

<https://doi.org/10.58450/rcr.v40i2.115>

Eficacia de la Hidroxicloroquina en el tratamiento del Síndrome de Sjögren primario: una revisión sistemática

Efficacy of Hydroxychloroquine in the treatment of primary Sjögren's Syndrome: a systematic review

Isabel Hassi R.¹, Rodrigo Sánchez V.², Alejandro Badilla P.¹

¹Médico Reumatólogo, Servicio de Reumatología, Clínica Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

²Alumno Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: La hidroxicloroquina (HCQ) es comúnmente utilizada en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp), aunque la evidencia que respalda su eficacia es limitada y controvertida. El objetivo de esta revisión sistemática (RS) es evaluar la eficacia de la HCQ en el tratamiento del SSp. **Métodos:** Se revisaron siete bases de datos, incluyendo estudios en los que se empleó HCQ como monoterapia, comparada con placebo u otros tratamientos. Los objetivos fueron evaluar la mejoría de síntomas subjetivos (ojo seco, boca seca, fatiga, dolor articular y muscular), signos objetivos oculares y orales, y compromiso sistémico. También se consideraron marcadores de laboratorio como inmunoglobulinas, velocidad de sedimentación (VHS) y factor reumatoide (FR). **Resultados:** Se incluyeron ocho estudios, tres de ellos ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Los resultados no mostraron mejoría significativa en síntomas sicca ni en compromiso sistémico, salvo un leve beneficio cardiovascular reportado en estudios observacionales. Se observó una reducción en VHS, FR, IgG e IgM. **Conclusiones:** Esta RS no encontró evidencia suficiente que respalde el uso de HCQ en el tratamiento del SSp. Pese a lo anterior, llama la atención su elevado uso en la práctica clínica, destacando la necesidad de más ECAs bien diseñados.

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren,
sicca,
hidroxicloroquina,
plaquenil

ABSTRACT

Introduction: Hydroxychloroquine (HCQ) is commonly used in the treatment of primary Sjögren's syndrome (pSS), although the evidence supporting its efficacy is limited and controversial. The aim of this systematic review (SR) is to evaluate the efficacy of HCQ in the treatment of pSS. **Methods:** Seven databases were reviewed, including studies in which HCQ was used as monotherapy, compared with placebo or other treatments. The objectives were to assess the improvement of subjective symptoms (dry eyes, dry mouth, fatigue, joint and muscle pain), objective ocular and oral signs, and systemic involvement. Laboratory markers such as immunoglobulins, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and rheumatoid factor (RF) were also considered. **Results:** Eight studies were included, three of which were randomized clinical trials (RCTs). The results did not show significant improvement in sicca symptoms or systemic involvement, except for a slight cardiovascular benefit reported in observational studies. A reduction in ESR, RF, IgG, and IgM was observed. **Conclusions:** This SR did not find sufficient evidence to support the use of HCQ in the treatment of pSS. Despite this, its widespread use in clinical practice is notable, highlighting the need for more well-designed RCTs.

Key words:

Sjogren's syndrome,
sicca,
hydroxychloroquine,
plaquenil.

Correspondencia:

Isabel Hassi Román

Av Plaza 2501, Las Condes, Región Metropolitana, Chile.

mihassi@clinicaandes.cl

Introducción

El Síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica autoinmune que produce principalmente infiltración inflamatoria linfocítica de las glándulas exocrinas, especialmente de las lagrimales y salivales, las que finalmente evolucionan a la destrucción y pérdida de su función. Esto contribuye a la sensación de sequedad oral y ocular, síntomas que en conjunto se denominan “Sicca”. El Síndrome de Sjögren secundario corresponde al mismo conjunto de manifestaciones clínicas, pero acompañado de otra enfermedad autoinmune, incluyendo entre otras al Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y Esclerodermia¹.

Además del compromiso glandular, también puede manifestarse en forma extra glandular con síntomas sistémicos en un tercio de los casos², como fatiga, fiebre, pérdida de peso, compromiso articular, cutáneo, pulmonar, cardiovascular, neurológico, nefrológico, urológico y hematológico; existiendo además un mayor riesgo de desarrollo de linfoma, con una frecuencia de 5% durante el curso de la enfermedad³.

La prevalencia reportada del SSp va entre 0,01% a 0,7% de acuerdo a diferentes series clínicas, y la incidencia es de 3 a 11 casos por 100.000 personas/año. Afecta predominantemente a mujeres de entre 30 a 50 años con una relación 9:1 con respecto a los hombres⁴.

La etiología y la patogenia no está bien establecida hasta la fecha, pero se han sugerido factores virales, hormonales, genéticos, ambientales y neurofisiológicos^{5,6}. Se ha visto también una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como IL-7 y IL-17 y la supresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-4^{7,8}.

El manejo del SSp se centra en el control sintomático, la prevención del daño sistémico y la mejoría en la calidad de vida^{9,10}. A modo general, el manejo sintomático para las manifestaciones sicca incluye alternativas como los agonistas muscarínicos, sustitutos de la saliva y lágrimas artificiales. La inmunomodulación e inmunosupresión se reserva para las manifestaciones sistémicas¹¹.

Entre las opciones terapéuticas disponibles, la hidroxiquina (HCQ) destaca por su uso frecuente en la práctica clínica, el que llega en algunas series hasta el 77%¹², especialmente cuando se presentan artralgias y/o mialgias^{13,14}.

La hidroxiquina (HCQ), un compuesto sintético derivado de la quinina se distribuye ampliamente en el organismo y se concentra especialmente en los lisosomas debido a un gradiente de pH, cambiando su medio ácido a uno alcalino. Esto alteraría la fagocitosis de sustancias extracelulares y la autofagia de elementos intracelulares, evitando la acción de las enzimas lisosomales. Además, la inhibición de la función de los lisosomas podría afectar la presentación de autoantígenos en el contexto del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA) clase II. Asimismo, la HCQ se acumularía en los endosomas, cambiando el pH y alterando su función, lo que podría afectar

el procesamiento de los receptores tipo Toll (TLR) y/o la unión de TLR-7 o TLR-9 a sus ligandos a nivel de RNA o DNA, respectivamente. Finalmente, podría interferir con la vía de los genes del interferón, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el Interferón tipo I. Todo lo anterior puede resultar en la inhibición de la producción de citocinas y la modulación de ciertas moléculas co-estimuladoras, lo que convierte a la HCQ en un medicamento útil en el control de enfermedades inmunomediadas¹⁵.

Además de su rol inmuno modulador, se han descrito numerosos efectos beneficiosos de la HCQ, la mayoría de ellos *in vitro*, pero también en modelos animales y en humanos, destacando su función antimicrobiana, antiviral, antitrombótica, antineoplásica, metabólica y cardiovascular¹⁶.

Pese a lo anterior, hay que considerar que la evidencia no respalda en gran medida su uso en el SSp. Los tres estudios randomizados controlados publicados a la fecha sugieren que no existe efecto significativo de la HCQ en el SSp comparado con el placebo¹⁷⁻¹⁹. Las últimas guías EULAR del año 2020, sólo la recomienda para el compromiso articular, cutáneo y prevención del bloqueo cardíaco fetal, como opinión de expertos y extrapolado del beneficio en otras enfermedades²⁰.

A esto se suma que la HCQ no está exenta de reacciones adversas, si no se toman las debidas precauciones de control. Dentro de éstas, destaca la maculopatía.

En un estudio de cohorte retrospectiva, Melles evalúa registros de 2.361 pacientes usuarios de HCQ por al menos 5 años. Utilizando campo visual y tomografía de coherencia óptica (OCT), determina un 7,5% global de maculopatía, aunque esta variaba según la dosis diaria y la duración del tratamiento. En pacientes con una ingesta diaria de entre 4 y 5 mg/kg, la toxicidad retiniana se mantuvo por debajo del 2% durante los primeros 10 años de tratamiento, pero se incrementó a casi el 20% tras 20 años de uso.

Por último, se deben tener en cuenta los costos, los que fluctúan entre los 20.000 a 50.000 pesos chilenos (25 a 50 dólares) mensuales dependiendo la marca.

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia de HCQ en el tratamiento del SSp. Cabe destacar que la seguridad del tratamiento no fue considerada.

El presente trabajo no recibió financiamiento alguno y no presenta conflictos de interés con la industria.

Métodos

Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), estudios cuasi experimentales, de casos y controles y estudios de cohorte prospectiva/retrospectiva, que incluyeran pacientes diagnosticados con SSp según los criterios desde 1986²² hasta ACR/EULAR 2016²³, sin restricción de edad. Se excluyeron aquellos

pacientes utilizando otra terapia inmunosupresora. Se consideraron estudios que evaluaron la hidroxiclороquina como monoterapia con una dosis mínima de 200 mg al día, ya sea comparada con ninguna intervención, placebo u otro inmunosupresor/inmuno-modulador. Se requería un seguimiento de al menos 3 meses para resultados clínicos y de al menos 1 mes para el laboratorio.

Se evaluaron como objetivos primarios la mejoría en síntomas subjetivos (ojo seco, boca seca, fatiga, dolor articular y dolor muscular).

Se consideraron como objetivos secundarios signos objetivos oculares (Test de Schirmer, Ocular Stain Score (OSS) y Break up time test), signos objetivos orales (Medición del flujo de saliva sin estímulo), compromiso cutáneo, compromiso sistémico, riesgo cardiovascular, riesgo de desarrollar linfoma y cambios en los exámenes de laboratorio (VHS, factor reumatoide y cuantificación de inmunoglobulinas).

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. Se incluyeron estudios desde 1986 hasta diciembre de 2023, limitados a

los idiomas inglés y español. Se realizaron búsquedas en 7 bases de datos electrónicas (Medline/Pubmed, EMBASE, Scielo, Web of Science, The Cochrane Library, LILACS y Epistemonikos). Se revisaron manualmente las referencias de los estudios seleccionados, así como otras revisiones sistemáticas pertinentes y trabajos presentados en congresos relevantes de la especialidad. Se utilizaron las palabras clave: “Sjogren`s syndrome”, “Sicca”, “Hydroxychloroquine” y “Plaquenil”. La estrategia de búsqueda se detalla en la Figura 1.

Selección y extracción de datos

Los títulos y resúmenes de los estudios obtenidos en la búsqueda fueron revisados de forma independiente por dos autores (AB, IH). Se obtuvieron artículos completos de aquellos que cumplían los criterios de inclusión definidos según la estrategia PICO, y también aquellos en que existía incertidumbre. Se revisaron de forma independiente los textos completos, y luego ambos autores (AB, IH) decidieron en conjunto si los artículos cumplían con los criterios de inclusión, además de valorar la calidad de la evidencia (Tabla 1) y el riesgo de sesgos de estos

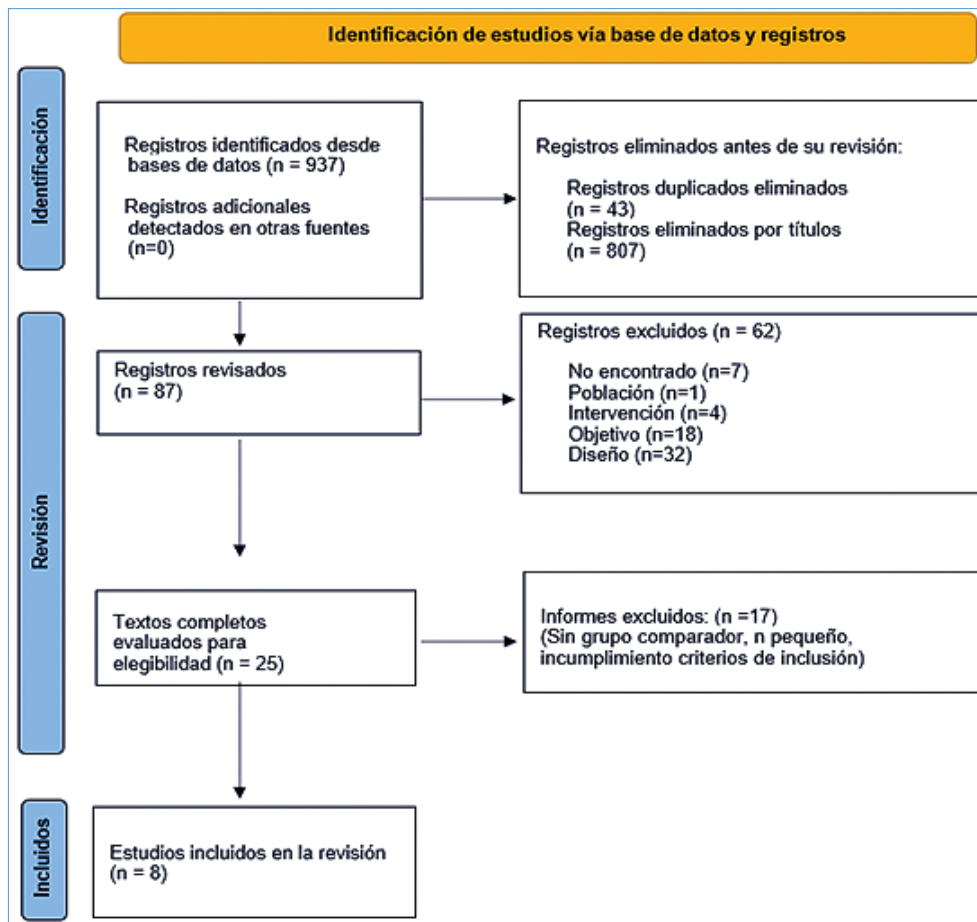


Figura 1. Flujograma de búsqueda.

Tabla 1. Características de los estudios

Autor	Año, país	Diseño de estudio	N, Dosis de HCQ	Seguimiento	Resultado	Nivel de evidencia OCEBM
Kruize et al. ¹⁹	1993 Holanda	ECA (HCQ v/s Placebo) Cross-over	N = 19 400 MG	24 meses	Sin diferencias objetivas ni subjetivas en xerostomía/ xeroftalmia, fatiga, mialgias ni artralgias Disminución significativa IgM / IgG Tendencia a disminuir de la VHS	2
Gottemberg et al. ¹⁷	2014 Francia	ECA (HCQ v/s Placebo)	N = 120 400 MG	12 meses	No hubo cambios significativos en síntomas sicca, dolor, fatiga ni síntomas extra-glandulares. Disminución significativa de VHS	2
Yoon et al. ¹⁸	2016 Corea	ECA (HCQ v/s Placebo)	N = 39 300 MG	16 semanas	Sin diferencias objetivas ni subjetivas en ojo seco. Sin disminución significativa de VHS	2
Fox et al. ¹	1988 USA	Estudio cuasi - experimental	N = 20 200 MG	12 meses	Hubo disminución de IgG e IgA, FR (IgA) y VHS en el grupo HCQ	3
Yavuz et al. ²⁶	2011 Turquía	Cohorte prospectiva (Estudio antes/después)	N = 32 6,5 MG/KG	12 semanas	Hubo deterioro significativo tras suspensión de HCQ en TBUT, pigmentos vitales y sensación arenilla; no así en Test de Schirmer	3
Fang et al. ²⁷	2017 Taiwan	Cohorte retrospectiva (Base de datos poblacional)	N = 2.296 Dosis variable	6 años en promedio, mínimo 6 meses	No se encontró mayor riesgo ni protección para neoplasia al usar HCQ	3
Demarchi et al. ¹²	2017 Argentina	Estudio descriptivo de corte transversal	N = 221 Dosis variable	Sin seguimiento	Mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares en grupo que no usa HCQ (fatiga, artritis, púrpura, raynaud e hipergammaglobulinemia)	4
Yang, et al. ²⁸	2020 Taiwan	Cohorte retrospectiva (Base de dato poblacional)	N = 1.142 Dosis variable	No se comenta	Hubo una diferencia significativa de eventos coronarios en el grupo que usó HCQ con mayor adherencia	3

(Tabla 2, Tabla 3 y Figura 2). Se incluyó a un tercer reumatólogo experimentado en caso de no existir consenso (FF). En el diagrama de flujo se resume el proceso.

Evaluación de calidad de la evidencia y riesgo de sesgos

El nivel de evidencia de cada estudio se categorizó según los Niveles de Evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (OCEBM, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>) (Tabla 1).

Respecto al riesgo de sesgos, este se evaluó con la herramienta Cochrane para estudios randomizados²⁴, y ROBINS-I para los no randomizados²⁵.

Resultados

Selección de los estudios

Se revisaron 937 registros de estudios potencialmente rele-

vantes para la revisión sistemática. De estos, 87 estudios fueron seleccionados inicialmente basándose en los títulos y resúmenes, de los cuales se excluyeron 7 estudios por no estar disponibles y 55 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente, se revisaron los textos completos de los 25 estudios restantes, de los cuales se seleccionaron finalmente 8 para el análisis y la posterior elaboración de los resultados.

Del total de estudios seleccionados, solo tres eran ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El número de participantes fluctuó de 19 a 2.296, mientras que la duración del seguimiento varió entre 12 semanas a 6 años. La dosis de hidroxiquina osciló entre 200 y 400 mg/día, y solo un estudio ajustó la dosis según el peso corporal. El nivel de evidencia de los estudios de acuerdo con OCEBM fluctuó entre 2 y 4. El detalle de las características de los estudios seleccionados se presenta en la Tabla 1.

Efecto de las intervenciones

Respecto a ojo seco, en forma consistente tanto los estudios observacionales como los ECAs no demostraron mejoría sub-

Tabla 2. Evaluación riesgo de sesgo en estudios randomizados

Autor	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de resultados	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Yoon, et al	?	+	+	?	-	?	-
Gottemberg, et al	+	+	?	+	+	?	?
Kruize, et al	+	?	?	?	+	?	?

+ bajo riesgo de sesgo
 - alto riesgo de sesgo
 ? riesgo de sesgo poco claro

(Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo Manual Cochrane Versión 5.1.0)

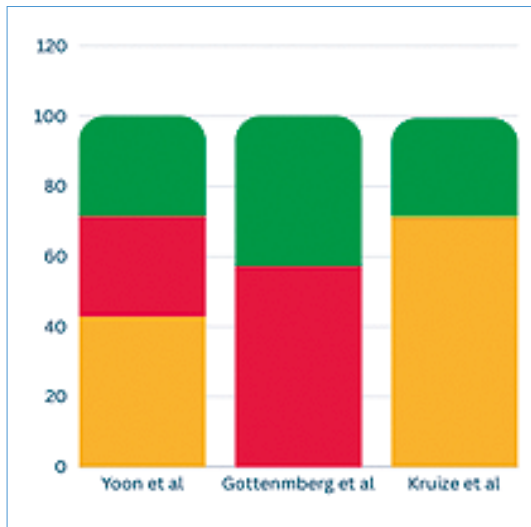


Figura 2. Gráfico sobre evaluación del riesgo de sesgo en estudios randomizados.

Tabla 3. Evaluación riesgo de sesgo en estudios no randomizados (ROBINS-I)

Autor	Sesgo
Yavuz, et al	Riesgo serio
Fang, et al	Riesgo moderado
Yang, et al	Riesgo moderado
Demarchi, et al	Riesgo serio
Fox, et al	Riesgo serio

jetiva ni objetiva con el uso de hidroxiclороquina (HCQ). Una excepción es lo reportado por Yavuz et al²⁶, quien suspende la HCQ a 32 pacientes que la tomaban en forma estable y al cabo de doce semanas evalúa resultados. Se demuestra un deterioro sig-

nificativo en la sensación de ojo seco, pigmentos vitales y TBUT (tear break up time test), pero no así en el Test de Schirmer. Dado el diseño, el reducido número de pacientes y el promedio de dosis de HCQ utilizado sobre el rango recomendado en la actualidad, sus conclusiones deben ser tomadas con precaución.

Al explorar la xerostomía, ninguno de los estudios seleccionados demostró alguna utilidad subjetiva ni objetiva con el uso de la HCQ.

Respecto a la fatiga, los ensayos clínicos de Kruize et al¹⁹, como Gottemberg et al¹⁷, no demostraron beneficios. Si bien Demarchi et al¹², si demostró mejoría, fue un estudio descriptivo de corte transversal con las limitaciones que esto conlleva. En cuanto al dolor, Gottenberg et al., no encontraron beneficio, pero si una tendencia no significativa a la mejoría¹⁷.

En relación con artralgias, artritis y riesgo de síndrome linfoproliferativo no encontramos respaldo sólido en la literatura que favorezcan su uso.

El riesgo de neoplasias se analizó en un estudio a partir de una base datos codificada de afiliados a un sistema de salud en Taiwan. En forma retrospectiva se evaluó a un grupo de 2.296 pacientes y su exposición a HCQ revisando la frecuencia de aparición de neoplasias en un seguimiento a seis años. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos²⁷.

En otro estudio de las mismas características se evaluó el riesgo cardiovascular de acuerdo con la adherencia a HCQ y se constató que el riesgo fue significativamente menor en el grupo que más adhirió al tratamiento²⁸.

Respecto a manifestaciones sistémicas tomadas en forma global, en un estudio descriptivo de corte transversal se evaluaron 221 pacientes con S. Sjögren primario de Argentina; 77% de ellos expuestos a HCQ. El grupo que no recibía HCQ tenía significativamente mayor frecuencia de manifestaciones sistémicas¹². Los resultados deben tomarse con cautela por el diseño de corte transversal que no es capaz de determinar causalidad.

Por otro lado, el ECA de mayor tamaño a la fecha no demostró

beneficios, sin embargo, excluyo aquellos con manifestaciones severas¹⁷.

Desde los estudios de Fox en 1998, se ha demostrado que en pacientes tratados con HCQ hay un descenso significativo de IgG, IgA, IgM Factor reumatoide (FR) y velocidad de sedimentación (VHS)^{1,12,17,18,19}.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios randomizados analizados mediante la herramienta Cochrane resultó en su mayoría alto o poco claro (Tabla y Figura 2)²⁴. Para los estudios no randomizados el riesgo de sesgo fue moderado o serio utilizando la Herramienta Robins-I²⁵.

Discusión

Nuestra revisión sistemática se encuentra en línea con la RS con metaanálisis de Wang et al., en la que no se encontró utilidad de la HCQ en el tratamiento de los síntomas sicca, fatiga ni artralgias, pero sí una tendencia no significativa al alivio del dolor muscular²⁹.

Una RS con metaanálisis más reciente encuentra respuesta favorable de HCQ en sensación de boca seca, disminución de VHS e inmunoglobulinas IgM e IgA³⁰, sin mejoría en síntomas oculares o sistémicos. Cabe comentar que los estudios seleccionados son en su mayoría estudios observacionales, con reducido número de pacientes, y sujeto a múltiples sesgos. En el estudio randomizado de Gottemberg, el de mejor calidad hasta la fecha, no se encontró beneficio en xerostomía¹⁷.

Numerosas publicaciones han documentado una disminución en ciertos parámetros de laboratorio asociados con el uso de HCQ como la VHS las inmunoglobulinas y el FR. Sin embargo, no se ha podido establecer que estos cambios sean clínicamente relevantes^{1,12,17,18,19}.

Un estudio de 256 pacientes con síndrome de SSp, basado en datos obtenidos de una cohorte nacional coreana, realizó un seguimiento seriado de los niveles de inmunoglobulinas durante tres años demostrando que la hipergammaglobulinemia persistente se asocia con daño en las glándulas salivales y en órganos sólidos³¹. Esto sugiere que abordar la hipergammaglobulinemia como un objetivo terapéutico podría tener implicancias clínicas significativas, aunque se necesitan más investigaciones para corroborarlo.

En cuanto a las manifestaciones sistémicas, los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) no han demostrado un beneficio significativo. Esto podría explicarse por el hecho de que, por razones éticas, se han excluido a pacientes con alta carga sistémica para evitar que reciban el placebo¹⁷.

En cuanto a guías clínicas, la indicación de uso de HCQ viene por lo general extrapolada de su beneficio en LES y AR

en lo articular, cutáneo, muscular y bloqueos cardiovitales²⁰. Considerando que no se han publicado nuevos ECAs a la fecha desde el año 2016, la última guía británica publicada el año 2024³² se mantiene en la misma línea, y sugiere hacer una prueba de tratamiento por 6 a 12 meses en pacientes con fatiga severa y síntomas sistémicos.

Una de las limitaciones de nuestra revisión sistemática es la imposibilidad de haber llevado a cabo un metaanálisis. De los ocho estudios seleccionados, solo tres eran ECA, presentando un nivel de evidencia intermedio y una considerable heterogeneidad. Entre las limitaciones destacadas se encuentran el bajo número de pacientes, la variabilidad en las dosis de hidroxiquina utilizadas y un amplio rango en la duración del seguimiento, que abarca desde 12 semanas hasta 6 años.

Conclusión

La HCQ es ampliamente utilizada en el tratamiento del SSp alcanzando un uso del 75% de los casos¹². Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia es contradictoria.

La presente RS está en consonancia con lo reportado en dos revisiones sistemáticas previas, las que incluyeron metaanálisis^{29,30}. Los estudios incluidos en todas las revisiones sistemáticas, con algunas excepciones, presentan un bajo nivel de evidencia, por lo que sus conclusiones deben tomarse con cautela.

El estudio aleatorizado JOQUER¹⁷ es, hasta el momento, el mejor diseñado, con un número adecuado de pacientes, y sus resultados fueron negativos.

Hasta ahora, no existe evidencia sólida que respalde el uso de HCQ en el tratamiento del SSp en ninguna de sus indicaciones. Las recomendaciones descritas en las guías se basan en opiniones de expertos y en la extrapolación de datos provenientes de otras enfermedades similares.

Nuestra investigación contribuye a un uso juicioso de la HCQ, considerando que su empleo no está exento de riesgos. Desde la perspectiva del paciente, también ayuda a no crear falsas expectativas sobre su eficacia y a evitar gastos innecesarios.

Finalmente, creemos que se requieren ECAs con un mayor número de pacientes, con seguimiento a largo plazo, consideración de dosis y niveles plasmáticos de HCQ, y con objetivos más sensibles a los cambios con el tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med.* 1988 Oct 14;85(4A):62-9.
2. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):270-280.

3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(July):1-20.
4. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a french multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res*. 2014;66(3):454-63.
5. Bostrom EA, d'Elia HF, Dahlgren U, Simark-Mattsson C, Hasseus B, Carlsten H, Tarkowski A, Bokarewa M. Salivary resistin reflects local inflammation in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2005-11.
6. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(5):465-70.
7. Roescher N, Tak PP, Illei GG. Cytokines in Sjogren's syndrome: potential therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):945-8.
8. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Bistoni O, Caterbi S, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. Unmasking the pathogenic role of IL-17 axis in primary Sjogren's syndrome: a new era for therapeutic targeting? *Autoimmun Rev*. 2014; 13(12):1167-73.
9. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *Jama*. 2010;304(4):452-60.
10. Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SL, Fidelix TS, Vilela VS, Prado LL, Tanure LA, Liborio-Kimura TN, et al. Recommendations for the treatment of Sjogren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(5):446-57.
11. Maleki-Fischbach, M., Kastisianok, L., Koslow, M. et al. Manifestations and management of Sjögren's disease. *Arthritis Res Ther* 26, 43 (2024).
12. Demarchi J, Papisidero S, Medina MA, Klajn D, Chaparro del Moral R, Rillo O, et al. Primary Sjögren's syndrome: Extra glandular manifestations and hydroxychloroquine therapy. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2455-60.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 2012; 344:e3821.
14. Tzoufias AG, Mavragani CP, Mariette X. In: Bijlsma JWJ, ed. *Sjögren's Syndrome and Lympho-proliferations in Autoimmune Diseases: EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. BMJ Group; 2012:594-615.
15. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66. 1.
16. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(2):145-53.
17. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Saraux A, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(3):249-58.
18. Yoon CH, Lee HJ. Effect of Hydroxychloroquine Treatment on Dry Eyes in Subjects with Primary Sjogren's Syndrome: a Double-Blind Randomized Control Study. *J Korean Med Sci*. 2016;31(7):1127-35.
19. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, Bijlsma JW. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(5):360-4.
20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndromewith topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3-18.
21. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(12):1453-60.
22. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986 May;29(5):577-85.
23. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45.
24. Higgins JPT, Altman DG, Sterne (editors). Chapter 8: assessing risk ob bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1 (updtated 2011)*. www.cochrane-handbook.org
25. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.
26. Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2011;31(8):1045-9.
27. Fang F, Pan J, Li Y, Li L, Liu J, Du J, Tang Q, Ye Y, Pan HF, Ye DQ. Hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(5):726-736.
28. Yang DH, Wang YH, Pan LF, Wei JC. Cardiovascular protection of hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(11):3469.
29. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:186.
30. Wang X, Zhang T, Guo Z, Pu J, Riaz F, Feng R, et al. The efficiency of hydroxychloroquine for the treatment of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:693796.

31. Koh JH, Park Y, Lee J, Park SH, Kwok SK. Hypergammaglobulinaemia predicts glandular and extra-glandular damage in primary Sjögren's syndrome: results from the KISS cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Nov-Dec;39 Suppl 133(6):114-122.
32. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M, Bowman S, Carty S, Ciurtin C, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 24;keae152.