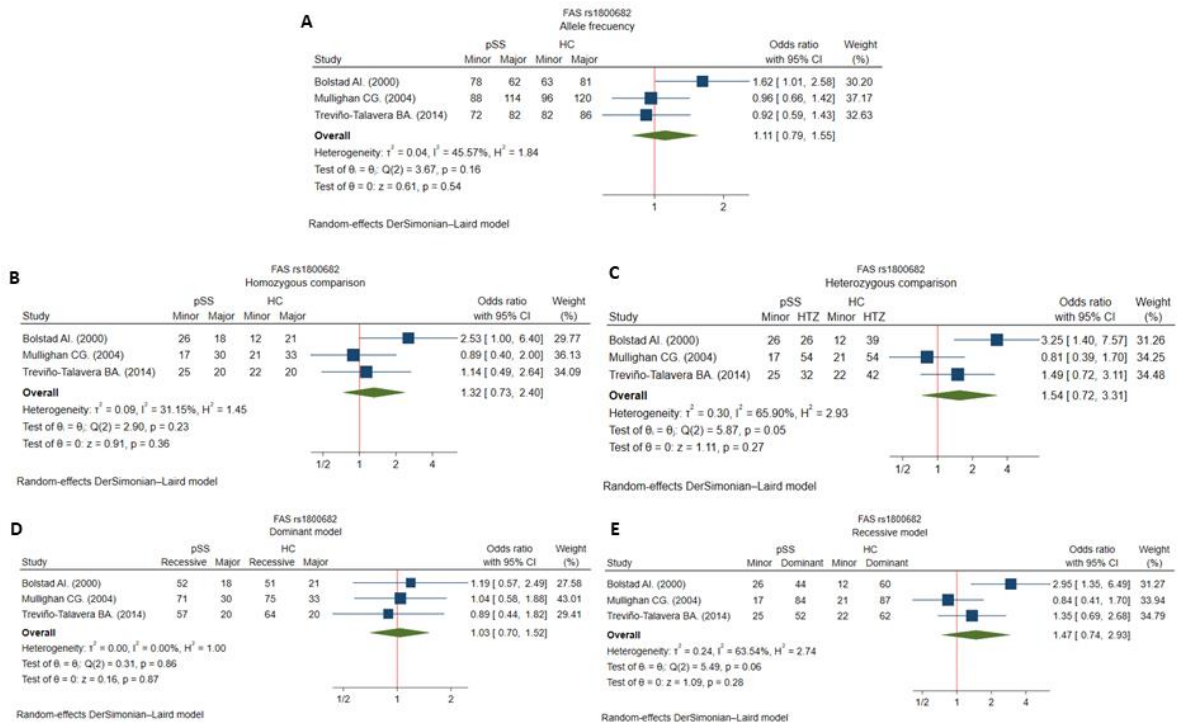


Figura 28. Gráficas de Forest plot del SNP rs1800682 del gen FAS. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso, así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , I^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

Para el caso de las gráficas de Funnel plot (Figura 29) a primera vista se observa que los puntos que representan cada estudio se encuentran dispersos a ambos lados del valor de OR global y dentro del IC establecido. No es el caso para los estudios de frecuencia de alelos y la comparación de homocigotos ya que los estudios del 2004 y 2014 reportan resultados similares y significativamente diferentes al presentado por el estudio del año 2000, por lo que ambos se encuentran de lado opuesto y da la impresión de un posible sesgo de heterogeneidad. También se puede advertir una aglomeración de puntos en la parte inferior de todas las gráficas lo que se interpretaría como una notable

presencia de artículos con tamaños de muestra pequeños que aumentan el intervalo de confianza del resultado y por lo tanto aumentan el valor calculado del error estándar asociado. Sin embargo, esto resulta ser un inconveniente derivado del reducido número de estudios incluidos para estas comparaciones.

Aun contemplando los resultados de las gráficas de Funnel plot y considerando las razones por las cuales se distribuyen de esta forma los puntos correspondientes a cada estudio, se constata una ausencia de sesgo ya que se incluyó la totalidad de los estudios detectados en la revisión sistemática sin importar el tamaño de muestra o si favorecían a uno u otro efecto. Con lo que se considera que no existe sesgo en los resultados concluyentes del conjunto de estudios.

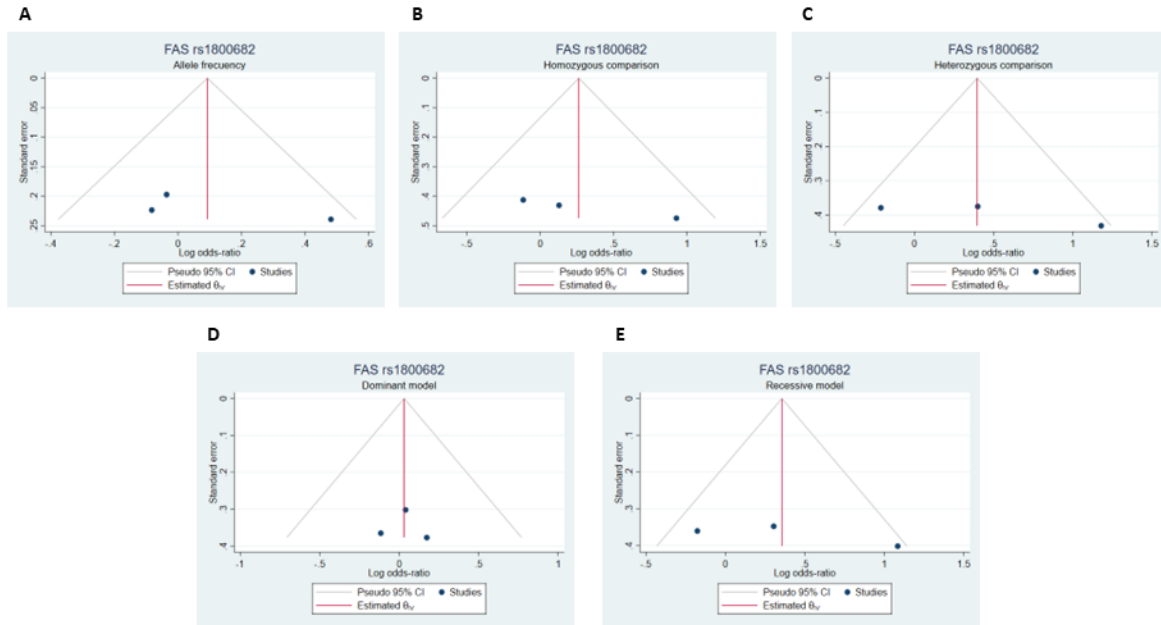


Figura 29. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs1800682 del gen FAS. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas en el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado para cada comparación.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs1800682 del gen FAS no confiere riesgo a nivel alélico ni genotípico.

7.4.4 GTF2I: rs117026326 (C>T)

En el caso del SNP rs117026326 del gen GTF2I únicamente se contaban con datos de frecuencia alélica por lo que la comparación homocigota y heterocigota, así como modelo recesivo y dominante se omitieron en este caso.

Los datos que se utilizaron para el análisis estadístico provienen de cuatro artículos: Zhao J, 2017 (230) y Song IW, 2016 (90) ambos con aportaciones correspondientes a dos estudios cada uno realizados en cohortes de diferentes poblaciones, generando en total 4 estudios; así como Zheng J, 2015 (91) y Li Y, 2013 (83), con un estudio cada uno. Cabe mencionar que éste último fue el estudio que aportó más peso al análisis debido a que poseía el mayor tamaño de muestra y la menor variabilidad.

De la misma forma, para este polimorfismo se generó una gráfica de Forest plot para determinación de heterogeneidad (Figura 30), el OR global obtenido fue de 2.10 (1.88 - 2.33) resultando en una diferencia significativa con un valor de p para el efecto global <0.001.

Por inspección visual del gráfico Forest plot se observa una superposición entre los IC debido a estudios consistentes entre sí. De igual forma, las estimaciones numéricas (τ^2 , i^2 , H^2 y Q), con especial atención en el valor de i^2 , confirman que no existe evidencia estadística de heterogeneidad ($i^2 = 0.00\%$).

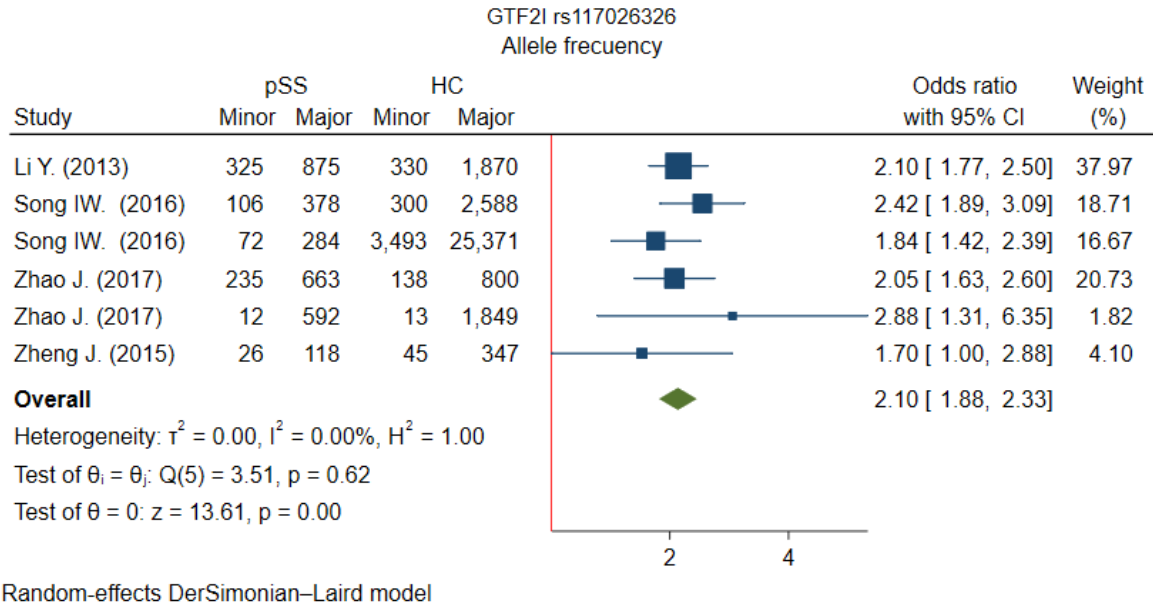


Figura 30. Gráfica de Forest plot para el polimorfismo rs117026326 del gen GTF2I correspondiente a la frecuencia alélica. En la columna de la extrema izquierda se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor (segunda columna) y alelo mayor (tercera columna), así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Adicionalmente, en el gráfico se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde). Gráficamente se muestra el OR (individual y global) así como su valor numérico, su intervalo de confianza del 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como “Overall”) se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , i^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p .

En el caso del gráfico Funnel Plot (Figura 31) se observa una simetría de puntos a lo largo del embudo, lo que representa que no existe un sesgo atribuible a que se hayan reportado únicamente valores positivos o negativos o estudios con un único tamaño de muestra. De igual manera, todos los puntos se encuentran delimitados por las líneas que representan el IC. De acuerdo con estas observaciones se sugiere que no existe sesgo.

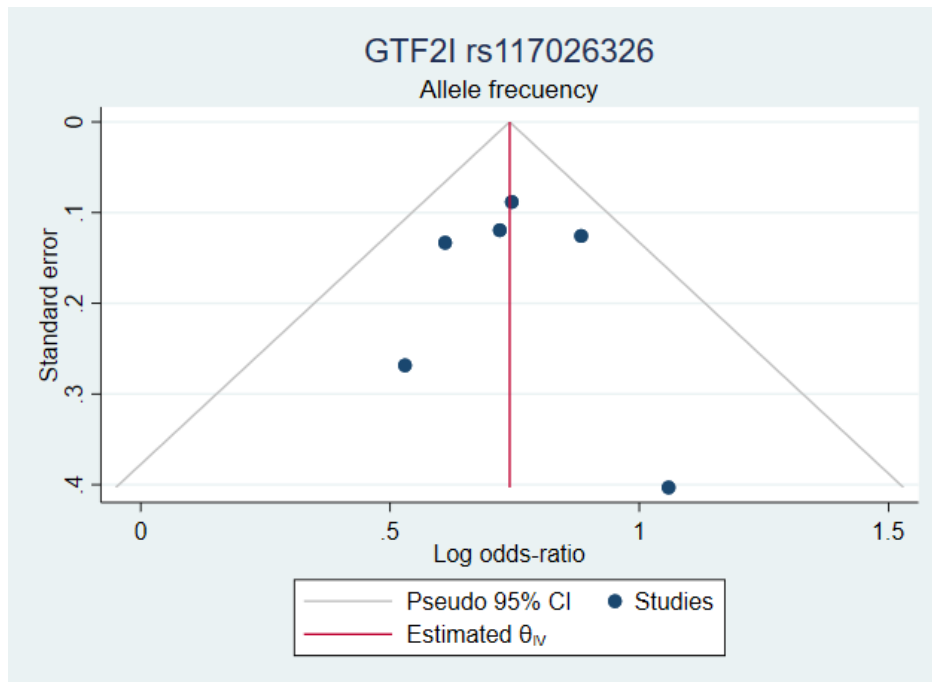


Figura 31. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs117026326 del gen GTF2I correspondiente a la frecuencia alélica. En el eje de las ordenadas se representa el error estándar, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado a este polimorfismo (2.10 expresado en Logaritmo natural “Ln”).

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs117026326 del gen GTF2I confiere riesgo a nivel alélico y es significativo (OR = 2.10 [1.88 – 2.33], $p < 0.001$).

7.4.5 IL-10 rs1800872 (C>A)

Para este polimorfismo se obtuvieron datos de cinco artículos con un estudio cada uno y cuyos primeros autores son: Colafrancesco S., 2019 (224), Font J., 2002 (225), Hulkkonen J., 2001 (226), Origuchi T., 2003 (221) y Vázquez-Villamar M., 2015 (229), los cuales se utilizaron en su totalidad tanto para el análisis a nivel alélico como genotípico.

De acuerdo con el análisis visual de las gráficas de Forest plot (Figura 32) no existe una diferencia significativa entre pacientes y sujetos control ya que todos los IC de los ORs globales estimados cruzan la línea de no efecto e incluso dos de las

comparaciones (frecuencia de alelos y modelo dominante) tienen un OR global de 1.00 lo que nos afirma que existe una igualdad entre ambos grupos, mientras que para las demás comparaciones se calculó un valor menor aproximado. Todos los valores de p para el efecto global confirman resultados no significativos ($p > 0.05$).

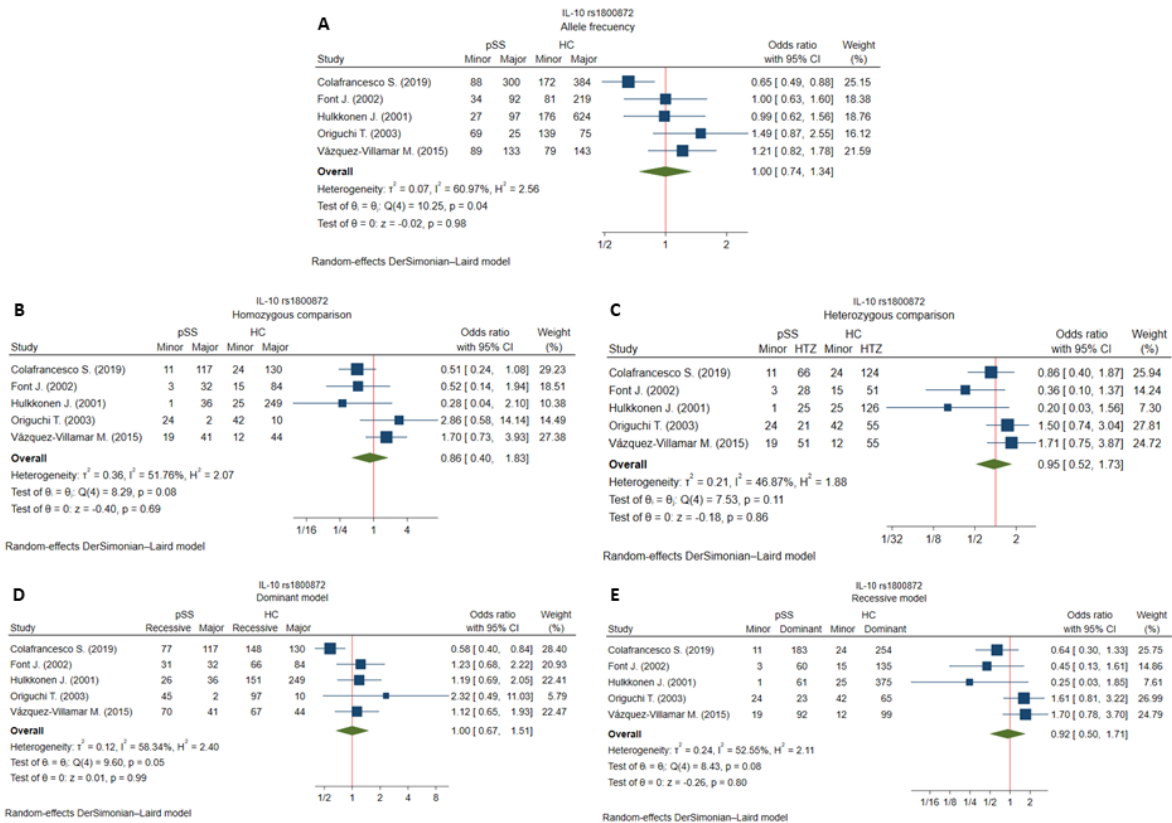


Figura 32. Gráficas de Forest plot del SNP rs1800872 del gen IL-10. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso, así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , I^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

Cabe mencionar que, a pesar de estos resultados desfavorables, se visualiza una superposición entre los IC de los estudios en todas las comparaciones, complementario a esta observación, el valor de I^2 confirma una determinación de

heterogeneidad moderada ya que se encuentran entre el 45 y 70%, siendo la comparación de heterocigotos el estudio más homogéneo.

Mientras tanto, mediante la información obtenida de las gráficas de Funnel plot (Figura 33) se observa que los puntos que representan cada estudio se encuentran distribuidos de manera homogénea a lo largo del embudo y dentro del IC calculado excepto para el caso de la comparación de frecuencias alélicas y modelo dominante. Los puntos que se encuentran fuera del IC resultan ser los estudios que tenían los resultados menos afines al resto, por lo que se sugiere que la segregación de estos valores puede ser debida a un sesgo de heterogeneidad a causa de un estudio que difiere significativamente del resto. Sin embargo, hacen falta más estudios para determinar la causa precisa de la heterogeneidad.

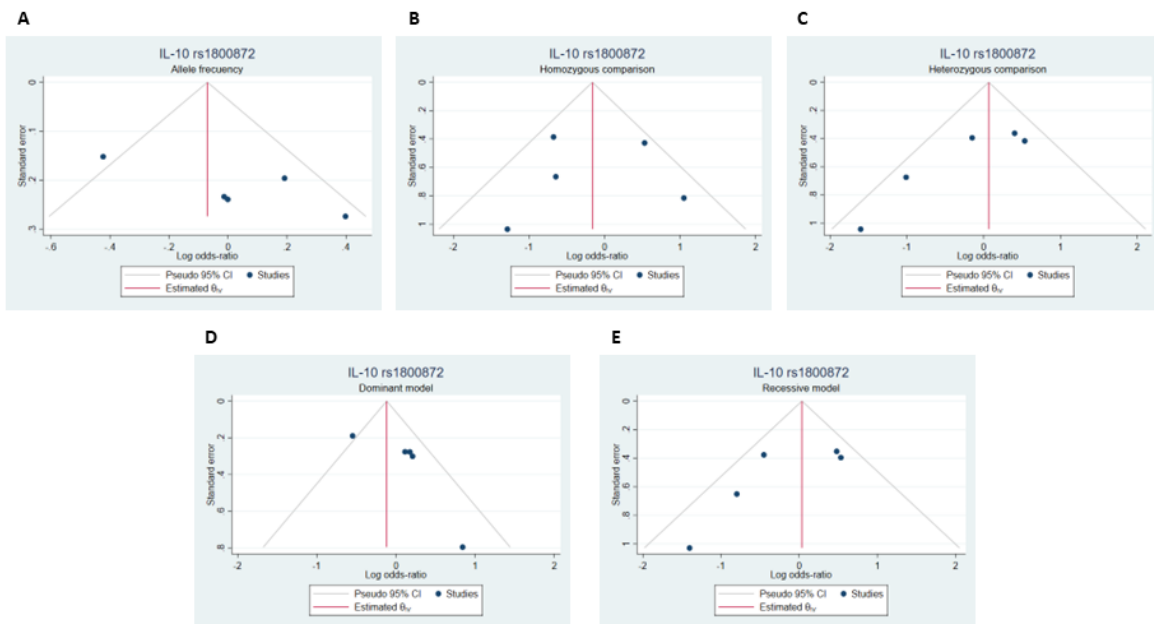


Figura 33. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs1800872 del gen IL-10. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas en el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado para cada comparación.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs1800872 del gen IL-10 no confiere riesgo a nivel alélico ni genotípico.

7.4.6 IL-10 rs1800896 (A>G)

Al igual que el polimorfismo anterior del mismo gen, este SNP contiene datos extraídos de cinco artículos con un estudio cada uno. Dichos artículos corresponden a Font J., 2002 (225), Hulkkonen J., 2001 (226), Márka M., 2005 (235), Origuchi T., 2003 (221) y Vázquez-Villamar M., 2015 (229).

De acuerdo con la gráfica de Forest plot (Figura 34) se observa el mismo comportamiento que para el polimorfismo anterior, ninguna de las comparaciones concluye una diferencia significativa con valores de p para el efecto global mayores a 0.05 y cuyos IC atraviesan la línea de no efecto.

Para el caso de la frecuencia alélica, los estudios correspondientes al año 2001 y 2002 no se superponen como sucede con el resto de los estudios, por lo que se determina que entre ellos hay una baja consistencia. No obstante, el valor de i^2 de 66.27% nos indica heterogeneidad moderada pero aceptable entre los estudios.

El resto de las comparaciones sí presentan un traslape entre sus IC lo que denota una consistencia entre estudios con valores de i^2 de 0.00% para el caso de la comparación heterocigota y el modelo recesivo y de 51.39% y 61.67% para la comparación homocigota y el modelo dominante, respectivamente.

Es preciso mencionar que, en la comparación de homocigotos, heterocigotos y el modelo recesivo se manifiesta que el estudio perteneciente al año 2003 contiene datos peculiares ya que no reporta sujetos con el genotipo homocigoto para el alelo menor (GG), sin embargo, esto no quiere decir que no sea un genotipo viable ya que en el resto de los estudios si se reportan casos (aun cuando son escasos) siendo la mayor parte de ellos de origen europeo, a excepción del artículo del año 2015, que corresponde a una cohorte mexicana. No obstante, hacen falta más estudios para corroborar si estas diferencias son dependientes de la etnia.

El resultado de estas cifras se refleja en un IC individual de tamaño descomunal, sin embargo, debido a que es el estudio con menor cantidad de sujetos de estudio, el peso que se le da en el meta-análisis es muy bajo por lo que se presume que no debería afectar de manera considerable el resultado global.

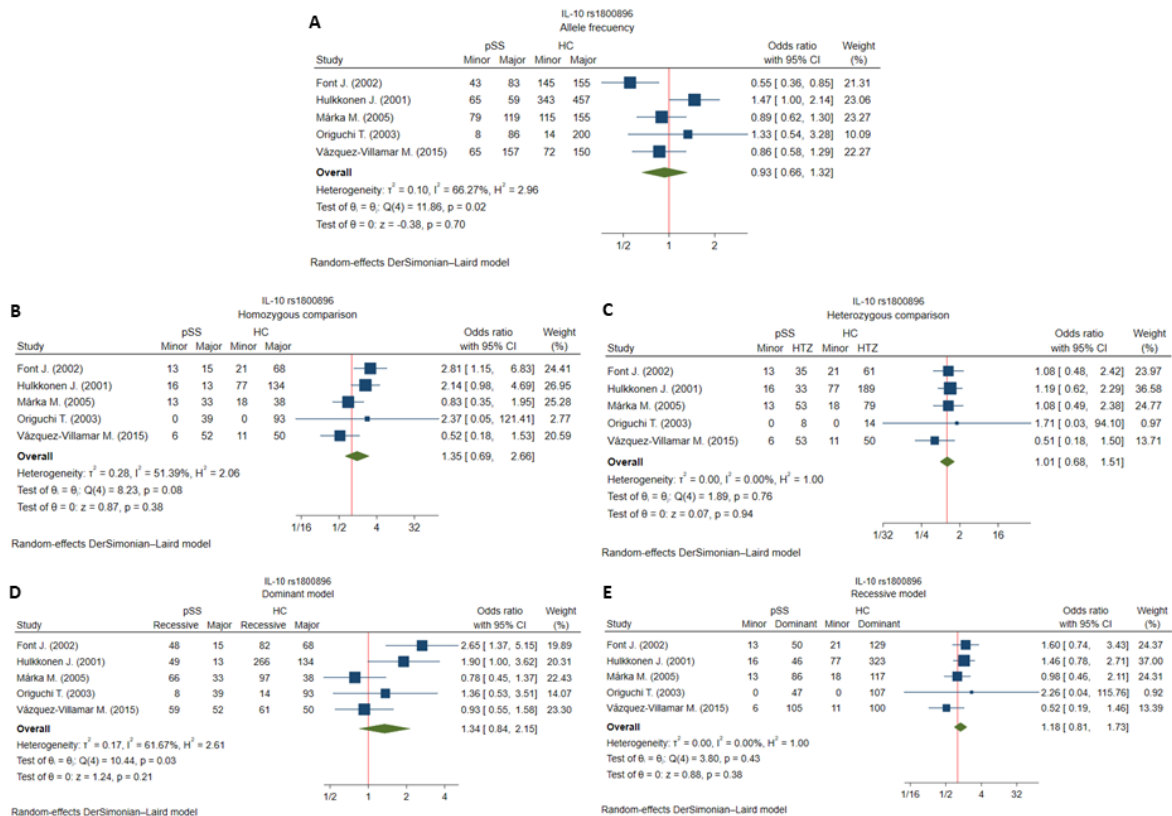


Figura 34. Gráficas de Forest plot del SNP rs1800896 del gen IL-10. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso, así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , I^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

Para el caso de la gráfica de Funnel plot (Figura 35) se obtiene un comportamiento similar al del polimorfismo anterior del mismo gen en el que un par de comparaciones contienen estudios cuyos resultados no se encuentran dentro del IC establecido para el OR global, tal es el caso de la comparación de frecuencias alélicas y el modelo dominante con dos (correspondiente al estudio del año 2002 y 2003) y un estudio (perteneciente al año 2002) fuera del IC, respectivamente. Las razones a las que se atribuye este posible sesgo son las mismas que en el polimorfismo anterior.

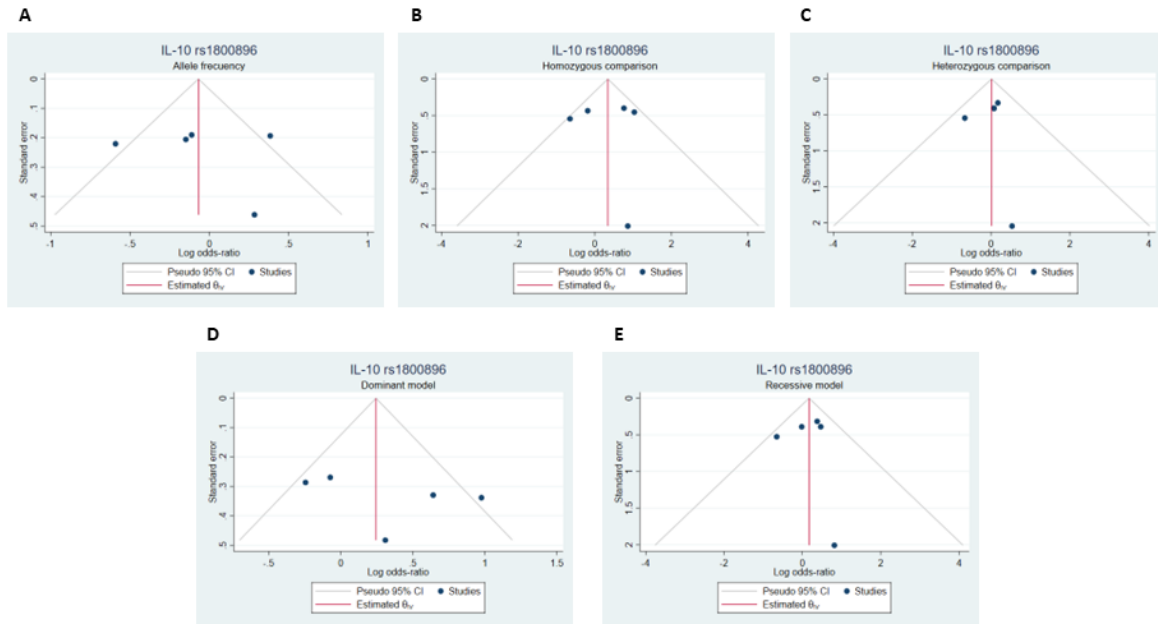


Figura 35. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs1800896 del gen IL-10. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas en el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado para cada comparación.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs1800896 del gen IL-10 no confiere riesgo a nivel alélico ni genotípico.

7.4.7 PTPN22 rs2476601 (C>T)

El análisis de este polimorfismo partió de tres estudios obtenidos de tres artículos: Gómez LM., 2005 (232), Ittah M., 2005 (233) y Vlachogiannis NI., 2016 (231). Todos los artículos fueron utilizados tanto para el estudio a nivel alélico como genotípico.

De acuerdo con las gráficas de Forest plot presentadas en la Figura 36 se puede observar que todos los resultados globales excepto el modelo dominante (1.73 [1.01 - 2.96]) carecen de significancia debido a que los valores de p del efecto global son superiores a lo establecido y cuyo supuesto se confirma de forma visual cuando el IC del OR global atraviesa la línea de no efecto.

A pesar de ello, debe admitirse que las comparaciones correspondientes a la frecuencia de alelos y el modelo dominante presentan una heterogeneidad moderada mientras que el resto de los modelos presenta una ausencia de heterogeneidad. Todo esto visualizado mediante el traslape de los IC y corroborado numéricamente con el valor calculado de i^2 . Por lo que puede sugerirse que, en general, los resultados son consistentes.

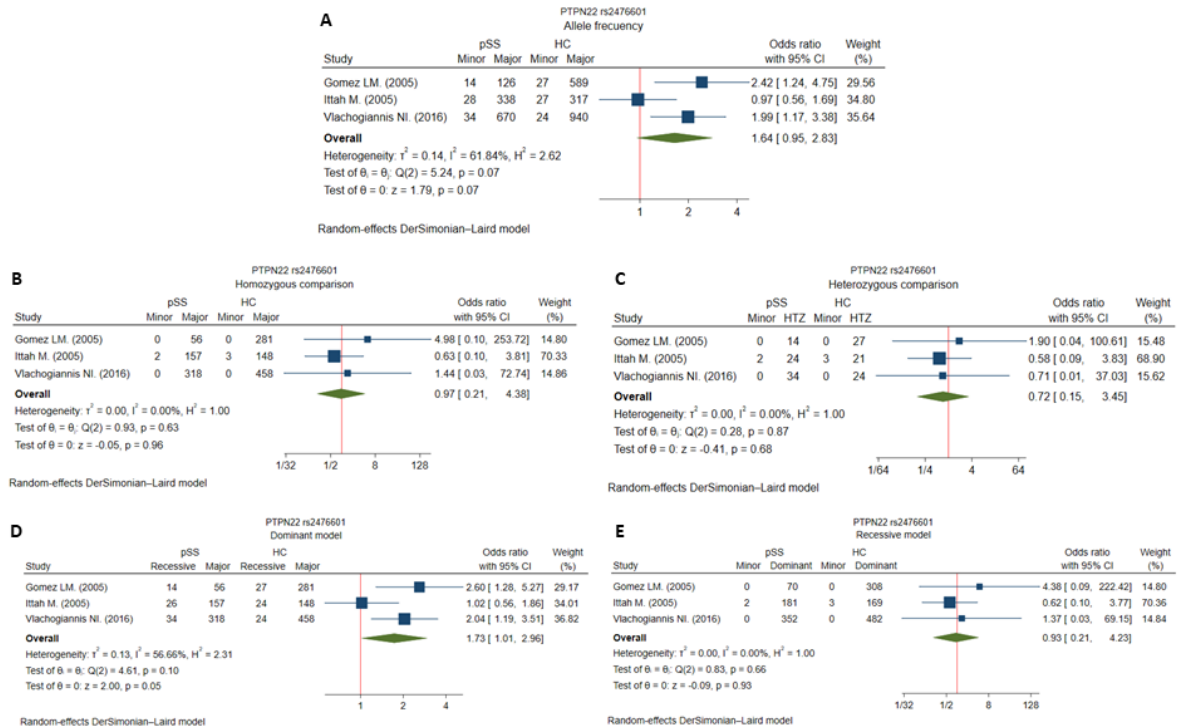


Figura 36. Gráficas de Forest plot del SNP rs2476601 del gen PTPN22. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso, así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , i^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

Un dato curioso obtenido directamente de los valores crudos de los estudios es que los sujetos (tanto pacientes como controles) que portan el genotipo homocigoto para el alelo menor (TT) son muy escasos, incluso no reportando

ningún sujeto en dos de los tres artículos analizados. Siendo en total 2 pacientes y 3 controles en los tres estudios analizados. Una suposición a estas diferencias podría ser la población de procedencia de cada estudio ya que se analizaron muestras de sujetos que provienen de Colombia, Francia y Grecia, siendo el grupo francés el único que presenta sujetos con el genotipo homocigoto minoritario. Hacen falta más estudios para aclarar dicho comportamiento.

Por otro lado, debido a que sólo se reunieron tres artículos para este meta-análisis, no es una tarea sencilla determinar o no la ausencia de sesgo. En este caso se observa en la Figura 37 que dos de los tres puntos se concentran de lado derecho al resultado de meta-análisis lo que podría determinarse como un sesgo que implica únicamente la selección de estudios que presentan resultados positivos a la asociación del polimorfismo con la enfermedad. Sin embargo, se debe manejar con cautela la interpretación de estos datos ya que la cantidad de datos obtenidos es muy pequeña.

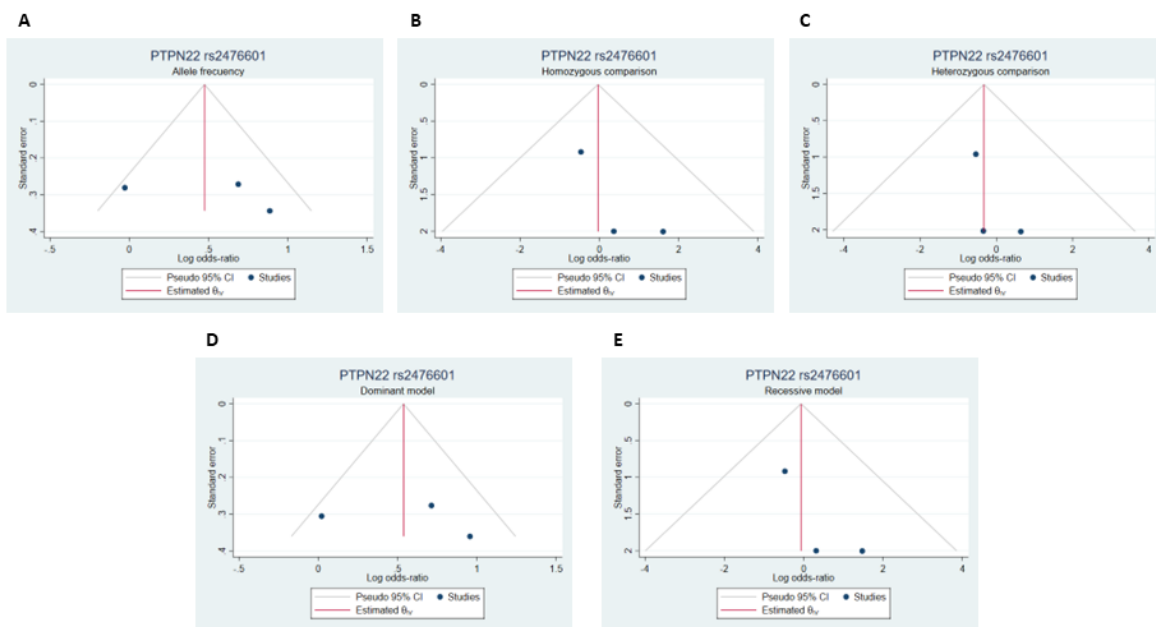


Figura 37. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs2476601 del gen PTPN22. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado a este polimorfismo.

Para el caso del gen PTPN22 estos datos nos indican que es probable que el modelo de herencia que sigue el polimorfismo es dominante, es decir, hace falta una sola copia del alelo mutado (T) para que se presente el fenotipo estudiado (SSp).

El resultado global de dicho análisis sugiere que el polimorfismo rs2476601 del gen PTPN22 podría seguir un patrón de herencia dominante para conferir riesgo (OR = 1.73 [1.01 - 2.96]), $p = 0.05$), no obstante, es importante recalcar que hacen falta más estudios para determinar el verdadero rol de este polimorfismo en el SSp.

7.4.8 STAT4: rs7574865 (G>T)

Para el presente polimorfismo se obtuvo un total de 4 estudios provenientes de 3 artículos diferentes: Colafrancesco S., 2019 (224), Korman BD., 2008 (234) y Palomino-Morales RJ., 2010 (99), siendo los dos primeros los que tuvieron más peso en el meta-análisis debido a su mayor tamaño de muestra y menor variabilidad. A este respecto, todos los artículos contenían información de alelos y genotipos para todas sus muestras.

Por simple inspección visual de la Figura 38 que corresponde a los gráficos Forest plot podemos afirmar que el análisis de frecuencia alélica, comparación de homocigotos y el modelo dominante reportan una diferencia significativa entre pacientes con SSp y sujetos control debido a que el valor de OR global calculado tiene un valor mayor a uno y su IC no cruza la línea que representa el efecto nulo. Para el caso de la comparación heterocigota y el modelo recesivo el valor de OR global también es superior a uno, sin embargo, el hecho de que su IC atraviese la línea de no efecto nos indica que el resultado del estudio no es significativo. En todos los casos, el valor de p del efecto global confirma dichos supuestos.

Asimismo, se puede observar una superposición entre los IC de los estudios (excepto para la comparación de heterocigotos y el modelo recesivo, mismos que no fueron significativos), lo que determina que todos los resultados significativos,

son altamente homogéneos entre sí. De igual manera, las estimaciones numéricas (τ^2 , i^2 , H^2 y Q) sugieren una alta homogeneidad entre los estudios con un valor de i^2 de 12.53% para el caso de la frecuencia de alelos, de 61.32% para la comparación de homocigotos y 0.00% para el modelo dominante que corresponden a una baja, moderada y nula heterogeneidad, respectivamente. Para el caso de la comparación de heterocigotos y el modelo recesivo el valor de i^2 determina una heterogeneidad moderada.

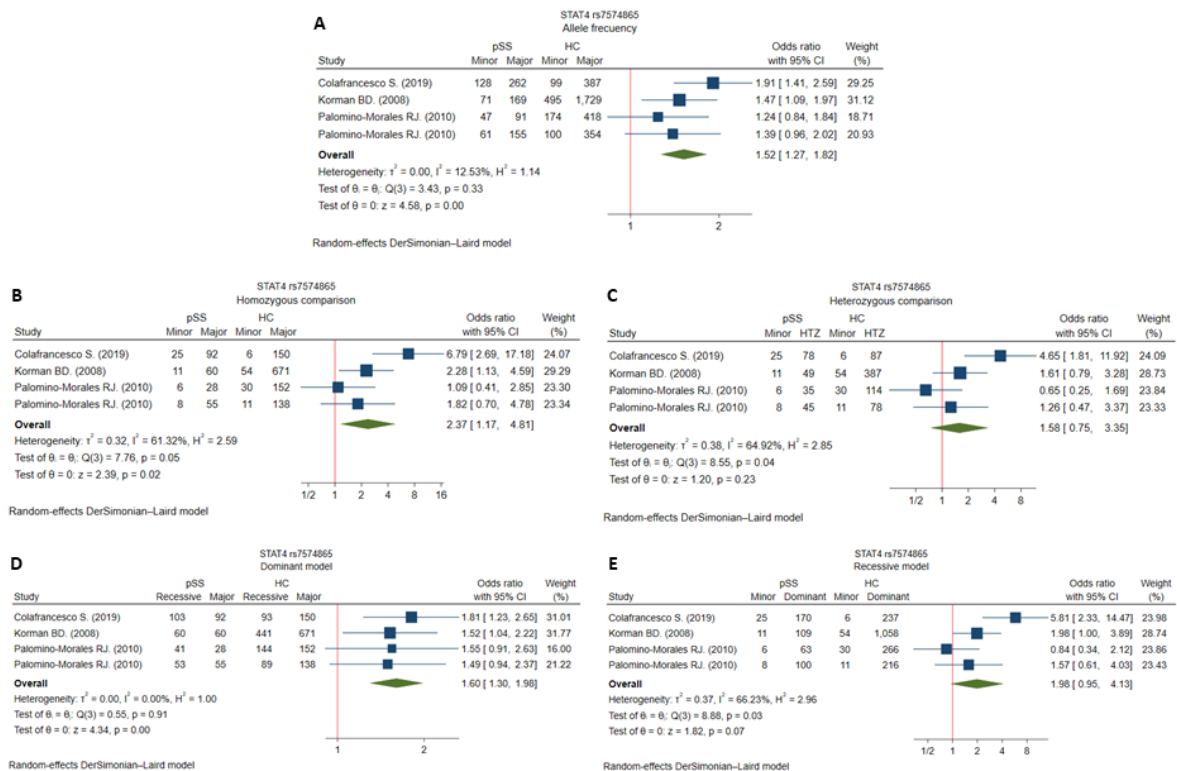


Figura 38. Gráficas de Forest plot del SNP rs7574865 del gen STAT4. A) Frecuencia de alelos, B) Comparación de homocigotos, C) Comparación de heterocigotos, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En la columna de la extrema izquierda de cada gráfica se muestra el primer autor y año de cada artículo, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor o recesivo (segunda columna) y alelo mayor, heterocigoto o dominante (tercera columna), según sea el caso, así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Gráficamente se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde) y el efecto nulo (línea roja). En las columnas de la derecha se muestra el valor numérico de OR obtenido, así como su intervalo de confianza al 95% y el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , i^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad, así como la prueba z para el tamaño del efecto general con su correspondiente valor de p . HTZ: heterocigoto.

Mientras tanto, de acuerdo con el gráfico Funnel plot (Figura 39) podríamos sugerir la existencia de sesgo de heterogeneidad, debido a que se considera una representación gráfica del efecto causado por el estudio de 2019 que aporta valores de OR individuales desde 1.81 hasta 6.79 los cuales difieren considerablemente del resto de los estudios, esta situación ocasiona que el valor del OR global se desplace a la derecha (valores superiores a uno) y, por lo tanto, el resto de los estudios (con resultados similares entre ellos) quedan localizados del lado opuesto.

Una posible causa a la disparidad entre resultados puede deberse al origen de los sujetos de estudio, ya que en el caso del artículo de 2019 se reclutaron sujetos provenientes de Roma, mientras que en el caso del correspondiente al año 2008 los sujetos se denominan como “caucásicos” y finalmente, el artículo del 2010 cuenta con dos cohortes provenientes de Colombia y Alemania. Sin embargo, hacen falta más estudios para confirmar esta teoría.

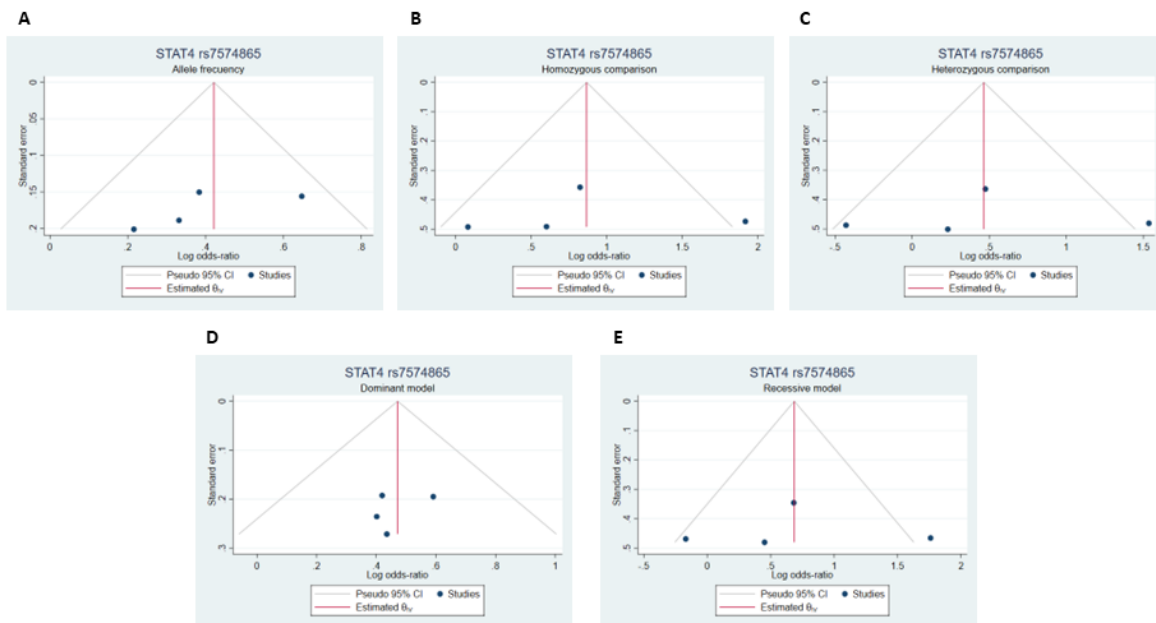


Figura 39. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs7574865 del gen STAT4. Correspondiente a A) Frecuencia alélica B) Comparación homocigota C) Comparación heterocigota, D) Modelo dominante y E) Modelo recesivo. En todas las gráficas el eje de las ordenadas se representa el error estándar asociado al tamaño de la muestra, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado a este polimorfismo.

En lo que se refiere al polimorfismo rs7574865 del gen STAT4, se presenta una asociación alélica, homocigota y dominante positivas con un valor de OR por arriba de 1.5 puntos, lo que supone que dentro de la población con SS prevalece el alelo y el genotipo homocigoto del alelo mutado y el comportamiento de dicho alelo se expresa de forma dominante.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs7574865 del gen STAT4 confiere riesgo a nivel alélico (OR = 1.52 [1.27 – 1.82], $p < 0.001$), en genotipo homocigoto (OR = 2.37 [1.17 – 4.81], $p = 0.02$) y con un tipo de herencia dominante (OR = 1.60 [1.30 – 1.98], $p < 0.001$) y dichos resultados son significativos.

7.4.9 STAT4: rs7582694 (G>C)

En el caso del SNP rs7582694 del gen STAT4 únicamente se contaban con datos de frecuencia alélica por lo que el resto de las comparaciones se omitieron en este caso.

Para el análisis de este polimorfismo los datos provienen de 3 artículos, dos de los cuales fueron publicados por el mismo primer autor (Nordmark G.), pero en diferente año (222, 223), 2011 y 2009 respectivamente, con 2 estudios cada uno correspondientes a 2 diferentes poblaciones: Suecia y Noruega. El tercer artículo pertenece a Gestermann N., 2010 (97) el cual contenía solo un estudio, con lo que en total suman 5 estudios.

En la gráfica de Forest plot (Figura 40) se observa un valor de OR global de 1.47 (1.31 -1.66) con un valor de p significativo (<0.001), lo que supone un resultado a favor de la asociación del SNP y el desarrollo del SS. Nuevamente, el reducido intervalo de confianza genera especial atención por la poca variabilidad que se precisa para el valor global estimado.

Mediante inspección visual de este mismo gráfico se puede observar una superposición entre los IC de los estudios, lo que determina que los resultados

entre ellos son homogéneos. De igual manera, las estimaciones numéricas (τ^2 , i^2 , H^2 y Q) corroboran que no existe evidencia estadística de heterogeneidad, con un valor de i^2 de 0.00%.

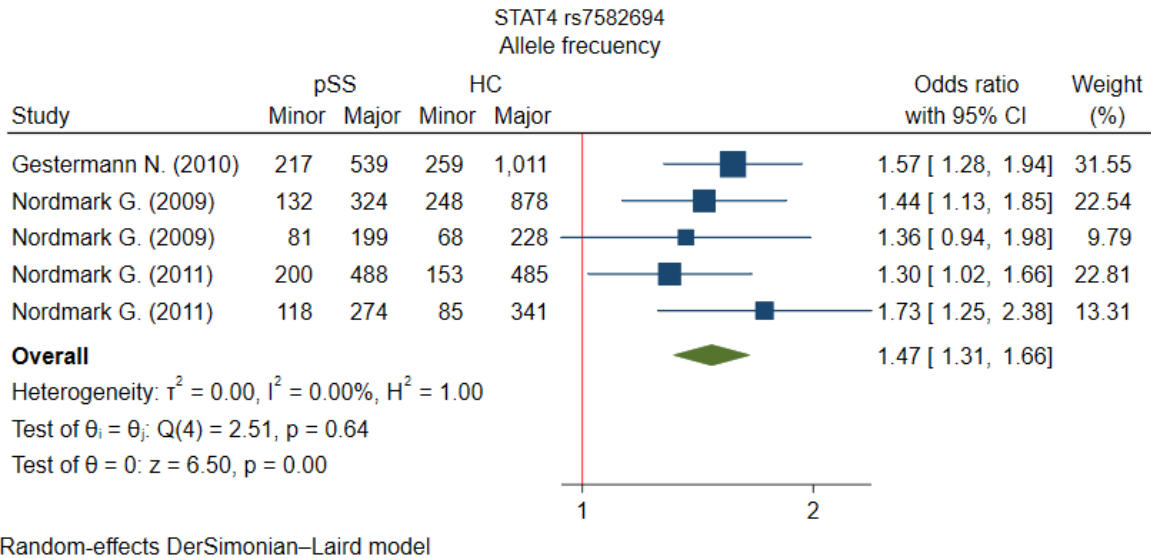


Figura 40. Gráfica de Forest plot para el polimorfismo rs7582694 del gen STAT4 correspondiente a la frecuencia alélica. En la columna de la extrema izquierda se muestra el primer autor de cada estudio, seguido del número de pacientes con SSp que portan el alelo menor (segunda columna) y alelo mayor (tercera columna), así como el correspondiente número de sujetos control siguiendo el mismo orden de columnas (cuarta y quinta columna). Adicionalmente, en el gráfico se muestra el OR individual asociado a cada estudio (cuadros azules), así como el OR global calculado (rombo verde). En la columna derecha adyacente al gráfico se muestra el valor numérico de OR, así como su intervalo de confianza del 95% y finalmente, en la columna del extremo derecho se muestra el peso que aporta cada uno de los estudios expresado en porcentaje. Con una línea roja se representa el efecto nulo que corresponde a 1 debido al empleo de ORs. Finalmente, en la parte inferior de la figura (designado como "Overall") se muestra un resumen de los estadísticos τ^2 , i^2 , H^2 y Q para la determinación de heterogeneidad (primeras dos filas) y z para sesgo (última fila).

De acuerdo con el gráfico Funnel Plot (Figura 41) se concluye una ausencia de sesgo que se respalda por el hecho de que los puntos se encuentran distribuidos a lo largo del embudo, ya que, aun cuando la línea que representa el valor de OR global deja 3 estudios con un OR menor y 2 con uno mayor, podemos apreciar un estudio cuyo resultado es bastante cercano al resultado obtenido para el meta-análisis en general. Igualmente, el tamaño de muestra de los estudios es lo suficientemente heterogéneo para asegurar que el análisis de este polimorfismo engloba todo el conjunto de artículos encontrados en las bases de datos independientemente del tamaño de muestra o resultado reportado.

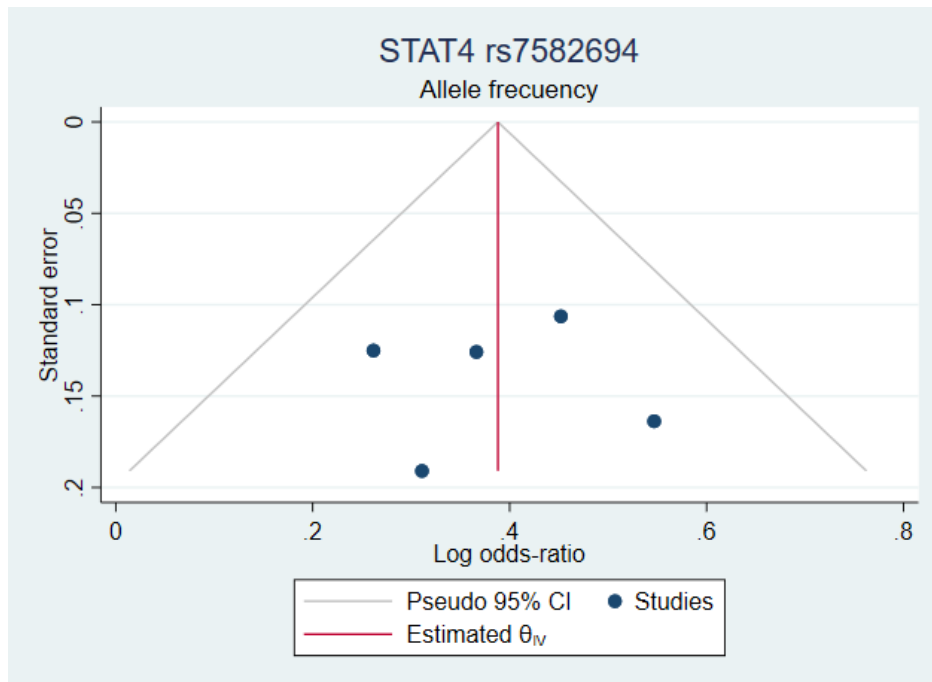


Figura 41. Identificación del sesgo de publicación mediante gráfica Funnel plot para el polimorfismo rs7582694 del gen STAT4 correspondiente a la frecuencia alélica. En el eje de las ordenadas se representa el tamaño de la muestra mediante el error estándar, mientras que en el eje de las abscisas se grafica el OR individual obtenido para cada uno de los artículos, los cuales se simbolizan como círculos de color azul. La línea roja en el centro de la figura representa el resultado global obtenido del meta-análisis realizado a este polimorfismo. Se observa una distribución simétrica de puntos (homogeneidad de puntos a cada lado de la línea vertical central), correspondiente a cada uno de los estudios (5 en total), así como su presencia dentro de los límites del IC representado por las líneas de color gris, con lo que se considera que no existe sesgo en los resultados concluyentes del conjunto de estudios.

El resultado global de dicho análisis demuestra que el polimorfismo rs7582694 del gen STAT4 confiere riesgo a nivel alélico y es significativo OR = 1.47 (1.31 – 1.66), $p < 0.001$.

Estos resultados nos indican que la presencia del alelo minoritario o mutado para los polimorfismos estudiados que corresponden al gen BAFF, GTF2I y STAT4 (rs7582694) son altamente comunes entre la población de pacientes con SS diagnosticado comparados con pacientes control mediante cualquiera de los criterios de diagnóstico relevantes antes mencionados.

Un resumen de los resultados del meta-análisis para cada uno de los polimorfismos se presenta de forma condensada en las Tablas S4-S12 en la sección de Anexos.

Las limitaciones en este estudio consisten en el hecho de que la cantidad mínima de estudios para cada polimorfismo se estableció en tres ya que un criterio con una mayor cantidad de estudios hubiera descartado la gran mayoría de los polimorfismos estudiados, incluso en algunos casos, solo el análisis de frecuencias contaba con 3 estudios mientras que para los demás modelos únicamente se encontraban disponibles datos de 2 estudios. Una limitación extra, ligada a la escasez de estudios, es el hecho de que una comparación por población de origen es casi imposible, ya que muchos de los artículos no definían con exactitud la procedencia de los sujetos en estudio (ni otros datos relevantes para la enfermedad como lo es la edad y el sexo), como el caso de aquellos en los que únicamente se catalogaban como “caucásicos” o en el mejor de los casos, no había suficientes estudios de una misma región para determinar si los resultados variaban en torno a este parámetro. Además de que no se llevaron a cabo otros análisis de modelos de herencia (aditivo y codominante) y estudios de haplotipos que probablemente hubieran mostrado una perspectiva más amplia del comportamiento de los polimorfismos.

Otra limitación encontrada en este estudio es que únicamente se incluyeron revistas indexadas lo que podría excluir estudios más pequeños o estudios que no se pudieron publicar en bases de datos de prestigio, aun cuando los datos que aportan pudieran tener una calidad adecuada para contemplarse en estudios de este tipo.

Análisis adicionales para detección de heterogeneidad no fueron incluidos en el presente proyecto, por ejemplo, los estudios de sensibilidad o la meta-regresión, en los que se determina si la ausencia de algún estudio en específico modifica drásticamente el resultado global, o el hecho de establecer si alguna característica propia de los individuos en estudio genera un patrón de efectos que explica la

heterogeneidad del análisis. Así mismo, se exceptuaron otras herramientas disponibles para la detección de sesgo que pudieran haber aclarado el panorama en algunos polimorfismos donde únicamente se basó en suposiciones acerca de los datos obtenidos y no en pruebas contundentes debido, por ejemplo, a la limitación de estudios.

Adicionalmente se observó que existe una carencia importante de estudios sobre todo en países de América y África ya que la mayoría de los estudios correspondían a poblaciones de Europa y Asia principalmente.

Estos resultados pueden ser la base de una mejora en las pautas para el diagnóstico de la enfermedad con resultados prometedores que ayuden a la comunidad científica para brindar un diagnóstico exacto y más rápido mediante muestras sanguíneas que ofrecen una concentración y calidad adecuadas para la genotipificación e identificación de los polimorfismos y que además, no signifiquen un método invasivo para los pacientes como las ya existentes, para un tratamiento oportuno que ayude a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad.

8.0 Conclusión

Debido a las complicaciones crónicas que ocasiona el SS, es de vital importancia poner énfasis en la detección temprana de este tipo de enfermedades. Es apenas el comienzo de una búsqueda que pretende homogeneizar a las diferentes poblaciones del mundo o en su caso, identificar los factores que influyen dentro de ciertas poblaciones, de tal forma que existan criterios de diagnóstico consolidados y de esta forma brindar un tratamiento oportuno que no solo aumente nuestro conocimiento acerca de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad, sino que favorezca el desarrollo de nuevas terapias génicas dirigidas. Un método que resulta rápido, eficiente y menos invasivo es por medio de la detección de SNPs; hasta el momento se ha revelado que la presencia de los polimorfismos rs9514828 del gen BAFF, rs117026326 del gen GTF2I y rs7582694 y rs7574865 del gen STAT4 representan un riesgo a nivel alélico y para este último también a nivel genotípico para el desarrollo del SSp.

9.0 Anexos

Para la elaboración de las gráficas Forest y Funnel plot se comenzó por la elaboración de un documento en Excel con los datos de pacientes SSp y grupo control con el alelo/genotipo WT y mutado correspondiente, el cual se importó al programa de STATA v17.0.

Para cada comparación se ejecutaron los siguientes comandos:

Frecuencia de alelos:

- meta esize case_minor case_major control_minor control_major, random (dlaird) studylabel(Author)
- meta forestplot, eform nullrefline (lcolor(red)) t1title (Allele frequency) t2title (GEN rsXXXXXX) columnopts(_data1, supertitle(pSS)) columnopts(_data2, supertitle(HC)) columnopts(_a _c, title(Minor)) columnopts(_b _d, title(Major))
- meta funnelplot, title (GEN rsXXXXXX) subtitle (Allele frequency)

Comparación de homocigotos:

- meta esize case_minor case_major control_minor control_major, random (dlaird) studylabel(Author)
- meta forestplot, eform nullrefline (lcolor(red)) t1title (Homozygous comparison) t2title (GEN rsXXXXXX) columnopts(_data1, supertitle(pSS)) columnopts(_data2, supertitle(HC)) columnopts(_a _c, title(Minor)) columnopts(_b _d, title(Major))
- meta funnelplot, title (GEN rsXXXXXX) subtitle (Homozygous comparison)

Comparación de heterocigotos:

- meta esize case_minor case_heteroz control_minor control_heteroz, random (dlaird) studylabel(Author)
- meta forestplot, eform nullrefline (lcolor(red)) t1title (Heterozygous comparison) t2title (GEN rsXXXXXX) columnopts(_data1, supertitle(pSS))

```
columnopts(_data2, supertitle(HC)) columnopts(_a _c, title(Minor))
columnopts(_b _d, title(HTZ))
```

- meta funnelplot, title (GEN rsXXXXXX) subtitle (Heterozygous comparison)

Modelo dominante:

- meta esize case_recessive case_major control_recessive control_major, random (dlaire) studylabel(Author)
- meta forestplot, eform nullrefline (lcolor(red)) t1title (Dominant model) t2title (GEN rsXXXXXX) columnopts(_data1, supertitle(pSS)) columnopts(_data2, supertitle(HC)) columnopts(_a _c, title(Recessive)) columnopts(_b _d, title(Major))
- meta funnelplot, title (GEN rsXXXXXX) subtitle (Dominant model)

Modelo recesivo:

- meta esize case_minor case_dominant control_minor control_dominant, random (dlaire) studylabel(Author)
- meta forestplot, eform nullrefline (lcolor(red)) t1title (Recessive model) t2title (GEN rsXXXXXX) columnopts(_data1, supertitle(pSS)) columnopts(_data2, supertitle(HC)) columnopts(_a _c, title(Minor)) columnopts(_b _d, title(Dominant))
- meta funnelplot, title (GEN rsXXXXXX) subtitle (Recessive model)

Significado de las variables en los comandos:

- Author (Primer autor y año de publicación)
- Sample_case (Tamaño de la muestra de pacientes pSS)
- Sample_control (Tamaño de la muestra de sujetos control)
- case_minor (Tamaño de la muestra de pacientes pSS con el alelo/genotipo homocigoto menor)
- case_major (Tamaño de la muestra de pacientes pSS con el alelo/genotipo homocigoto mayor)

- control_minor (Tamaño de la muestra de sujetos control con el alelo/genotipo homocigoto menor)
- control_major (Tamaño de la muestra de sujetos control con el alelo/genotipo homocigoto mayor)
- case_heteroz (Tamaño de la muestra de pacientes pSS con el genotipo heterocigoto)
- control_heteroz (Tamaño de la muestra de sujetos control con el genotipo heterocigoto)
- case_recessive (Tamaño de la muestra de pacientes pSS con la suma de genotipos heterocigoto y homocigoto para el alelo menor)
- control_recessive (Tamaño de la muestra de sujetos control con la suma de genotipos heterocigoto y homocigoto para el alelo menor)
- case_dominant (Tamaño de la muestra de pacientes pSS con la suma de genotipos heterocigoto y homocigoto para el alelo mayor)
- control_dominant (Tamaño de la muestra de sujetos control con la suma de genotipos heterocigoto y homocigoto para el alelo mayor)

Inv	ID	No.	Study		Gene	Summary	Location	Resposta inmune innata/adaptativa	Polymorphism	Country	Ethnicity	Control source	Sample size				Genotyping method	Type of control	Matched factors between two groups	Does it confer risk?	Allele											
			The first author	Year									No. Cases SS + lymphoma	No. Cases SS	No. Cases	No. Controls					Major	Minor										
													No. Case										Control									
			Major allele (n)	Minor allele (n)	Homozygote (n) (Ma/Ma)	Heterozygote (n)	Recessive (n) (Mi/Mi)	Major allele (%)	Minor allele (%)	Homozygote (%)	Heterozygote (%)	Recessive (%)	Major allele (n)	Minor allele (n)	Homozygote (n)	Heterozygote (n)	Recessive (n)	Major allele (%)	Minor allele (%)	Homozygote (%)	Heterozygote (%)	Recessive (%)										

Figura S 1. Documento de Excel estandarizado para la extracción de datos.

Tabla S 1. Registros excluidos posterior a la lectura completa de artículos.

ID	Estudio	Base de datos	Ref	ID	Estudio	Base de datos	Ref
Polimorfismos distintos a SNPs							
1	Mitchell RJ, 1985	PubMed	(236)	15	Petrek M, 2002	PubMed	(237)
2	Papiha SS, 1989	PubMed	(238)	16	Downie-Doyle S, 2002	PubMed	(239)
3	Hiraoka M, 1997	PubMed	(240)	17	Perrier S, 1998	PubMed	(241)
4	Li H, 2017	PubMed	(242)	18	Barizzzone N, 2013	PubMed	(243)
5	Liu K, 2016	PubMed	(244)	19	Maier-Moore JS, 2013	PubMed	(245)
6	Harris VM, 2016	PubMed	(246)	20	Miceli-Richard C, 2009	PubMed	(247)
7	Soto-Cárdenas MJ, 2015	PubMed	(248)	21	Kabalak G, 2009	PubMed	(249)
8	Markeljevic J, 2015	PubMed	(250)	22	Lawson CA, 2005	PubMed	(251)
9	Willeke P, 2008	PubMed	(252)	23	Morinobu A, 1999	PubMed	(253)
10	Grover S, 2006	PubMed	(254)	24	Bertolo F, 1999	Web of Science	(255)
11	Ramos-Casals M, 2004	PubMed	(256)	25	Aqrawi LA, 2018	Web of Science	(257)
12	Manavalan SJ, 2004	PubMed	(258)	26	Kacem HH, 2001	Web of Science	(259)
13	Pertovaara M, Hurme M, 2004	PubMed	(260)	27	Sharma R, 2017	Web of science	(261)
14	Pertovaara M,	PubMed	(262)				

Lehtimaki T, 2004							
Estudios de pacientes con SSs o alguna otra enfermedad autoinmune							
28	Xie Q, 2021	PubMed	(263)	33	Kanagawa S, 2003	PubMed	(264)
29	Xu W, 2020	PubMed	(265)	34	Hallak JA, 2015	Web of science	(266)
30	Wang Y, 2020	PubMed	(267)	35	Yen JH, 2003	Web of science	(268)
31	Musone SL, 2011	PubMed	(269)	36	Criswell LA, 2005	Web of science	(270)
32	Sáfrány E, 2009	PubMed	(271)				
No cumplen con los criterios establecidos al grupo control							
37	Ben-Eli H, 2019	PubMed	(272)	39	Ramos-Casals M, 2009	PubMed	(273)
38	Taylor KE, 2017	PubMed	(274)	40	Kourou KD, 2020	Web of Science	(275)
Datos no extraíbles							
41	Arvaniti P, 2020	PubMed	(276)	43	Lester S, 2007	PubMed	(277)
42	Reksten TR, 2014	PubMed	(278)				
Otros criterios de selección no cumplidos							
44	Linden M, 2017	PubMed	(279)	47	Dogan I, 2020	SCOPUS	(280)
45	Cobb BL, 2010	PubMed	(281)	48	Argyriou E, 2021	PubMed	(282)
46	Shimoyama S, 2021	PubMed	(283)				

Tabla S 2. Registros excluidos posterior a la extracción de datos.

Variantes correspondientes a genes de HLA, TCR o BCR			
ID	Estudio	Base de datos	Ref
1	Fei HM, 1991	PubMed	(284)
2	Fugger L, 1991	PubMed	(285)
3	Carapito R, 2017	PubMed	(286)
4	Lester S, 2013	PubMed	(287)
5	Lessard CJ, 2013	PubMed	(82)
6	Anaya JM, 2005	PubMed	(288)
7	Nakken B, 2001	PubMed	(289)
8	Charfi A, 2020	PubMed	(290)
9	Kamitaki N, 2020	Web of Science	(291)
10	Miyagawa S, 1998	Web of Science	(292)
11	Sasaki M, 2000	Web of Science	(293)
12	Miranda-Duarte A, 2011	Web of Science	(294)
13	Loiseau P, 2001	Web of Science	(295)
14	Kang HI, 1993	Web of Science	(296)

Tabla S 3. Características de los estudios de genes candidatos seleccionados en el SS.

Gen	Chr	SNP	Tamaño de la	Etnia	Método de	País	Ref
-----	-----	-----	--------------	-------	-----------	------	-----

	posición	muestra		genotipificación					
		Casos	Controles						
BAFF	13q33.3	rs3759467	123	136	Australian	PCR-RFLP	Australia	(109)	
		rs9514827	111	137	Caucasian greek ancestry				(105)
		rs9514828	123	136	Australian	PCR-RFLP	Australia	(109)	
			162	90	Caucasian			France	(106)
			344	319	Swedish caucasians	Illumina GoldenGate assay (Illumina Inc.)	Sweden	(223)	
		196	213	Norwegian caucasians	Norway				
			123	136	Australian		Australia	(109)	
		rs1224141	111	137	Caucasian greek ancestry	PCR-RFLP	-	(105)	
		rs12583006							
rs1041569									
CTLA4	2q33.2	rs231775	111	138	Mexican mestizo	PCR-RFLP	Mexico	(227)	
			281	241	Caucasian	RFLP	France	(141)	
			111	156			Australia	(146)	
		rs3087243	111	138	Mexican mestizo	PCR-RFLP	Mexico	(227)	
			111	156	Caucasian		Australia	(146)	
		rs5742909	111	138	Mexican mestizo		Mexico	(227)	
FAS	10q23.31	rs1800682	-398	70	72	Caucasian	SSCP technique, PCR and semiautomatic DNA sequencing	Norway	(118)
			ex2nt-14						
			ex3nt26						
			ex7nt-10						
			IVS2nt176						
			IVS3nt46						
			IVS5nt82						
		rs121913080							
		rs2234767	77	84	Mexican	PCR-RFLP	Mexico	(115)	
			101	108	Australian	PCR and sequence specific primers	Australia	(228)	
70	72		Caucasian	SSCP technique, PCR and semiautomatic DNA sequencing	Norway	(118)			
rs2234767	101	108	Australian	PCR and sequence specific primers	Australia	(228)			
	70	72	Caucasian	SSCP technique, PCR and semiautomatic DNA sequencing	Norway	(118)			
GTF2I	7q11.23	rs117026326	449	469	Chinese	TaqMan assays	China	(230)	
			302	931	Euro-American			Euro-American	(230)
			242	1444	Taiwanese	TaqMan qPCR Master Mix	Taiwan	(90)	
			178	14432	Taiwanese				
			72	196	South Han Chinese	PCR		(91)	
			1900	3817	Han Chinese	Genotyping GWAS	China	(83)	
IL-10	1q32.1	rs17015767	344	319	Swedish caucasians	Illumina GoldenGate assay (Illumina Inc.)	Sweden	(223)	
			196	213	Norwegian caucasians		Norway		
		rs1800871	111	111	Mexican mestizo	PCR-RFLP	Mexico	(229)	
			63	150	Caucasian	PCR amplification and direct sequencing	Spain	(225)	

			47	107	Japanese	-	Japan	(221)
			62	400	-	PCR	-	(226)
			195	248	Italian	TaqMan and PCR	Italy	(224)
		rs1800872	111	111	Mexican mestizo	PCR-RFLP	Mexico	(229)
			63	150	Caucasian	PCR and direct sequencing	Spain	(225)
			47	107	Japanese	-	Japan	(221)
			62	400	-	PCR	-	(226)
			111	111	Mexican mestizo	PCR-RFLP	Mexico	(229)
		rs1800896	63	150	Caucasian	PCR and direct sequencing	Spain	(225)
			99	135	Hungarian	PCR-RFLP	Hungary	(235)
			47	107	Japanese	-	Japan	(221)
			62	400	-	PCR	-	(226)
			22	106	Polish	PCR-RFLP	Poland	(297)
		rs3024505	195	248	Italian	TaqMan and PCR	Italy	(224)
PTPN22	1p13.2	rs2476601	352	482	Greek descent	PCR by TaqMan	Greek	(231)
			183	172	French caucasian	PCR-RFLP	France	(233)
			70	308	Colombian	TaqMan	Colombia	(232)
STAT4	2q32.2-q32.3	rs10168266	542	1050	Han Chinese	Affymetrix Axiom Genome-Wide CHB 1 Array Plate	China	(83)
			195	248	Italian	PCR and TaqMan	Italy	(224)
			69	296			Colombia	(99)
		rs7574865	108	227		Primer extension and mass spectrometry method	Germany	(99)
			124	1143			USA	(234)
		rs7582694	378	635	Caucasian	TaqMan assay from Applied Biosystems	French	(97)
			228	563		FP-TDI/ GoldenGate assay from Illumina Inc	Sweden Norway	(222)
			140	148			Norway	
			344	319	Swedish caucasians	Illumina GoldenGate assay (Illumina Inc.)	Sweden	(223)
			196	213	Norwegian caucasians		Norway	

Tabla S 4. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs9514828 del gen BAFF. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo C (WT) y T (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frequency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² %, P-value	
BAFF rs9514828 (C>T)								
C	5	1003 (49,29%)	970 (54,17%)	-	-	-	-	-
T	5	1033 (50,71%)	820 (45,83%)	-	-	-	-	-

CC	2	65 (18,40%)	48 (21,13%)	-	-	-	-	-
CT	2	192 (53,96%)	126 (55,53%)	-	-	-	-	-
TT	2	98 (27,64%)	53 (23,33%)	-	-	-	-	-
T vs C	5	-	-	0,01	1,19	(1,05 - 1,35)	0,00%, 0,77	Random
TT vs CC	2	-	-	0,27	1,44	(0,76 - 2,73)	36,45%, 0,21	Random
TT vs CT	2	-	-	0,35	1,21	(0,81 - 1,81)	0,00%, 0,99	Random
TT+CT vs CC	2	-	-	0,50	1,25	(0,66 - 2,37)	56,01%, 0,13	Random
TT vs CT+CC	2	-	-	0,24	1,26	(0,86 - 1,85)	0,00%, 0,70	Random

Tabla S 5. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs231775 del gen CTLA4. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo A (WT) y G (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² %, P-value	
CTLA4 rs231775 (A>G)								
A	3	627 (62,34%)	631 (59,00%)	-	-	-	-	-
G	3	317 (31,50%)	407 (38,01%)	-	-	-	-	-
AA	2	162 (44,88%)	140 (38,57%)	-	-	-	-	-
AG	2	111 (30,75%)	117 (32,23%)	-	-	-	-	-
GG	2	88 (24,38%)	106 (29,20%)	-	-	-	-	-
G vs A	3	-	-	0,07	0,80	(0,64 - 1,01)	31,07%, 0,23	Random
GG vs AA	2	-	-	0,07	0,72	(0,50 - 1,03)	0,00%, 0,93	Random
GG vs AG	2	-	-	0,30	0,76	(0,45 - 1,28)	32,62%, 0,22	Random
GG+AG vs AA	2	-	-	0,23	0,83	(0,62 - 1,12)	0,00%, 0,52	Random
GG vs AG+AA	2	-	-	0,06	0,73	(0,52 - 1,02)	0,00%, 0,43	Random

Tabla S 6. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs1800682 del gen FAS. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo A (WT) y G (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² %, P-value	
FAS rs1800682 (A>G)								
A	3	258 (52,02%)	287 (54,36%)	-	-	-	-	-
G	3	238 (47,98%)	241 (45,64%)	-	-	-	-	-
AA	2	68 (27,42%)	74 (28,03%)	-	-	-	-	-
AG	2	112 (45,15%)	135 (51,14%)	-	-	-	-	-
GG	2	68 (27,43%)	55 (20,84%)	-	-	-	-	-

G vs A	3	-	-	0,54	1,11	(0,79 - 1,55)	45,57%, 0,16	Random
GG vs AA	2	-	-	0,36	1,32	(0,73 - 2,40)	31,15%, 0,23	Random
GG vs AG	2	-	-	0,27	1,54	(0,72 - 3,31)	65,90%, 0,05	Random
GG+AG vs AA	2	-	-	0,87	1,03	(0,70 - 1,52)	0,00%, 0,86	Random
GG vs AG+AA	2	-	-	0,28	1,47	(0,74 - 2,93)	63,54%, 0,06	Random

Tabla S 7. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs117026326 del gen GTF2I. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo C (WT) y T (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² %, P-value	
GTF2I rs117026326 (C>T)								
C	6	2910 (78,94%)	32825 (88,37%)	-	-	-	-	-
T	6	776 (21,06%)	4319 (11,63%)	-	-	-	-	-
T vs C	6	-	-	<0,001	2,10	(1,88 - 2,33)	0,00%, 0,62	Random

Tabla S 8. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs1800872 del gen IL-10. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo C (WT) y A (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² %, P-value	
IL-10 rs1800872 (C>A)								
C	5	647 (67,82%)	1445 (69,07%)	-	-	-	-	-
A	5	307 (32,18%)	647 (30,93%)	-	-	-	-	-
CC	5	228 (47,80%)	517 (49,43%)	-	-	-	-	-
CA	5	191 (40,04%)	411 (39,29%)	-	-	-	-	-
AA	5	58 (12,16%)	118 (11,28%)	-	-	-	-	-
A vs C	5	-	-	0,98	1,00	(0,74 - 1,34)	60,97%, 0,04	Random
AA vs CC	5	-	-	0,69	0,86	(0,40 - 1,83)	51,76%, 0,08	Random
AA vs CA	5	-	-	0,86	0,95	(0,52 - 1,73)	46,87%, 0,11	Random
AA+CA vs CC	5	-	-	0,99	1,00	(0,67 - 1,51)	58,34%, 0,05	Random
AA vs CA+CC	5	-	-	0,80	0,92	(0,50 - 1,71)	52,55%, 0,08	Random

Tabla S 9. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs1800896 del gen IL-10. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo A (WT) y G (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² , P-value	
IL-10 rs 1800896 (A>G)								
A	5	504 (65,94%)	1117 (61,83%)	-	-	-	-	-
G	5	260 (34,06%)	689 (38,17%)	-	-	-	-	-
AA	5	152 (39,79%)	383 (42,41%)	-	-	-	-	-
AG	5	182 (47,64%)	393 (43,52%)	-	-	-	-	-
GG	5	48 (12,57%)	127 (14,06%)	-	-	-	-	-
G vs A	5	-	-	0,70	0,93	(0,66 - 1,32)	66,27%, 0,02	Random
GG vs AA	5	-	-	0,38	1,35	(0,69 - 2,66)	51,39%, 0,08	Random
GG vs AG	5	-	-	0,94	1,01	(0,68 - 1,51)	0,00%, 0,76	Random
GG+AG vs AA	5	-	-	0,21	1,34	(0,84 - 2,15)	61,67%, 0,03	Random
GG vs AG+AA	5	-	-	0,38	1,18	(0,81 - 1,73)	0,00%, 0,43	Random

Tabla S 10. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs2476601 del gen PTPN22. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo C (WT) y T (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I ² , P-value	
PTPN22 rs2476601 (C>T)								
C	3	1134 (93,72%)	1846 (95,95%)	-	-	-	-	-
T	3	76 (6,28%)	78 (4,05%)	-	-	-	-	-
CC	3	531 (87,77%)	887 (92,20%)	-	-	-	-	-
CT	3	72 (11,90%)	72 (7,48%)	-	-	-	-	-
TT	3	2 (0,33%)	3 (0,31%)	-	-	-	-	-
T vs C	3	-	-	0,07	1,64	(0,95 - 2,83)	61,84%, 0,07	Random
TT vs CC	3	-	-	0,96	0,97	(0,21 - 4,38)	0,00%, 0,63	Random
TT vs CT	3	-	-	0,68	0,72	(0,15 - 3,45)	0,00%, 0,87	Random
TT + CT vs CC	3	-	-	0,05	1,73	(1,01 - 2,96)	56,66%, 0,10	Random
TT vs CT+CC	3	-	-	0,93	0,93	(0,21 - 4,23)	0,00%, 0,66	Random

Tabla S 11. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs7574865 del gen STAT4. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo G (WT) y T (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la

heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I2%, P-value	
STAT4 rs7574865 (G>T)								
G	4	677 (68,80%)	2888 (76,89%)	-	-	-	-	-
T	4	307 (31,20%)	868 (23,11%)	-	-	-	-	-
GG	4	235 (47,76%)	1111 (59,16%)	-	-	-	-	-
GT	4	207 (42,07%)	666 (35,46%)	-	-	-	-	-
TT	4	50 (10,16%)	101 (5,38%)	-	-	-	-	-
T vs G	4	-	-	<0,001	1,52	(1,27 - 1,82)	12,53%, 0,33	Random
TT vs GG	4	-	-	0,02	2,37	(1,17 - 4,81)	61,32%, 0,05	Random
TT vs GT	4	-	-	0,23	1,58	(0,75 - 3,35)	64,92%, 0,04	Random
TT+GT vs GG	4	-	-	<0,001	1,60	(1,30 - 1,98)	0,00%, 0,91	Random
TT vs GT+GG	4	-	-	0,07	1,98	(0,95 - 4,13)	66,23%, 0,03	Random

Tabla S 12. Resumen de los resultados del meta-análisis obtenidos para el polimorfismo rs7582694 del gen STAT4. Se presenta el número de estudios utilizados para la obtención de datos en cada caso, el tamaño de cada muestra obtenida de los estudios seleccionados de acuerdo con la presencia del alelo G (WT) y C (mutado) a nivel alélico y genotípico, así como el OR global obtenido con su correspondiente IC y valor P. Para el caso de la evaluación de la heterogeneidad de los estudios seleccionados se muestra el valor porcentual de i^2 con su respectivo valor de P y en la última columna se menciona el modelo de efecto utilizado.

Variation	Number of studies	Frecuency		Association test			Heterogeneity Test	Effect mode
		Case	Control	P value	Pooled OR	(95% CI)	I2%, P-value	
STAT4 rs7582694 (G>C)								
G	5	1824 (70,94%)	2943 (78,35%)	-	-	-	-	-
C	5	748 (29,06%)	813 (21,65%)	-	-	-	-	-
C vs G	-	-	-	<0,001	1,47	(1,31 - 1,66)	0,00%, 0,64	Random

10.0 Referencias

1. Kurien BT, Mathews SA, Scofield RH. Can low dose diagnostic dental radiation trigger Sjogren's syndrome? *Med Hypotheses*. 2007;69(5):995-1000.
2. Brito-Zeron P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjogren's syndrome: towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):198-209.
3. Argyropoulou OD, Valentini E, Ferro F, Leone MC, Cafaro G, Bartoloni E, et al. One year in review 2018: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):14-26.
4. Thorne I, Sutcliffe N. Sjogren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(8):438-42.
5. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjogren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047.
6. Mathews PM, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T, Birnbaum J, et al. Ocular complications of primary Sjogren syndrome in men. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(3):447-52 e1.
7. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):210-9.
8. Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, Bagci O, et al. A child with primary Sjogren syndrome and a review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(8):738-42.
9. Yokogawa N, Lieberman SM, Alawi F, Bout-Tabaku S, Guttenberg M, Sherry DD, et al. Comparison of labial minor salivary gland biopsies from childhood Sjogren syndrome and age-matched controls. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1178-82.
10. Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):348-55.
11. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017;182:48-54.

12. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247-55.
13. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):270-80.
14. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(2):187-91.
15. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(6):593-9.
16. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):874-6.
17. Haugen AJ, Peen E, Hulthen B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjogren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(1):30-4.
18. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75(3):281-6.
19. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1989;2(4):521-7.
20. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):954-61.
21. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):379-83.

22. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:98.
23. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(9):521-5.
24. Tomsic M, Logar D, Grmek M, Perkovic T, Kveder T. Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(2):164-70.
25. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjogren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(1):39-43.
26. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998;37(10):1069-76.
27. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in China. *J Rheumatol*. 1995;22(4):659-61.
28. Miyasaka N. [Epidemiology and pathogenesis of Sjogren's syndrome]. *Nihon Rinsho*. 1995;53(10):2367-70.
29. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjogren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun*. 2012;39(1-2):15-26.
30. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjogren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R51.
31. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978;89(6):888-92.
32. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1151-6.

33. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(4):317-23.
34. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesions: lessons from Sjogren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Lupus.* 2006;15(5):255-61.
35. Le Pottier L, Devauchelle V, Fautrel A, Daridon C, Saraux A, Youinou P, et al. Ectopic germinal centers are rare in Sjogren's syndrome salivary glands and do not exclude autoreactive B cells. *J Immunol.* 2009;182(6):3540-7.
36. Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):205-17.
37. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family expression in blood monocytes and T cells from patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2008;67(2):185-92.
38. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon alpha in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:948364.
39. Farkas A, Tonel G, Nestle FO. Interferon-alpha and viral triggers promote functional maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):921-9.
40. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2009;158(2):155-63.
41. Bende RJ, van Maldegem F, van Noesel CJ. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica.* 2009;94(8):1109-23.
42. Routsias JG, Tzioufas AG. Autoimmune response and target autoantigens in Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(11):1026-36.
43. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(6):989-1010.
44. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med.* 1991;173(2):487-9.

45. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):4-8.
46. Hillen MR, Ververs FA, Kruize AA, Van Roon JA. Dendritic cells, T-cells and epithelial cells: a crucial interplay in immunopathology of primary Sjogren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(4):521-31.
47. Pontarini E, Verstappen GM, Grigoriadou S, Kroese FGM, Bootsma H, Bombardieri M. Blocking T cell co-stimulation in primary Sjogren's syndrome: rationale, clinical efficacy and modulation of peripheral and salivary gland biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 126(4):222-7.
48. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11):1354-67.
49. Ben-Chetrit E. The molecular basis of the SSA/Ro antigens and the clinical significance of their autoantibodies. *Br J Rheumatol.* 1993;32(5):396-402.
50. Provost TT. Anti-Ro(SSA) and anti-La(SSB) antibodies in lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Keio J Med.* 1991;40(2):72-7.
51. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):632-7.
52. Elkon KB, Gharavi AE, Hughes GR, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in the sicca syndrome (primary Sjogren's syndrome). *Ann Rheum Dis.* 1984;43(2):243-5.
53. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(3):245-53.
54. Reichlin M, Reichlin MW. Autoantibodies to the Ro/SS-A particle react preferentially with the human antigen. *J Autoimmun.* 1989;2(4):359-65.
55. Chen Y-L, Hu C-J, Peng L-Y, Wang C-H, Zhao Y, Zhang W, et al. Current state of technologies and recognition of anti-SSA/Ro antibodies in China: A multi-center study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2021;35(12):e24045.

56. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12 Suppl 11:S9-11.
57. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;35(3):219-24.
58. Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, Wenting-van Wijk M, de Jager W, Bijlsma JW, et al. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome correlates with increased inflammation. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):969-77.
59. Gong YZ, Nititham J, Taylor K, Miceli-Richard C, Sordet C, Wachsmann D, et al. Differentiation of follicular helper T cells by salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2014;51:57-66.
60. Youinou P, Saraux A, Pers JO. B-lymphocytes govern the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(10):2071-7.
61. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):544-56.
62. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, Caterbi S, Bartoloni E, Mirabelli G, et al. T Regulatory and T Helper 17 Cells in Primary Sjogren's Syndrome: Facts and Perspectives. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:243723.
63. Tzioufas AG, Tsonis J, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine dysfunction in Sjogren's syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(1):37-45.
64. Fox RI, Stern M. Sjogren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2002;116:3-13.
65. Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Gourzi VC, Konsta OD, Baltatzis GE, Tzioufas AG. Toll-like receptor 3 stimulation promotes Ro52/TRIM21 synthesis and nuclear redistribution in salivary gland epithelial cells, partially via type I interferon pathway. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(3):548-60.
66. Hall JC, Casciola-Rosen L, Berger AE, Kapsogeorgou EK, Cheadle C, Tzioufas AG, et al. Precise probes of type II interferon activity define the origin of

interferon signatures in target tissues in rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(43):17609-14.

67. Lucchesi D, Pitzalis C, Bombardieri M. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjogren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(4):445-55.

68. Wen S, Shimizu N, Yoshiyama H, Mizugaki Y, Shinozaki F, Takada K. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with Sjogren's syndrome: differential EBV expression between epithelial cells and lymphocytes in salivary glands. *Am J Pathol*. 1996;149(5):1511-7.

69. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet*. 1994;344(8930):1116-9.

70. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):734-43.

71. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;34(4):400-7.

72. Sandhya P, Kurien BT, Danda D, Scofield RH. Update on Pathogenesis of Sjogren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):5-22.

73. Coverdale H. Some Unusual Cases of Sjogren's Syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1948;32(9):669-73.

74. Chused TM, Kassan SS, Opelz G, Moutsopoulos HM, Terasaki PI. Sjogren's syndrome association with HLA-Dw3. *N Engl J Med*. 1977;296(16):895-7.

75. Fye KH, Terasaki PI, Michalski JP, Daniels TE, Opelz G, Talal N. Relationship of HLA-Dw3 and HLA-B8 to Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1978;21(3):337-42.

76. Moutsopoulos HM, Chused TM, Johnson AH, Khudsen B, Mann DL. B lymphocyte antigens in sicca syndrome. *Science*. 1978;199(4336):1441-2.

77. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*. 2009;301(1):74-81.
78. Musunuru K, Hickey KT, Al-Khatib SM, Delles C, Fornage M, Fox CS, et al. Basic concepts and potential applications of genetics and genomics for cardiovascular and stroke clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(1):216-42.
79. Corella D, Ordovas JM. Conceptos básicos en biología molecular relacionados con la genética y la epigenética. *Revista Española de Cardiología*. 2017;70(9):744-53.
80. Altorok N, Coit P, Hughes T, Koelsch KA, Stone DU, Rasmussen A, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):731-9.
81. Miceli-Richard C, Wang-Renault SF, Boudaoud S, Busato F, Lallemand C, Bethune K, et al. Overlap between differentially methylated DNA regions in blood B lymphocytes and genetic at-risk loci in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):933-40.
82. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. *Nat Genet*. 2013;45(11):1284-92.
83. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjogren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet*. 2013;45(11):1361-5.
84. NCBI. GTF2I general transcription factor Ili [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 2969. 2021 [01/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2969>.
85. GenomeDataViewer. GTF2I: Chr7 Homo sapiens (human). [01/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=2969>.
86. AlphaFold. General transcription factor II-I. 2021 [01/10/2021]. Available from: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P78347>.

87. Sacristan C, Schattgen SA, Berg LJ, Bunnell SC, Roy AL, Rosenstein Y. Characterization of a novel interaction between transcription factor TFII-I and the inducible tyrosine kinase in T cells. *Eur J Immunol.* 2009;39(9):2584-95.
88. Yang W, Desiderio S. BAP-135, a target for Bruton's tyrosine kinase in response to B cell receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(2):604-9.
89. Ren X, Siegel R, Kim U, Roeder RG. Direct interactions of OCA-B and TFII-I regulate immunoglobulin heavy-chain gene transcription by facilitating enhancer-promoter communication. *Mol Cell.* 2011;42(3):342-55.
90. Song IW, Chen HC, Lin YF, Yang JH, Chang CC, Chou CT, et al. Identification of susceptibility gene associated with female primary Sjogren's syndrome in Han Chinese by genome-wide association study. *Hum Genet.* 2016;135(11):1287-94.
91. Zheng J, Huang R, Huang Q, Deng F, Chen Y, Yin J, et al. The GTF2I rs117026326 polymorphism is associated with anti-SSA-positive primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):562-4.
92. NCBI. STAT4 signal transducer and activator of transcription 4 [Homo sapiens (human)]. ID del gen: 6775. 2021 [02/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6775>.
93. GenomeDataViewer. STAT4: Chr2 Homo sapiens (human). [02/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=6775>.
94. AlphaFold. Signal transducer and activator of transcription 4. 2021 [02/10/2021]. Available from: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q14765>.
95. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, Kanno Y, Muul L, O'Shea JJ. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev.* 2004;202:139-56.
96. Skapenko A, Leipe J, Lipsky PE, Schulze-Koops H. The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7 Suppl 2:S4-14.
97. Gestermann N, Mekinian A, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, et al. STAT4 is a confirmed genetic risk factor for Sjogren's syndrome and could be involved in type 1 interferon pathway signaling. *Genes Immun.* 2010;11(5):432-8.

98. Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK, Kogopoulou O, et al. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2002;128(3):562-8.
99. Palomino-Morales RJ, Diaz-Gallo LM, Witte T, Anaya JM, Martin J. Influence of STAT4 polymorphism in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2010;37(5):1016-9.
100. Perrier S, Serre AF, Dubost JJ, Beaujon G, Plazonnet MP, Albuissou E, et al. Increased serum levels of interleukin 10 in Sjogren's syndrome; correlation with increased IgG1. *J Rheumatol.* 2000;27(4):935-9.
101. NCBI. TNFSF13B TNF superfamily member 13b [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 10673. 2021 [02/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10673>.
102. GenomeDataViewer. TNFSF13B: Chr13 Homo sapiens (human). [02/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=10673>.
103. D. Sehnal SB, M. Deshpande, R. Svobodová, K. Berka, V. Bazgier, S. Velankar, S.K. Burley, J. Koča, A.S. Rose. Crystal structure of the BAFF-BAFF-R complex. 2021 [02/10/2021]. Available from: <https://www.rcsb.org/3d-view/4V46/1>.
104. Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R51.
105. Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tzioufas AG, et al. B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2014;51:89-98.
106. Gottenberg JE, Sellam J, Ittah M, Lavie F, Proust A, Zouali H, et al. No evidence for an association between the -871 T/C promoter polymorphism in the B-cell-activating factor gene and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R30.

107. Diez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, De Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2010;11(2):70-6.
108. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, Jousse S, Saraux A, Jamin C, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:34-9.
109. Nossent JC, Lester S, Zahra D, Mackay CR, Rischmueller M. Polymorphism in the 5' regulatory region of the B-lymphocyte activating factor gene is associated with the Ro/La autoantibody response and serum BAFF levels in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1311-6.
110. Mingueneau M, Boudaoud S, Haskett S, Reynolds TL, Nocturne G, Norton E, et al. Cytometry by time-of-flight immunophenotyping identifies a blood Sjogren's signature correlating with disease activity and glandular inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1809-21 e12.
111. Tasaki S, Suzuki K, Nishikawa A, Kassai Y, Takiguchi M, Kurisu R, et al. Multiomic disease signatures converge to cytotoxic CD8 T cells in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1458-66.
112. NCBI. FAS Fas cell surface death receptor [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 355. 2021 [02/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/355>.
113. GenomeDataViewer. FAS: Chr10 Homo sapiens (human). [02/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=355>.
114. AlphaFold. Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6. 2021 [02/10/2021]. Available from: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P25445>.
115. Trevino-Talavera BA, Palafox-Sanchez CA, Munoz-Valle JF, Orozco-Barocio G, Navarro-Hernandez RE, Vazquez-Del Mercado M, et al. FAS -670A>G promoter polymorphism is associated with soluble Fas levels in primary Sjogren's syndrome. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4831-8.
116. Kanemitsu S, Ihara K, Saifddin A, Otsuka T, Takeuchi T, Nagayama J, et al. A functional polymorphism in fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1183-8.

117. Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science*. 1994;263(5154):1759-62.
118. Bolstad AI, Wargelius A, Nakken B, Haga HJ, Jonsson R. Fas and Fas ligand gene polymorphisms in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2397-405.
119. Manganelli P, Quaini F, Andreoli AM, Lagrasta C, Pilato FP, Zuccarelli A, et al. Quantitative analysis of apoptosis and bcl-2 in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1552-7.
120. NCBI. IL10 interleukin 10 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 3586. 2021 [03/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3586>.
121. GenomeDataViewer. IL10: Chr1 Homo sapiens (human). [03/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=3586>.
122. Hedrich CM, Bream JH. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunol Res*. 2010;47(1-3):185-206.
123. Prochorec-Sobieszek M, Wagner T, Loukas M, Chwalinska-Sadowska H, Olesinska M. Histopathological and immunohistochemical analysis of lymphoid follicles in labial salivary glands in primary and secondary Sjogren's syndrome. *Med Sci Monit*. 2004;10(4):BR115-21.
124. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*. 1991;174(5):1209-20.
125. Benjamin D, Knobloch TJ, Dayton MA. Human B-cell interleukin-10: B-cell lines derived from patients with acquired immunodeficiency syndrome and Burkitt's lymphoma constitutively secrete large quantities of interleukin-10. *Blood*. 1992;80(5):1289-98.
126. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
127. AlphaFold. Interleukin-10. 2021 [03/10/2021]. Available from: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P22301>.

128. Brookes SM, Cohen SB, Price EJ, Webb LM, Feldmann M, Maini RN, et al. T cell clones from a Sjogren's syndrome salivary gland biopsy produce high levels of IL-10. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(2):268-72.
129. Fox RI. Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6(5):501-8.
130. La Cava A, Sarvetnick N. The role of cytokines in autoimmunity. *Curr Dir Autoimmun*. 1999;1:56-71.
131. Eskdale J, Gallagher G. A polymorphic dinucleotide repeat in the human IL-10 promoter. *Immunogenetics*. 1995;42(5):444-5.
132. Suarez A, Castro P, Alonso R, Mozo L, Gutierrez C. Interindividual variations in constitutive interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms. *Transplantation*. 2003;75(5):711-7.
133. Saito I, Haruta K, Shimuta M, Inoue H, Sakurai H, Yamada K, et al. Fas ligand-mediated exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in mice transgenic for IL-10. *J Immunol*. 1999;162(5):2488-94.
134. NCBI. CTLA4 cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 1493. 2021 [03/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1493>.
135. GenomeDataViewer. CTLA4: Chr2 Homo sapiens (human). [03/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=1493>.
136. AlphaFold. Cytotoxic T-lymphocyte protein 4. 2021 [03/10/2021]. Available from: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/P16410>.
137. Valk E, Rudd CE, Schneider H. CTLA-4 trafficking and surface expression. *Trends Immunol*. 2008;29(6):272-9.
138. Walker LS, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol*. 2015;36(2):63-70.
139. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity*. 2016;44(5):955-72.
140. Parks CG, Cooper GS, Hudson LL, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, et al. Association of Epstein-Barr virus with systemic lupus erythematosus: effect

modification by race, age, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 genotype. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1148-59.

141. Gottenberg JE, Loiseau P, Azarian M, Chen C, Cagnard N, Hachulla E, et al. CTLA-4 +49A/G and CT60 gene polymorphisms in primary Sjogren syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):R24.

142. Wang XB, Zhao X, Giscombe R, Lefvert AK. A CTLA-4 gene polymorphism at position -318 in the promoter region affects the expression of protein. *Genes Immun.* 2002;3(4):233-4.

143. Balbi G, Ferrera F, Rizzi M, Piccioli P, Morabito A, Cardamone L, et al. Association of -318 C/T and +49 A/G cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms with a clinical subset of Italian patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(1):40-7.

144. Kouki T, Sawai Y, Gardine CA, Fisfalen ME, Alegre ML, DeGroot LJ. CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease. *J Immunol.* 2000;165(11):6606-11.

145. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003;423(6939):506-11.

146. Downie-Doyle S, Bayat N, Rischmueller M, Lester S. Influence of CTLA4 haplotypes on susceptibility and some extraglandular manifestations in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2434-40.

147. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med.* 2005;11(1):85-9.

148. NCBI. PTPN22 protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 [Homo sapiens (human)]. Gene ID: 26191. 2021 [04/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/26191>.

149. GenomeDataViewer. PTPN22: Chr1 Homo sapiens (human). [04/10/2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/gene/?id=26191>.

150. AlphaFold. Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22. 2021 [04/10/2021]. Available from: <https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q9Y2R2>.
151. Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Etzel C, et al. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):906-16.
152. Cohen S, Dadi H, Shaoul E, Sharfe N, Roifman CM. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase, Lyp. *Blood.* 1999;93(6):2013-24.
153. Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB, Ortmann WA, Selby SA, Malmgren ML, et al. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14875-9.
154. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:83-119.
155. Hill RJ, Zozulya S, Lu YL, Ward K, Gishizky M, Jallal B. The lymphoid protein tyrosine phosphatase Lyp interacts with the adaptor molecule Grb2 and functions as a negative regulator of T-cell activation. *Exp Hematol.* 2002;30(3):237-44.
156. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004;36(4):337-8.
157. Wang Y, Shaked I, Stanford SM, Zhou W, Curtsinger JM, Mikulski Z, et al. The autoimmunity-associated gene PTPN22 potentiates toll-like receptor-driven, type 1 interferon-dependent immunity. *Immunity.* 2013;39(1):111-22.
158. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:19-21.
159. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-8.

160. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87.
161. Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun*. 2012;39(1-2):9-14.
162. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29(5):577-85.
163. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(8):456-71.
164. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):531-51.
165. O'Connell AC, Pearson SK, Bowen WH. Pilocarpine alters caries development in partially-desalivated rats. *J Dent Res*. 1994;73(3):637-43.
166. Leach SA, Connell R. Reversal of fissure caries in the albino rat by stimulating salivary flow with pilocarpine. *Caries Res*. 1990;24(2):127-9.
167. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocul Surf*. 2015;13(2):118-32.
168. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(3):249-58.
169. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):233-42.
170. Fasano S, Isenberg DA. Present and novel biologic drugs in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):167-74.

171. Chowdhury F, Tappuni A, Bombardieri M. Biological Therapy in Primary Sjogren's Syndrome: Effect on Salivary Gland Function and Inflammation. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:707104.
172. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9-16.
173. Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, Nadler LM, Schlossman SF. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol*. 1985;135(2):973-9.
174. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*. 1998;92(6):1927-32.
175. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(6):2188-95.
176. Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, et al. Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 1999;10(6):655-61.
177. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825-33.
178. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-81.

179. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii2-34.
180. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjogren's syndrome: potential therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):945-8.
181. Retamozo S, Flores-Chavez A, Consuegra-Fernandez M, Lozano F, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. Cytokines as therapeutic targets in primary Sjogren syndrome. *Pharmacol Ther.* 2018;184:81-97.
182. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, van Daele PL, Dalm VA, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):728-35.
183. Hall JC, Baer AN, Shah AA, Criswell LA, Shiboski CH, Rosen A, et al. Molecular Subsetting of Interferon Pathways in Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2437-46.
184. Liew SH, Nichols KK, Klamerus KJ, Li JZ, Zhang M, Foulks GN. Tofacitinib (CP-690,550), a Janus kinase inhibitor for dry eye disease: results from a phase 1/2 trial. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1328-35.
185. Lee J, Lee J, Kwok SK, Baek S, Jang SG, Hong SM, et al. JAK-1 Inhibition Suppresses Interferon-Induced BAFF Production in Human Salivary Gland: Potential Therapeutic Strategy for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(12):2057-66.
186. Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1009-19.
187. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R109.

188. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31.
189. Gong Q, Ou Q, Ye S, Lee WP, Cornelius J, Diehl L, et al. Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. *J Immunol*. 2005;174(2):817-26.
190. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-97.
191. Justet A, Ottaviani S, Dieude P, Taille C. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjogren's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
192. Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, Sakurai K, Shibuya M, Kubo K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjogren syndrome successfully treated with tocilizumab: A case report. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):294-6.
193. Chen X, Aqrabi LA, Utheim TP, Tashbayev B, Utheim OA, Reppe S, et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjogren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci Rep*. 2019;9(1):7319.
194. Fox PC, Brennan M, Di Sun P. Cytokine expression in human labial minor salivary gland epithelial cells in health and disease. *Arch Oral Biol*. 1999;44 Suppl 1:S49-52.
195. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):357-68.
196. Petticrew MR, H. *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide*.: Wiley Online Library; 2006.
197. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urología Colombiana*. 2015;24(1):28-34.

198. Higgins J GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011 [Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>].
199. Dissemination CJYUoYNCfR, Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare. 2009.
200. Ferreira Gonzalez I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688-96.
201. Beltrán G ÓA. Revisiones sistemáticas de la literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2005;20(1):60-9.
202. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268(2):240-8.
203. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;703:125-33; discussion 33-4.
204. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):264-9.
205. Bhandari M, Morrow F, Kulkarni AV, Tornetta P, 3rd. Meta-analyses in orthopaedic surgery. A systematic review of their methodologies. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(1):15-24.
206. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):57-9.
207. Sutton AJ, Higgins JPT. Recent developments in meta-analysis. *Statistics in Medicine*. 2008;27(5):625-50.
208. Loke YK, Price D, Herxheimer A, Cochrane Adverse Effects Methods G. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:32.
209. Escrig Sos VJ, Lluca Abella JA, Granel Villach L, Bellver Oliver M. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2021;34(1):44-51.

210. Dixon E, Hameed M, Sutherland F, Cook DJ, Doig C. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg.* 2005;241(3):450-9.
211. A R-M. Revisiónes sistemáticas y meta-análisis de la literatura. In: Panamericana E, editor. *Epidemiología clínica*. Bogotá: Lozano J, Cuervo L; 2005. p. 339-61.
212. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629.
213. Begg CB, Mazumdar M. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics.* 1994;50(4):1088-101.
214. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160.
215. PROSPERO. International prospective register of systematic reviews [21/09/2021]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021248133.
216. NIH. National Center for Biotechnology Information [21/09/2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
217. ELSEVIER. SCOPUS [21/09/2021]. Available from: https://www-elsevier-com.pbidi.unam.mx:2443/solutions/scopus?dgcid=RN_AGCM_Sourced_300005030.
218. Clarivate. Web of Science [21/09/2021]. Available from: <https://clarivate-com.pbidi.unam.mx:2443/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/>.
219. G. Wells BS, D. O'Connell, J. Robertson,, J. Peterson VW, M. Losos, P. Tugwell. The Ottawa Hospital: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [21/09/2021]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
220. STATA. Why STATA? [09/10/2021]. Available from: <https://www.stata.com/why-use-stata/>.
221. Origuchi T, Kawasaki E, Ide A, Kamachi M, Tanaka F, Ida H, et al. Correlation between interleukin 10 gene promoter region polymorphisms and

clinical manifestations in Japanese patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1117-8.

222. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun JG, Wang C, et al. Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun.* 2009;10(1):68-76.

223. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Appel S, Eriksson P, Vasaitis L, et al. Association of EBF1, FAM167A(C8orf13)-BLK and TNFSF4 gene variants with primary Sjogren's syndrome. *GENES AND IMMUNITY.* 2011;12(2):100-9.

224. Colafrancesco S, Ciccacci C, Priori R, Latini A, Picarelli G, Arienzo F, et al. STAT4, TRAF3IP2, IL10, and HCP5 Polymorphisms in Sjogren's Syndrome: Association with Disease Susceptibility and Clinical Aspects. *J Immunol Res.* 2019;2019:7682827.

225. Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Aldea AI, Cervera R, Ingelmo M, et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(9):1025-30.

226. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):176-9.

227. Lopez-Villalobos EF, Carrillo-Ballesteros FJ, Munoz-Valle JF, Palafox-Sanchez CA, Valle Y, Orozco-Barocio G, et al. Association of CD28 and CTLA4 haplotypes with susceptibility to primary Sjogren's syndrome in Mexican population. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(1):e22620.

228. Mullighan CG, Heatley S, Lester S, Rischmueller M, Gordon TP, Bardy PG. Fas gene promoter polymorphisms in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):98-101.

229. Vazquez-Villamar M, Palafox-Sanchez CA, Munoz-Valle JF, Valle Y, Orozco-Barocio G, Hernandez-Bello J, et al. Analysis of IL10 haplotypes in primary Sjogren's syndrome patients from Western Mexico: Relationship with mRNA

expression, IL-10 soluble levels, and autoantibodies. *Hum Immunol.* 2015;76(7):473-9.

230. Zhao J, Ma J, Deng Y, Kelly JA, Kim K, Bang SY, et al. A missense variant in NCF1 is associated with susceptibility to multiple autoimmune diseases. *Nat Genet.* 2017;49(3):433-7.

231. Vlachogiannis NI, Nezos A, Tzioufas AG, Koutsilieris M, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Increased frequency of the PTPN22W* variant in primary Sjogren's Syndrome: Association with low type I IFN scores. *Clin Immunol.* 2016;173:157-60.

232. Gomez LM, Anaya JM, Gonzalez CI, Pineda-Tamayo R, Otero W, Arango A, et al. PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2005;6(7):628-31.

233. Ittah M, Gottenberg JE, Proust A, Hachulla E, Puechal X, Loiseau P, et al. No evidence for association between 1858 C/T single-nucleotide polymorphism of PTPN22 gene and primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun.* 2005;6(5):457-8.

234. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun.* 2008;9(3):267-70.

235. Marka M, Bessenyei B, Zeher M, Semsei I. IL-10 promoter -1082 polymorphism is associated with elevated IL-10 levels in control subjects but does not explain elevated plasma IL-10 observed in Sjogren's syndrome in a Hungarian cohort. *Scand J Immunol.* 2005;62(5):474-80.

236. Mitchell RJ, Fabb SA, Whittingham S. Serum protein polymorphisms in patients with primary Sjogren's syndrome. *Hum Hered.* 1985;35(5):302-5.

237. Petrek M, Cermakova Z, Hutyrova B, Micekova D, Drabek J, Rovensky J, et al. CC chemokine receptor 5 and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(5):701-3.

238. Papiha SS, Pal B, Walker D, Mangion P, Hossain MA. Alpha 1 antitrypsin (PI) phenotypes in two rheumatic diseases: a reappraisal of the association of PI subtypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(1):48-52.

239. Downie-Doyle S, Lester S, Bardy P, Gordon T, Rischmueller M, Pile K. Immunoglobulin kappa light chain gene alleles are not associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun.* 2002;3 Suppl 1:S63-5.
240. Hiraoka M, Saito I, Tsubota K, Sugai S, Miyasaka N. Augmented expression of CD44 splice variants in lymphoproliferative disorder of the lacrimal gland in Sjogren's syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 1997;41(5):312-8.
241. Perrier S, Coussediere C, Dubost JJ, Albuisson E, Sauvezie B. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;87(3):309-13.
242. Li H, Reksten TR, Ice JA, Kelly JA, Adrianto I, Rasmussen A, et al. Identification of a Sjogren's syndrome susceptibility locus at OAS1 that influences isoform switching, protein expression, and responsiveness to type I interferons. *PLoS Genet.* 2017;13(6):e1006820.
243. Barizzone N, Monti S, Mellone S, Godi M, Marchini M, Scorza R, et al. Rare variants in the TREX1 gene and susceptibility to autoimmune diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:471703.
244. Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, Kaufman KM, Taft DH, Kottyan LC, et al. X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases: Increased Prevalence of 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(5):1290-300.
245. Maier-Moore JS, Canas CA, Tobon G, Arango A, Anaya JM, Scofield RH. The CCR5 delta 32 polymorphism (rs333) is not associated with Sjogren's syndrome or Type 1 Diabetes in Colombians. *Clin Immunol.* 2013;148(2):206-8.
246. Harris VM, Sharma R, Cavett J, Kurien BT, Liu K, Koelsch KA, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2016;168:25-9.
247. Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, Comets E, Loiseau P, Puechal X, et al. The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1991-7.

248. Soto-Cardenas MJ, Gandia M, Brito-Zeron P, Arias MT, Armiger N, Bove A, et al. Etiopathogenic role of surfactant protein d in the clinical and immunological expression of primary Sjogren syndrome. *J Rheumatol*. 2015;42(1):111-8.
249. Kabalak G, Dobberstein SB, Matthias T, Reuter S, The YH, Dorner T, et al. Association of immunoglobulin-like transcript 6 deficiency with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2923-5.
250. Markeljevic J, Sarac H, Bozina N, Henigsberg N, Simic M, Cicin Sain L. Serotonin transporter gene polymorphisms: Relation with platelet serotonin level in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Neuroimmunol*. 2015;282:104-9.
251. Lawson CA, Donaldson IJ, Bowman SJ, Shefta J, Morgan AW, Gough A, et al. Analysis of the insertion/deletion related polymorphism within T cell antigen receptor beta variable genes in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):468-70.
252. Willeke P, Gaubitz M, Schotte H, Becker H, Domschke W, Schluter B. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(4):293-9.
253. Morinobu A, Kanagawa S, Koshiba M, Sugai S, Kumagai S. Association of the glutathione S-transferase M1 homozygous null genotype with susceptibility to Sjogren's syndrome in Japanese individuals. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2612-5.
254. Grover S, Tandon S, Misra R, Aggarwal A. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in India. *Indian J Med Res*. 2006;123(6):815-20.
255. Bertolo F, De Vita S, Dolcetti R, Carbone A, Ferraccioli GF, Bartoli E, et al. Lack of Fas and Fas-L mutations in patients with lymphoproliferative disorders associated with Sjogren's syndrome and type II mixed cryoglobulinemia. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY*. 1999;17(3):339-42.
256. Ramos-Casals M, Font J, Brito-Zeron P, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Lozano F. Interleukin-4 receptor alpha polymorphisms in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):374.
257. Aqrabi LA, Ivanchenko M, Bjork A, Sepulveda JIR, Imgenberg-Kreuz J, Kvarnstrom M, et al. Diminished CXCR5 expression in peripheral blood of patients

with Sjogren's syndrome may relate to both genotype and salivary gland homing. CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY. 2018;192(3):259-70.

258. Manavalan SJ, Valiando JR, Reeves WH, Arnett FC, Necker A, Simantov R, et al. Genomic absence of the gene encoding T cell receptor Vbeta7.2 is linked to the presence of autoantibodies in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum. 2004;50(1):187-98.

259. Kacem HH, Kaddour N, Adyel FZ, Bahloul Z, Ayadi H. HLA-DQB1 CAR1/CAR2, TNFa IR2/IR4 and CTLA-4 polymorphisms in Tunisian patients with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. RHEUMATOLOGY. 2001;40(12):1370-4.

260. Pertovaara M, Hurme M, Antonen J, Pasternack A, Pandey JP. Immunoglobulin KM and GM gene polymorphisms modify the clinical presentation of primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol. 2004;31(11):2175-80.

261. Sharma R, Harris VM, Cavett J, Kurien BT, Liu K, Koelsch KA, et al. Rare X Chromosome Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. 2017;69(11):2187-92.

262. Pertovaara M, Lehtimaki T, Rontu R, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. Presence of apolipoprotein E epsilon4 allele predisposes to early onset of primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2004;43(12):1484-7.

263. Xie Q, Xu WD, Pan M, Lan YY, Liu XY, Su LC, et al. Association of IL-35 expression and gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 2021;90:107231.

264. Kanagawa S, Morinobu A, Koshiba M, Kageyama G, Hayashi N, Yoshino S, et al. Association of the TAP2*Bky2 allele with presence of SS-A/Ro and other autoantibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2003;12(4):258-65.

265. Xu WD, Liu XY, Su LC, Huang AF. Association of MASP2 levels and MASP2 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus. J Cell Mol Med. 2020;24(18):10432-43.

266. Hallak JA, Tibrewal S, Mohindra N, Gao XY, Jain S. Single Nucleotide Polymorphisms in the BDNF, VDR, and DNASE 1 Genes in Dry Eye Disease

Patients: A Case-Control Study. INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE. 2015;56(10):5990-6.

267. Wang Y, Chen S, Chen J, Xie X, Gao S, Zhang C, et al. Germline genetic patterns underlying familial rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome highlight T cell-initiated autoimmunity. Ann Rheum Dis. 2020;79(2):268-75.

268. Yen JH, Chen CJ, Tsai WC, Lin CH, Ou TT, Hu CJ, et al. Manganese superoxide dismutase and cytochrome P450 1A1 genes polymorphisms in rheumatoid arthritis in Taiwan. HUMAN IMMUNOLOGY. 2003;64(3):366-73.

269. Musone SL, Taylor KE, Nititham J, Chu C, Poon A, Liao W, et al. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases. Genes Immun. 2011;12(3):176-82.

270. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Moser KL, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS. 2005;76(4):561-71.

271. Safrany E, Pazar B, Csongei V, Jaromi L, Polgar N, Sipeky C, et al. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjogren syndrome in Hungarian population samples. Scand J Immunol. 2009;70(1):68-74.

272. Ben-Eli H, Gomel N, Aframian DJ, Abu-Seir R, Perlman R, Ben-Chetrit E, et al. SNP variations in IL10, TNFalpha and TNFAIP3 genes in patients with dry eye syndrome and Sjogren's syndrome. J Inflamm (Lond). 2019;16:6.

273. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soria N, Nardi N, Vargas A, Munoz S, et al. Mannose-binding lectin-low genotypes are associated with milder systemic and immunological disease expression in primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2009;48(1):65-9.

274. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, McHugh C, Laurie C, Doheny K, et al. Genome-Wide Association Analysis Reveals Genetic Heterogeneity of Sjogren's Syndrome According to Ancestry. Arthritis Rheumatol. 2017;69(6):1294-305.

275. Kourou KD, Pezoulas VC, Georga EI, Exarchos T, Papaloukas C, Voulgarelis M, et al. Predicting Lymphoma Development by Exploiting Genetic Variants and Clinical Findings in a Machine Learning-Based Methodology With Ensemble Classifiers in a Cohort of Sjogren's Syndrome Patients. *IEEE OPEN JOURNAL OF ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY*. 2020;1:49-56.
276. Arvaniti P, Le Dantec C, Charras A, Arleevskaya MA, Hedrich CM, Zachou K, et al. Linking genetic variation with epigenetic profiles in Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*. 2020;210:108314.
277. Lester S, Downie-Doyle S, Rischmueller M. CTLA4 polymorphism and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):401; author reply 2.
278. Reksten TR, Johnsen SJ, Jonsson MV, Omdal R, Brun JG, Theander E, et al. Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1253-8.
279. Linden M, Ramirez Sepulveda JI, James T, Thorlacius GE, Brauner S, Gomez-Cabrero D, et al. Sex influences eQTL effects of SLE and Sjogren's syndrome-associated genetic polymorphisms. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):34.
280. Dogan I, Erten S, Sahin A, Isikoglu S, Neselioglu S, Ergin M, et al. Comparison of Oxidant and Antioxidant Parameters in Patients with Sjögren's Syndrome and Healthy Subjects. *Aktuelle Rheumatologie*. 2020;45(6):577-82.
281. Cobb BL, Fei Y, Jonsson R, Bolstad AI, Brun JG, Rischmueller M, et al. Genetic association between methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1731-2.
282. Argyriou E, Nezos A, Roussos P, Venetsanopoulou A, Voulgarelis M, Boki K, et al. Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor A3 (LILRA3): A Novel Marker for Lymphoma Development among Patients with Young Onset Sjogren's Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(4).
283. Shimoyama S, Nakagawa I, Jiang JJ, Matsumoto I, Chiorini JA, Hasegawa Y, et al. Sjogren's syndrome-associated SNPs increase GTF2I expression in salivary gland cells to enhance inflammation development. *Int Immunol*. 2021;33(8):423-34.

284. Fei HM, Kang H, Scharf S, Erlich H, Peebles C, Fox R. Specific HLA-DQA and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to Sjogren's syndrome and autoantibody production. *J Clin Lab Anal.* 1991;5(6):382-91.
285. Fugger L, Morling N, Ryder LP, Jakobsen BK, Andersen V, Oxholm P, et al. Restriction fragment length polymorphism of two HLA-B-associated transcripts genes in five autoimmune diseases. *Hum Immunol.* 1991;30(1):27-31.
286. Carapito R, Gottenberg JE, Kotova I, Untrau M, Michel S, Naegely L, et al. A new MHC-linked susceptibility locus for primary Sjogren's syndrome: MICA. *Hum Mol Genet.* 2017;26(13):2565-76.
287. Lester S, Stokes L, Skarratt KK, Gu BJ, Sivils KL, Lessard CJ, et al. Epistasis with HLA DR3 implicates the P2X7 receptor in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R71.
288. Anaya JM, Mantilla RD, Correa PA. Immunogenetics of primary Sjogren's syndrome in Colombians. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5):735-43.
289. Nakken B, Jonsson R, Brokstad KA, Omholt K, Nerland AH, Haga HJ, et al. Associations of MHC class II alleles in Norwegian primary Sjogren's syndrome patients: implications for development of autoantibodies to the Ro52 autoantigen. *Scand J Immunol.* 2001;54(4):428-33.
290. Charfi A, Mahfoudh N, Kamoun A, Frikha F, Dammak C, Gaddour L, et al. Association of HLA Alleles with Primary Sjogren Syndrome in the South Tunisian Population. *Med Princ Pract.* 2020;29(1):32-8.
291. Kamitaki N, Sekar A, Handsaker RE, de Rivera H, Tooley K, Morris DL, et al. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *NATURE.* 2020;582(7813):577-+.
292. Miyagawa S, Shinohara K, Nakajima M, Kidoguchi K, Fujita T, Fukumoto T, et al. Polymorphisms of HLA class II genes and autoimmune responses to Ro/SS-A-La/SS-B among Japanese subjects. *ARTHRITIS AND RHEUMATISM.* 1998;41(5):927-34.
293. Sasaki M, Nakamura S, Ohyama Y, Shinohara M, Ezaki I, Hara H, et al. Accumulation of common T cell clonotypes in the salivary glands of patients with

human T lymphotropic virus type I-associated and idiopathic Sjogren's syndrome. JOURNAL OF IMMUNOLOGY. 2000;164(5):2823-31.

294. Miranda-Duarte A, Kraus-Weisman A, Granados J, Villa AR. Human leukocyte antigens class II genes are associated with cancer development in the autoimmune rheumatic diseases. REVISTA DE INVESTIGACION CLINICA-CLINICAL AND TRANSLATIONAL INVESTIGATION. 2011;63(3):236-43.

295. Loiseau P, Lepage V, Djelal F, Busson M, Tamouza R, Raffoux C, et al. HLA class I and class II are both associated with the genetic predisposition to primary Sjogren syndrome. HUMAN IMMUNOLOGY. 2001;62(7):725-31.

296. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. COMPARISON OF HLA CLASS-II GENES IN CAUCASOID, CHINESE, AND JAPANESE PATIENTS WITH PRIMARY SJOGRENS-SYNDROME. JOURNAL OF IMMUNOLOGY. 1993;150(8):3615-23.

297. Paradowska-Gorycka A, Jurkowska M, Czuszyńska Z, Felis-Giemza A, Manczak M, Zdrojewski Z, et al. IL-10, IL-12B and IL-17 gene polymorphisms in patients with mixed connective tissue disease. MODERN RHEUMATOLOGY. 2015;25(3):487-9.