Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

|  |  |
| --- | --- |
| **Pregunta** | En los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con enfermedad injerto contra huésped crónica con afectación fascial/articualr, ¿cuáles son sus características clínicas, las herramientas de evaluación diagnóstica y el tratamiento? |
| **¿De qué tipo es?** | Diagnóstico, prevalencia, descriptiva |
| **PICOT** | Para la selección | Sinónimos o palabras clave para ayudarnos en la búsqueda |
| **Población** | Enfermedad injerto contra receptor crónica | 'chronic graft versus host reaction', 'chronic graft versus host disease', 'c-gvhd', 'cgvhd', 'chronic gvhd', 'chronic graft vs host disease' |
| **Intervención** | Afectación musculoesquelética, fascitis, artropatía, | 'musculoskeletal disease', 'musculoskeletal complaint', 'musculoskeletal diseases', 'musculoskeletal disorder', 'musculoskeletal symptom', 'fasciitis', 'arthropathy', 'acquired joint deformities', 'articular defect', 'articular deformity', 'articular disease', 'articular disorder', 'joint defect', 'joint deformities, acquired', 'joint deformity', 'joint disease', 'joint diseases', 'joint disorder'. |
| **Comparador** |  |  |
| ***Outcome*** | Características clínicasDiagnósticoTratamiento | 'clinical feature', 'clinical aspect', 'clinical features', 'diagnostic procedure', 'diagnosis, measurement and analysis', 'diagnostic method', 'diagnostic procedures', 'diagnostic techniques', 'diagnostic techniques and procedures', 'therapy', 'combination therapy', 'disease therapy', 'disease treatment', 'diseases treatment', 'disorder treatment', 'disorders treatment', 'efficacy, therapeutic', 'illness treatment', 'medical therapy', 'medical treatment', 'multiple therapy', 'polytherapy', 'somatotherapy', 'therapeutic action', 'therapeutic efficacy', 'therapeutic trial', 'therapeutic trials','therapeutics', 'therapy', 'therapy, medical', 'treatment effectiveness', 'treatment efficacy', 'treatment, medical' |
| **Diseño ideal para contestar a la pregunta** | Observacional para clínica (series de casos), cohortes para incidencia, transversal para diagnóstico y prevalencia, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos para tratamiento |

## Anexo 2. Artículos incluidos en la revisión

|  |
| --- |
| **Descripción de los artículos relacionados con fascitis incluidos en la revisión n= 28** |
| **Estudio** | **Participantes** | **Intervención Escalas/scores evaluados** | **Resultados Conclusiones** | **Calidad de la evidencia****Oxford (UK)** |
| **Clínica** |
| **Hidalgo 2022 (24)**Estudio observacional, retrospectivo (2014-2020) | N= 39 | Características clínicas y relacionadas con el trasplante en pacientes con fascitis eosinofílica –like  | Síntomas articulares inespecíficos pueden ser predictores de EICRc tipo fascitis eosinofílica | Baja |
| **Chalopin** **2021(25)**Caso aislado | Varón de 46 años+ 227 días Post-T | Características clínicas | Importancia RM para guiar biopsia | Muy baja |
| **Orteu 2020 (26)**Revisión |  | Características clínicas de EICRc esclerodermiforme | Descripción clínica | Muy baja |
| **Varjú 2020 (27))**Revisión |  | Características clínicas y posibilidades terapéuticas | Descripción clínicaTratamiento | Muy baja |
| **Gandelman****2019 (14)**Estudio observacional prospectivo multicéntrico  | N=182 | Porcentaje de región anatómica involucrada NIH 2005 Skin Scores de 0-3 Puntuaciones de esclerosis y fascia de Hopkins Características clínicas Vienna Skin Score | Distribución anatómica de esclerosis profunda más comunes en extremidades superiores e inferiores, con alto nivel de simetría | Moderada |
| **Ferreli 2017 (28)**Revisión |  | Revisión de manifestaciones cutáneas esclerodermiformes en EICRc | Descripción clínica, histopatológica y de manejo y pronóstico | Muy baja |
| **Khan 2016(29)**Caso aislado | +28 meses Post-T | Miofascitis macrofágica. Biopsia | Tto con corticoides de forma precoz para control clínico y prevención de secuelas | Muy baja |
| **Chu 2014 (30)**Caso aislado | Varón de 51 años3 años Post-T | Características diferenciales con la variante esclerodermiforme del EICRc | Necesidad de biopsia profunda | Muy baja |
| **Inamoto 2013(31)** Estudio observacional retrospectivo | N=977 EICRcReclutamiento mayo 2000-diciembre 2009 | Desarrollo de esclerosis cutánea, fascial o articular | 20% (210) esclerosis, de ellos 70 (33%) solo articular/fascialFactores asociados a esclerosis | Moderada |
| **Ziemer 2013 (32)**Revisión |  | Revisión de características clínicas, manejo y tratamiento | Biopsia profunda (tejido subcutáneo y fascia) |  Muy baja |
| **Abio 2011 (33)**Caso aislado | Mujer 18 años+ 19 meses Post-T | Compromiso articular y fascitis extensa | Diagnóstico con biopsia profunda, RM y elastografíaTTo con corticoides, micofenolato y PUVA | Muy baja |
| **Carpenter 2011 (5)**Descripción de evaluación clínica |  | Manejo integral de EICRcImportancia de historia clínica dirigida, exploración física sistematizada | Mayor eficiencia y confianza en evaluación de pacientes con EICRc | Muy baja |
| **Sauter 2009(34)**Caso aislado | Varón 49 años+991 días Post-T | Compromiso fascial y muscular cervical.RM, biopsia. Tto corticoides | Utilidad de RM. Papel de RT en fibrosis | Muy baja |
| **Oda 2009 (18)**Estudio observacional retrospectivo Serie de casos enero 1994-marzo 2005 | N=8 | IncidenciaFactores de riesgoCaracterísticas clínicas | Diagnóstico y tratamiento precoz, con biopsia y RM para evitar discapacidad | Moderada baja |
| **Jacobsohn 2009 (35)**Ensayo abierto fase II | N=50Evaluación de pentostatina en el tratamiento de EICRc refractaria a corticoides  | Comparación de las respuestas cutáneas utilizando las escalas NIH y Hopkins | 80% de acuerdo en la respuesta general en la evaluación final del tratamiento64% de acuerdo para la fascitis /esclerosis inmóvil | Moderada baja |
| **Patel 2008 (36)**Caso aislado | Varón de 41 años + 671 Post-T | Desarrollo de esclerosis cutánea profunda y fascitis con contracturas articularesTratamiento fotoféresis | Diagnóstico precoz RM | Muy baja |
| **Peñas 2006** (**37)** **2002 (24)**Estudio prospectivo enero 1982-diciembre 2000 | N=17EICRc esclerodermiformeAfectación articular 23% | Descripción clínica e histopatológica | Ondulación de la piel (75%)Ausencia de RaynaudImportancia de biopsia profundaImportancia de tto combinado (corticoides + inmunosupresor) | Moderada baja |
| **Schaffer 2006 (38)**Revisión |  | Descripción clínica e histopatológica | Cambios en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos durante últimos 10 añosEvolución de conceptos EICR aguda y crónica | Muy baja |
| **Minciullo 2006 (39)**Casos aislados | N=2Caso 1 + 21 meses Post-TCaso 2 + 9 meses Post-T | Fascitis eosinofílica | Tto con fotoféresis extracorpórea  | Muy baja |
| **Carroll 2005 (40)**Caso aislado | Varón 19 años+ 15 meses Post-T | Fascitis Calambres musculares progresivos y debilidad | Importancia biopsia profundaNo respuesta a tto | Muy baja |
| **Ustum 2004 (41)**Caso aislado | Varón de 35 años+1 año Post-T | Miositis y fascitis | Importancia de la biopsia | Muy baja |
| **Kim 2003 (17)**Caso aislado | Mujer de 33 años+20 meses Post-T | Endurecimiento cutáneo y artralgiasPosteriormente fascitis proximal miembros superiores e inferiores | Entidad distintiva | Muy baja |
| **Janin 1994 (42)** Estudio observacional retrospectivo (enero 1974- enero 1991)  | N total = 475N=14 EICRc con fascitis  | Características clínicas Biopsia  | Inicio con edema Similitud al síndrome de mialgia eosinofílica  | Moderada baja |
| **Diagnóstico** |
| **Wolff 2021 (43)**Documentos de consenso |  | Objetivos de investigación para formas con alta morbilidad de EICRc, incluida la esclerosis cutánea avanzada y la fascitisEstrategias para el diseño efectivo de ensayos | Herramientas de evaluación objetiva | Moderada baja |
| **Miller 2018 (13)**Estudio observacional |  | ROM cada 6 meses en hombros, codos, muñecas y tobillos | Evaluación inicial precoz, cambios en el tiempo y respuesta al tto | Muy baja |
| **Clark 2009 (44)**Estudio observacional transversal | N total=62N= 15 pacientes RM | Afectación de piel (47%), septos fibrosos subcutáneos (87%), fascia profunda (80%), epimisio (60%) y músculo (20%) | RM complemento útil para evaluación clínica de fibrosis y confirmar anomalías musculares y fasciales antes de limitaciones del ROM | Moderada baja |
| **Shulman 2006 (45)**Documento de consenso |  | Desarrollo de consenso para diagnóstico histopatológico EICRc | Categorías de diagnóstico finalHojas de recogida de historia clínica e histopatología | Moderada baja |
| **Révelon 1999 (46)**Estudio observaconal prospectivo | N= 69 pacientes con inflamación aguda en extremidadesN= 2 EICRcEdema en MMII | RM: afectación fascial | RM sensible para detección cambios en fascia y músculoLocalización de mejor sitio para biopsiaMonitorización de tto | Moderada |

|  |
| --- |
| **Descripción de los artículos relacionados con artropatías incluidos en la revisión** |
| **Estudio** | **Participantes** | **Intervención Escalas/scores evaluados** | **Resultados Conclusiones** | **Calidad de la evidencia****Oxford (UK)** |
| **Clínica** |
| **Shakshouk 2021 (47)**Caso aislado | Varón 55 años+ 5 años Post-TIncapacidad progresiva para extensión completa activa y pasiva de 2º-5º dedos de mano derecha, que empeoraban con la extensión de la muñeca y mejoraban con la flexión  | Neurológico normalRM: fascitis y miositis de flexores profundos y superficialesMejoría tras rituximab, UVB de banda estrecha y fisioterapia | Atrapamiento mecánico de miotendones flexores del antebrazo | Muy baja |
| **Hamilton 2021 (7)**Estudio transversal(mayo–agosto 2020) | N= 137EICRc 5 años previos | Encuesta online sobre discapacidad cognitiva, física y laboral | 47% discapacidad cognitiva, 67% física grave, 63% laboral | Muy baja |
| **Vukić 2016 (48)** Estudio observacional retrospectivo (octubre 2013-octubre 2015) | N=17 EICRc sin afectación fascial/articular N= 12 con EICRc fascial/articular | Comparación de características clínicas, funcionales, parámetros de laboratorio y escalas (ROM; P-ROM, test de la marcha y fuerza de prensión) | 41.3% esclerosis fascial/articularAlta correlación con la afectación cutánea Niveles de C3 elevados | Moderada- baja |
| **Kuzmira 2014 (49)**Estudio transversal | N= 283Valoración de afectación articular aislada en EICRc | NIHP-ROMAfectación articular 60%, al excluir pacientes con esclerosis 15% (leves 74%, moderadas 21%, graves 5%)Tobillos > hombros > muñecas > dedos > codos | Afectación articular aislada: menos discapacidad funcional, debuta antes tras el diagnóstico de EICRc niveles más bajos de marcadores de inflamación. | Moderada - baja |
| **Barnabe 2009 (50)**Casos aislados y revisión | - Varón 24 añosPoliartritis y ANA + 9 meses Post-T- Mujer 21 años1 años Post-T dolor hombros, cadera izquierda y artritis rodilla izquierda e IFP- Varón 49 años+4 años Post-T sinovitis asimétrica de manos, muñeca y 2 dactilitis además de psoriasis | Caso 1 Rx normalesCaso 2 RM con derrame articularCaso 3: aumento de VSG | Resolución de cuadros inflamatorios tras AINES en caso 1, AINES e infiltración en caso 2. Tto IS en caso 3Factores asociados a desarrollo de autoinmunidad | Muy baja |
| **Carpenter 2008 (51)**Revisión | Efectos tardíos de EICRc | - Miopatía y miositis- Calambres- Fascitis- Contracturas articulares | - Elevación de CK, aldolasa, AST, posible presencia de anticuerpos, EMG patológico- Importancia de ejercicios | Muy baja |
| **Diagnóstico** |
| **Agnieszka 2013 (99)**Casos aislados | Varón 53 añosMujer 23 añosEICRc esclerodermiforme con contracturas en MMSS y MMII y dificultad para caminar | - Tto UVA1 - Medida de elasticidad de la piel con Cutometer MPA 480- Grosor y densidad de la piel con ecografía de alta frecuencia (20MHz) antes y después de fototerapia | Aumento de elasticidad de la piel y del ROM, con mejor movilidad | Muy baja |
| **Zsigmond 2009 (100)**Caso aislado | Varón 58 años+1 Post-T polisinovitis en rodillas, tobillos, manos y hombros | - RM parecía osteomielitis- Gammagrafía sugirió EICRc articular, confirmado con microbiología e histopatología- Mejoría clínica con infliximab, confirmándose el diagnóstico | Patrón e importancia de gammagrafía en diagnóstico | Muy baja |
| **Nozzoli 2008 (98)**Caso aislado | Varón 33 años+ 1 años Post-TTenosinovitis dolorosa bilateral en caderas y rodillas | EMG normalTAC sinovitis caderasLíquido sinovial de rodillas no inflamatorioAutoanticuerpos negativosBiopsia: hiperplasia de células sinoviales, aumento de vascularización, sinovitis crónica con activación de fobroblastos | Análisis FISH mostró cariotipo XX derivado del donante en las células que infiltran sinovial, apoyando el diagnóstico de sinovitis relacionada con EICRc | Muy baja |

|  |
| --- |
| **Descripción de los artículos relacionados con tratamiento incluidos en la revisión** |
| **Estudio** | **Participantes** | **Intervención Escalas/scores evaluados** | **Resultados Conclusiones** | **Calidad de la evidencia****Oxford (UK)** |
| **Tratamiento** |
| **Inamoto 2020(52)** Estudio observacional prospectivo multicéntrico y longitudinal.Serie de casos (extensión del estudio de 2014) | -Grupo 1 (n=209): EICRc esclerótica fascial/ articular > 18 años según criterios de evaluación NIH 2005 (2007-2012)-Grupo 2 (n=191): EICRc esclerótica fascial/articular >18 años según criterios de evaluación NIH 2014 (2013-2017) | Evaluación cada 6 meses salvo inicial a los 3 meses en los casos incidentes:Score NIH articulación/fascial (ROM) (rango 0–3)P-ROM ((rango 4–25)PROEGM | Redefinir los criterios de respuesta terapéutica | Moderada |
| **Smith 2017 (53)**Revisión | EICRc fascial similar a fascitis eosinofílica: puede causar edema (1º), fibrosis y contractura articular.  Muñecas, hombros y tobillos, articulaciones distales afectadas 1º de forma simétrica y bilateral.  Puede haber destrucción articular | Medidas ecográficas de elasticidadP-ROM en todos los pacientes | Múltiples enfoques para restaurar ROMIntervención temprana esencialFérulas y estiramientosTerapia ocupacional Terapia descongestiva, Prendas compresivas | Muy baja |
| **Ganta 2015(54)**Casos aislados y revisión de la literatura | 31 casos fascitis eosinofílica:3 series de casos de 2, 8 y 14 y 7 casos aislados | Manifestaciones clínicas Tratamiento | Actualización en opciones terapéuticas(corticoides, inhibidores calcioneurina, imatinib) | Moderada |
| **Inamoto 2014 (12)**Estudio observacional prospectivo, multicéntrico y longitudinal.Serie de casos. | Pacientes >2 años con EICRc:N total= 567N con afectación fascial= 164- Casos incidentes < 3 meses de diagnóstico de EICRc- Casos prevalentes> o igual a 3 meses de diagnóstico de EICRc | Evaluación cada 6 meses salvo inicial a los 3 meses en los casos incidentes: ROM (range 0–3)P-ROM (range 4–25)Subscore de Lee para músculo/articulación (rango 0–16) Escala de síntomas de Lee (rango 0–100) Evaluación global (rango 0–10)Calidad de vida:- FACT-G- SF-36 MCS- SF 36 PCS- HAP-MAS- HAP-AASMedidas de función física:- Test de la marcha en 2 minutos- Fuerza de prensión mano | Validar las escalas del NIH para diagnóstico y respuesta al tratamiento de EICRc fascial/articular Correlación con morbilidad (discapacidad y pérdida de calidad de vida) | Moderada |
| **Osumi 2012(55)**Caso aislado | Varón 16 años | Imatinib en tto de fascitis | Eficaz para prevención y mejoría de la fascitis fibrótica como manifestación de la EICR crónica | Muy baja |
| **Marks 2011 (8)**Documento consenso |  | Terapia de apoyo en manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas | Consenso sobre las opciones de tto basadas en la evidenciaPautas para la práctica clínica diaria | Baja |
| **Sbano 2004 (56)**Caso aislado | Mujer de 54 años + 15 meses Post-T | Fascitis, limitación articular en codosANA + nucleolar Ecografía | Tratamiento eficaz foto~~af~~éresis | Muy baja |
| **Micheletti 2020** (**15)**Estudio prospectivo | N=6Limitación ROM y contracturasMedia 5.5 ttos previos | - 3 ttos/mes en área de 10 × 6 cm en articulación objetivo - fotografías, ROM y ecografía de alta resolución al inicio, 1 semana después de cada sesión de láser y 3 meses después de la sesión final- biopsia por punción, evaluaciones y cuestionarios de salud y discapacidad al inicio y 3 meses después de la sesión final | Evaluación de seguridad, tolerabilidad y eficacia del tto con láser fraccional ablativo CO2 Remodelación del colágeno, con mejora modesta en ROM y la función articular | Muy baja |
| **Punatar 2020 (57)**Serie de casos (marzo 2017-enero 2018) | N=5Leflunomida 20mg/día (inducción 100mg 3 días) | - Seguimiento mínimo 6 meses-NIH y P-ROM al inicio, 1 mes, 3 meses y cada 3 meses | Eficacia de leflunomida, con remisión completa a los 3 meses | Muy baja |
| **Wagenknecht 2020 (58)**Serie de casos(2005-2018) | N=13 | 6-8 ciclos de fotoféresis extracorpórea /14 díasP-ROM | Mejoría en contracturas articulares; rango fisiológicoDisminución de dosis de corticoides | Muy baja |
| **Vijaysekharan 2018 (59)**Caso aislado | Mujer 46 años+133 Post-T+144 Leflunomida  | Dolor, rigidez en hombros y manosRM normalDiagnóstico clínico | Respuesta parcial al mes y completa a los 3 meses del inicio de leflunomida | Muy baja |
| **Smith 2015 (60)**Revisión | Pacientes con contracturas esclerodermatosasMiopatías, miositis  | - ROM- NIH- AVD (índice Barthel)- EMG- Biopsia muscular | Calor superficial Baños de parafina Ultrasonido más Estiramientos IontoforesisTerapia ocupacional para ROM Cirugía probablemente ineficaz   | Muy baja |
| **Bojanić 2013 (61)**Serie de casos | N=7Tto con fotoféresis extracorpórea | Afectación oral y cutáneaLimitación movilidad articular | Mejora o estabilización en cambios de la piel y movilidad articular | Muy baja |
| **Drobyski 2011 (62)**Serie de casos | N=8 (6 EICRa y 2 EICRc)Tto con tocilizumab 8mg/Kg /3-4 sem | Afectación cutánea y articular en 2 pacientes (MMII) | Mejoría movilidad articular y afectación cutáneaDisminución sustancial en inmunosupresores | Muy baja |
| **Choi 2009 (63)**Caso aislado | Varón 25 añosDolor muscular y rigidez poliarticularContracturas en hombro, codo y caderaLimitación ROM | Anquilosis en Rx de codosArtritis en codos en gammagrafía | Mejoría con RHB: masaje correctivo, calor, ultrasonidos, baño de parafina, ejercicio de estiramiento de articulaciones 2 veces al día, hidromasaje, fortalecimiento de las 4 extremidades, entrenamiento de AVD | Muy baja |
| **Kim 2008 (16)**Caso aislado | Varón 23 añosContracturas articulares MMSS Pérdida ROM y capacidad funcional Preservación articular y muscular, afectación de piel y fascia | Cirugía correctiva: múltiples plastias Y-V  | Restauración del movimiento del hombro (abducción pasiva completa)Codo con limitación extensión 10-15 ° | Muy baja |
| **Otros estudios de tratamiento en EICRc eslcerodermiforme con afectación fascial/articular** |
| **Radojcic 2021 (64)**Estudio abierto | N= 6Afectación cutánea y musculoesquelética≥ 2 líneas previas de tto | Inhibición de Hedgehog con vismodegib v.o. /24hEvaluación mensual de respuesta 3 meses y luego cada 2 meses | 83% lograron respuesta parcial a los 3 meses según criterios de respuesta NIH66% disminuyeron >70% dosis de corticoidesNueva posibilidad terapéutica | Muy baja |
| **Molés-Poveda 2021 (65)**Revisión | Intervenciones de RHB en tto multidisciplinario de EICR esclerótica de la piel y la fascia | RHB multicomponente efectiva para mejorar ROM  | Ejercicios de estiramiento seguros y bien toleradosParafinaMasaje | Muy baja |
| **Voltarelli 2021 (66)**Serie de casos | N= 3Células madre mesenquimales (CMM) expandidas in vitro: involucradas en modulación derespuestas inmunitarias in vivo y en la reparación de tejidos | Infusión de 2 x 106 CMMs/Kg de peso en 2 dosis-las CMM se obtuvieron de médula ósea de donantes no compatibles | 100% mostraron una respuesta completa al tto,con recuperación total Mejoría significativa de movilidad1 paciente suspendió inmunosupresores  | Muy baja |
| **Pidala 2020 (67)**Ensayo multicéntrico fase II de un solo brazo | N= 50> 18 añosEICRc definida por consenso NIH Progresión tras ≥ 1 línea de tto sistémico  | Evaluación a los 3 y 6 meses | Eficacia del tto con ixazomib  | Moderada baja |
| **Weiss 2020 (68)**Caso aislado | Varón 28 años+ 6 meses Post-TEICR esclerodermiforme>5 líneas de tto | Interleucina-2 subcutánea en dosis bajas diarias durante 8 semanas | Mejoría gradual de esclerosis cutánea hasta resolución completa al año del ttoReducción progresiva de prednisona hasta suspensión al año de tto Remisión completa durante 6 años de seguimiento | Muy baja |
| **Labadie 2020 (69)**Casos aislados | N=2EICRc esclerodermiforme con contracturas | Tratamiento con láser de CO2 ablativo fraccional (1 paciente además, ungüento de clobetasol bajo oclusión) | Marcada mejoría subjetiva en dolor y movilidad. Mediciones objetivas: paciente 2 ganó 10º de extensión y 2º de flexión, reducción del 10% en área de piel tratada | Muy baja |
| **Méndez-Baca 2020 (70)**Caso aislado | Varón 57 años+ 10 meses Post-T EICRc esclerótica con dolor osteomuscular generalizado | Fototerapia UVA asociada con psoraleno (PUVA) oral + Fisioterapia+ Prednisona y tacrólimusUn año después, nuevo ciclode fototerapia con equipo domiciliario de luz ultravioleta B de banda estrecha | Mejoría significativa en movilidad articular, disminución de lesiones escleróticas a partir de 10ª, con mejoría máxima en 35ª. Un año después, inició nuevo ciclode fototerapia con equipo domiciliario de luzultravioleta B de banda estrecha | Muy baja |
| **Molés–Poveda 2018 (71)**Estudio retrospectivo (2001-2016) | N= 18EICRc esclerodermatosa refractaria a IS N=2 afectación musculoesqueléticaTto con imatinib  | Evaluación médica y respuesta subjetiva de los pacientes a los 1, 3, 6, 9, 12 y 18 meses | 83% respuesta completa, parcial o significativa, 11% no tuvieron cambios y 6% experimentaron enfermedad progresiva | Muy baja |
| **van der Wagen 2018 (72)**Ensayo clínico prospectivo fase II (enero 2012 –noviembre 2015) | N= 24Rituximab 4 sem375mg/m2/semNilotinib 300 mg/12h una semana después de última dosis de RTX | Seguimiento mensual13 meses- NIH de 2005 | Respuesta clínica en el 71% de los pacientes con 8% que alcanzaron RCMayoría de respondedores pudieron reducir su dosis diaria de corticosteroides en > 50% | Moderada- baja |
| **MacDonald 2018 (73)**Revisión | IL-17, LCR-1 y Janus quinasas (JAK) | Nuevas terapias potenciales en EICRc: abatacept, rinolacept, canakinumab, anti IFN-α, carfilzomib, ixazomib, ponesimod… | Nuevas posibilidades terapeúticas en EICRc; menos corticoides | Muy baja |
| **Hurabielle 2017 (74)**Estudio retrospectivo (mayo 2015 - julio 2016) | N=12EICRc esclerodermiforme  | Tto con ruxolitinib | 66% No empeoramiento y mejoría parcial de pielMejora P-ROMDisminución.corticoides | Muy baja |
| **Teske 2016 (75)**Revisión | Revisión de tto con fototerapia en esclerosis cutánea y fascitis eosinofílica | UVA1, UVA de banda ancha, psoraleno más UVA y fototerapia UVB de banda estrecha | Eficacia y perfil favorable de la fototerapia | Muy baja |
| **Delaney 2016 (76)**Estudio experimental | IFN tipo I | Estudio histológico, inmunohistoquímica, ELISA y microarrays | IFN tipo I regulan la inflamación, la vasculopatía y la fibrosis en EICRcEl bloqueo de la señalización de IFN tipo I mejora la fibrosis dérmica | Muy baja |
| **Arai 2016 (77)**Estudio prospectivo aleatorizado cruzado fase II (marzo 2011-junio 2014) | N= 72Imatinib 200mg/día o rituximab 375mg/m2 iv semanal/4 semanas (nuevo ciclo posible en 3 meses) | - Respuesta significativa a los 6 meses (piel o ROM)- PRO- Histopatología- Cambio en los perfiles de células B | Respuesta clínicamente significativa 26-27%Células B activadasdefinen un subgrupo con más probabilidades de responder a rituximab | Moderada- baja |
| **Baird 2015 (78)**Ensayo abierto fase II (diciembre 2008-febrero 2011) | N=14Imatinib en EICRc esclerótica resistente a corticoides | - ROM a los 6 meses- NIH- Tolerabilidad - RM- Puntuación cutánea- PRO- Evaluaciones funcionales - Biomarcadores de actividad  | ROM mejoró en 11/14 pacientes (rango de 3 a 94%)Imatinib mal tolerado a dosis de 400 mg. Niveles séricos más altos de lo esperado a dosis de 200 mg | Moderada-baja |
| **Malik 2014 (79)***Revisión sistemática* y metaanálisis (1984-2012) | 312 estudios18 cumplieron criterios de selecciónN= 595 | - Respuesta completa- Tasas de respuesta general y por órganosNIH | FEC es eficaz en EICRc resistente a corticoides con afectación cutánea y musculoesquelética | Alta |
| **Osmola-Mañkowska 2012 (80)**Revisión | UVA -1 (340-400 nm) | Ventajas UVA1: no es necesario aplicar psoraleno, menor riesgo de reacciones fototóxicas | Tto prometedorMejoría de piel y contracturasSe necesitan más estudios | Muy baja |
| **Lazar 2011 (81)**Caso aislado | Mujer 16 años+9 meses Post-TEICRc esclerodermiforme con contractura de codo derecho, disminución de ROM en tobillos | Imatinib 400mg/día | Mejoría en piel, contracturas articulares y ROM | Muy baja |
| **Beyer 2010 (82)**Revisión | Inhibidores de tirosin cinasa y de la señalización VEGF | ImatinibEstudios preclínicos de nilotinib, dasatinibOtros posibles: emaxinib, vatalanib, sutent y sorafenib | Eficacia de imatinibNuevas posibilidades terapéuticas | Baja |
| **Zhou 2010 (83)**Estudio prospectivo | N= 4≥ 2 ttos previos | Células madre mesenquimalesRodnan modificado y evaluación de ROM | Alivio del dolor, mejoría de la piel y de la movilidad articular | Muy baja |
| **Distler 2010 (84)**Revisión |  | Imatinib, dasatinib, nilotinib | Justificación del tto con inhibidores de tirosin cinasa como terapia antifibrótica |  Baja |
| **Karfan – Dabaja 2009 (85)***Revisión sistemática* | 7 estudios (3 prospectivos, 4 retrospectivos)Rituximab en EICRc refractaria a corticoides | Criterios NIHRespuesta parcial o completaMorbimortalidadAfectación por órganos | Respuesta 100% y 75% en manifestaciones musculoesqueléticasPosibilidad de reducción de corticoides e IS | Moderada |
| **Magro 2009 (86)**Estudio retrospectivo | N= 14Tto con imatinib 400mg diarios | A los 2 meses del inicio y después mensual - Rodnan modificada - ROM | Respuesta en 50%, mejoría Rodnan ≥ 90%Reducción significativa corticoides | Muy baja |
| **Kroft 2008 (87)***Revisión sistemática* (enero 1996-noviembre 2007) | UVA de espectro completo (320-400 nm) y UVA-1 | Evaluar eficacia, efectos biológicos y efectos secundarios de UVA-1 en fascitis eosinofílica y EICRc | UVA y UVA-1 parece eficaz en tto de enfermedades escleróticas de la piel UVA-1 puede prevenir progresión de la enfermedad, incluidas las contracturas | Moderada |
| **Moreno–Romero 2008 (88)**Caso aislado | Varón 18 años+24 meses Post-TEsclerosis y gran restricción de ROM> 4 ttos previos | Imatinib 100mg/díaMonitorización estrecha | No lesiones cutáneas activasMejoría en movilidad | Muy baja |
| **Okamoto 2006 (89)**Casos aislados | N= 3EICRc progresiva tipo extensivoEsclerodermia y contracturas en flexo | Rituximab 375mg/m2 iv semanal 4 semanas + IS previosRodnan modificada en semanas 8 y 16Biopsia cutánea | Mejoría cutánea en todos lo pacientesBiopsia: reducción significativa de fibras de colágeno | Muy baja |
| **Wetzig 2005 (90)**Serie de casos | N= 10UVA 1 en EICRcMediana +200 días Post-T | Evaluación de la piel y ROM | Buena toleranciaReducción/supresión de corticoides en 60%RC 60% y parcial en 30% | Muy baja |
| **Brenner 2005 (91)**Revisión | Fototerapia y fotoquimioterapia | EICRc esclerodermiforme | Mejoría de piel y movilidad articular | Muy baja |
| **Dinçer 2004 (92)**Caso aislado | Varón 29 añosEICRc esclerodermatosa con disminución de ROM | Tto con lámina tópica de gel de silicona durante 6 meses | Mejoría de la piel y del ROM | Muy baja |
| **Pines 2003 (93)**Caso aislado | Varón 22 años+100 días Post-T EICRc grave, extensa con afectación cutánea con contracturas, mucosa, gastrointestinal y hepática | Halofuginona: inhibidor de síntesis de colágeno tipo I Aplicación tópica de halofuginona durante 6 meses en hemicuerpo izquierdo (lado derecho como control) | Mejoría de la piel, el dolor, la disfagia y la movilidad articular en el lado tratadoBiopsia con disminución de colágeno (efecto reversible 3 meses después) | Muy baja |
| **Ständer 2002 (94)**Estudio prospectivo | N= 6EICRc esclerodérmica | UVA 1 (340-400nm) | Mejoría cutánea y de ROM | Muy baja |
| **Voltarelli 2001 (95)**Casos aislados | - Varón 11 años+530 días Post-TLesiones esclerodérmicas y contracturas- Mujer 20 años+1350 días Post-TLesiones cutáneas | Lidocaína 400mg iv 4 pulsos/mes, 2 pulsos en 6 meses en caso 1 y en 12 meses en caso 2; posteriormente 2 pulsos/mes | Mejoría en ROM y piel, disminución de IS en caso 1Mejoría del dolor y las lesiones cutáneas en caso 2 | Muy baja |
| **Grundmann–Kollmann 2000 (96)**Caso aislado | Varón 42 años+12 meses Post-TEsclerosis cutánea y contracturas articulares | Biopsia y valoración ecográfica (20MHz)ROM antes y después del ttoUVA 1 (340-400nm): 4 veces/semana durante 4 semanas, luego 2 veces/semana | Muy buena respuesta cutánea y gran mejoría en ROMEcografía y biopsia con reducción de infiltrado y esclerosis | Muy baja |

##

##  Glosario y código de colores

* AVD: actividades de la vida diaria
* CMM: células madre mesenquimales
* EICR: enfermedad injerto contra receptor
* EICRa: enfermedad injerto contra receptor aguda
* EICRc: enfermedad injerto contra receptor crónica
* FEC: fotoféresis extracorpórea
* IFN: interferón
* IL: interleucina
* Short Physical Performance Battery (SPPB); consta de 3 tests: equilibrio, velocidad de la marcha y levantarse y sentarse en una silla 5 veces.
* IS: inmunosupresores
* i.v.: intravenoso
* NIH: Instituto Nacional de Salud Norteamericano (escala articular/fascial)
* OCT: tomografía de coherencia óptica
* PRO: patient reported outcomes
* P- ROM: photographic range of motion
* PUVA: psoraleno + fototerapia UVA
* RC: remisión completa
* RHB: rehabilitación
* RM: resonancia magnética
* ROM: range of motion
* RTX: rituximab
* TAC: tomografía axial computerizada
* Tto: tratamiento
* UVA: ultravioleta A
* v.o.: vía oral
* VSS: Vienna Skin Score

|  |
| --- |
| **Código de colores** |
|  | Artículos relacionados con fascitis |
|  | Artículos relacionados con artropatías |
|  | Articulos sobre tratamiento en EICR crónica con fenotipo esclerótico y afectación fascial y/o articular  |

## Anexo 4. Hoja de recogida de puntuación para afectación articular y fascial (NIH 2015 (10))

