

Revisión sistemática de los tratamientos utilizados en la enfermedad crónica de injerto
contra huésped cutánea

Autores y afiliaciones:

Michael Zhou^{1#}, BCom; Miguel Mansilla-Polo^{2,3,4,5*#}, MD; and Pablo Fernandez-Peñas^{1,2}, PhD

¹ School of Medicine, The University of Sydney, Camperdown NSW 2050, Australia.

² Department of Dermatology, Westmead Hospital, Westmead NSW 2145, Australia.

³ Departamento de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Quatre Carreres 46026 Valencia, Spain.

⁴ Departamento de Dermatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Quatre Carreres 46026 Valencia, Spain.

⁵ Facultad de Medicina, Universitat de Valencia, Av. de Blasco Ibáñez, 46010 Valencia, Spain

***Autor de correspondencia:**

Miguel Mansilla-Polo, MD

Correo electrónico: miguel_yecla96@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad crónica de injerto contra huésped (ECICH) es una complicación grave que afecta a múltiples órganos en los trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas, y la afectación cutánea se asocia con una mortalidad y morbilidad considerables, así como con una reducción de la calidad de vida. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes son refractarios al tratamiento de primera línea actual y aún no hay un nivel elevado de evidencia de agentes terapéuticos alternativos. Esta revisión sistemática fue realizada por dos revisores independientes que buscaron y seleccionaron registros publicados desde el inicio de la base de datos hasta mayo de 2024 en PubMed, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, utilizando criterios de inclusión y exclusión preestablecidos alineados con el objetivo del estudio. Dos revisores evaluaron el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia de los ensayos elegibles para la revisión. Seis ensayos controlados aleatorios de fotoforesis extracorpórea (FEC) con terapia estándar, imatinib, entospletinib con prednisona, ruxolitinib e ibrutinib con prednisona fueron elegibles para su inclusión. El ruxolitinib demostró su superioridad frente al tratamiento estándar y al placebo, con una tasa de respuesta global del 41,5 % y una reducción de la superficie corporal afectada del 14,5 % al 6,2 %. Ningún otro tratamiento confirió un beneficio estadísticamente significativo frente a la terapia estándar o el placebo. El entospletinib fue notablemente inferior al placebo. Aunque los siete ensayos mostraron cierto riesgo de sesgo, se consideró que la calidad de la evidencia era de moderada a alta. En conclusión, de todos los agentes terapéuticos revisados, solo el ruxolitinib demostró un alto nivel de evidencia de una eficacia moderada en el tratamiento de la EICH cutánea y debe considerarse como una línea de terapia adicional a la terapia de primera línea actual. Se necesitan más estudios con un nivel elevado de

evidencia que permitan identificar agentes terapéuticos alternativos y validar su perfil de eficacia.

Palabras clave:

Enfermedad de injerto contra huésped; Dermatología; Ruxolitinib.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad crónica de injerto contra huésped (ECICH) sigue siendo una complicación multiorgánica importante del tratamiento con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH). Con una incidencia de hasta el 85 % en pacientes sometidos a TCMH (normalmente por neoplasias hematológicas),¹⁻³ la EICHc es la principal causa de mortalidad tras el TCMH, aparte de la recaída,⁴ y se asocia a un grave deterioro de la calidad de vida.⁵ Entre los factores de riesgo se incluyen el donante femenino y el receptor masculino, la edad avanzada, la EICH aguda previa de grado III-IV, incompatibilidad entre los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donante y el receptor, y el uso de sangre periférica en lugar de células madre de médula ósea para el trasplante.⁶⁻⁷ La historia natural y la patogénesis de la EICHc se han comprendido mal hasta la última década y, en consecuencia, se han identificado pocos objetivos terapéuticos identificables.⁸⁻⁹ El modelo actual de la patogénesis de la EICHc es trifásico y consiste en una inflamación temprana de los tejidos del huésped; lesión tímica y desregulación de las células T y B del donante; y fibrosis de los tejidos del huésped con daño en los órganos finales.¹⁰ Los criterios diagnósticos de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. se definen por los signos clínicos en órganos específicos, incluyendo la piel, el tracto gastrointestinal, los pulmones, el hígado y los ojos, así como las uñas, el cabello, la boca y los genitales.¹¹

De estos órganos, la piel se ve afectada en hasta el 90 % de los pacientes con EICH cutánea. La EICH cutánea suele aparecer antes que en otros órganos y se presenta en forma de subtipos de aparición temprana liquenoide (EICHcl) o de aparición tardía esclerodermiforme (EICHce).¹ El subtipo EICHce está presente en hasta el 20 % de los pacientes en los tres años posteriores al trasplante¹² y se asocia con una tasa de mortalidad a cinco años del 12 %.¹³ Si no se trata con éxito, los pacientes con EICH cutánea se enfrentan a efectos adversos graves y continuos, incluido un mayor riesgo de neoplasias cutáneas, como el carcinoma de células escamosas, probablemente debido a los procesos inflamatorios subyacentes a la EICH.^{14,15} Los cambios fibróticos causados por la EICH esclerodermiforme dan lugar a contracturas articulares que restringen gravemente la amplitud de movimiento,¹⁶ lo que a su vez reduce sustancialmente la calidad de vida de los pacientes.¹⁷ El aumento del grosor, la fragilidad y la tensión de la piel en la EICH cutánea también dan lugar a un mayor riesgo de infecciones cutáneas, así como a un mayor riesgo de úlceras cutáneas.¹⁶

A pesar del uso de medidas profilácticas como la inmunoglobulina antitimocítica y la depleción de células T,¹⁸ la tasa de incidencia de la EICH cutánea (incluidos los subtipos cutáneos) entre los pacientes tras un TCMH sigue siendo considerable, lo que significa que también se requieren tratamientos eficaces.¹⁹ El tratamiento de primera línea actual para las manifestaciones cutáneas leves son los corticosteroides tópicos, y para las manifestaciones más graves, la terapia con corticosteroides sistémicos. Al menos el 50 % de los pacientes serán refractarios al tratamiento de primera línea, lo que requerirá el uso de otros inmunosupresores más potentes o el uso de la fototerapia.^{20,21} Sin embargo, en la actualidad existen pocas guías terapéuticas o tratamientos estandarizados para el uso de estos agentes en el tratamiento de la EICH, y aún menos para el tratamiento de la EICH con compromiso de un único órgano.²² Es necesario identificar tratamientos eficaces para

la EICH cutánea específicamente, ya que los diferentes órganos no responden necesariamente de manera uniforme a los agentes terapéuticos.

Por lo tanto, esta revisión sistemática tuvo como objetivo identificar todos los agentes terapéuticos para la EICH que han demostrado un elevado nivel de evidencia de eficacia en la mejora de las medidas de resultado relacionadas con la piel.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática de la bibliografía existente, con un proceso de búsqueda y selección conforme a las directrices descritas en la declaración “Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-analyses” (PRISMA).²³ El protocolo del estudio se registró en el registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (PROSPERO ID CRD42024567934).

2.1. Criterios de elegibilidad

Se estableció un marco PICOS (del inglés “Patients, Intervention, Comparator, Outcomes and Study type”) basado en los objetivos de este estudio. El marco PICOS se modificó para tener en cuenta el objetivo del estudio de evaluar una serie de tratamientos en lugar de un único tratamiento. El marco PICOS se utilizó para definir los criterios de inclusión y exclusión antes de realizar la búsqueda bibliográfica. Los registros se consideraron aptos para la extracción y revisión de datos si cumplían los siguientes criterios: (i) pacientes diagnosticados con EICH cutánea; (ii) al menos un tratamiento para la EICH; (iii) cambio en los signos cutáneos de la EICH como medida de resultado; (iv) era un ensayo controlado aleatorio (ECA). Se excluyeron los registros que cumplían los siguientes criterios: (i) pacientes diagnosticados con EICH aguda; (ii) estudios que evaluaban el perfil de eficacia de la profilaxis frente a la EICH; (iii) sin medidas de resultado específicas para la piel; (iv) no eran ensayos controlados aleatorios; (v)

duplicados de otros registros; (vi) registros no disponibles en inglés; (vii) registros sin datos publicados; (viii) sin texto completo disponible.

2.2. Estrategia de búsqueda

Estos criterios de inclusión y exclusión se utilizaron para elaborar un conjunto de términos de búsqueda y encabezamientos de temas médicos de alta sensibilidad (eMétodos 1: Estrategia de búsqueda). Este conjunto se perfeccionó con la ayuda de un bibliotecario especializado. Se utilizó para realizar búsquedas en PubMed, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) desde su creación hasta el 27 de mayo de 2024. Los resultados de la búsqueda se limitaron a los ECA. No se impusieron restricciones en cuanto a la fecha de publicación.

2.3. Selección de estudios

Los registros recuperados se importaron al software de revisión sistemática Covidence²⁴ para su selección y revisión. El software excluyó automáticamente los registros duplicados. Dos revisores (MZ y PFP) llevaron a cabo de forma independiente la selección de títulos, resúmenes y palabras clave en función de su relevancia, basándose en los criterios de inclusión/exclusión predefinidos. Los registros se consideraron aptos para la selección del texto completo si cumplían todos los criterios de inclusión/exclusión o si no había pruebas suficientes para decidir lo contrario. Los conflictos se resolvieron mediante debate. A continuación, dos revisores (MZ y PFP) revisaron de forma independiente el texto completo de los registros restantes para determinar su relevancia, utilizando de nuevo los criterios de inclusión/exclusión predefinidos. Los registros que cumplían todos los criterios de inclusión/exclusión se consideraron aptos para la extracción de datos.

2.4. Extracción de datos

Dos revisores (MZ y MMP) utilizaron de forma independiente una tabla estandarizada para extraer los datos de los estudios incluidos. Esto incluyó los detalles del estudio (autores, año de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, datos demográficos de los pacientes, proporción de pacientes que habían recibido profilaxis, proporción de pacientes que habían recibido tratamientos previos), la intervención y los controles, y los resultados (medidas de resultado, resultados, significación estadística).

2.5. Evaluación del riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia

Dos revisores (MZ y MMP) utilizaron de forma independiente la herramienta “Cochrane Risk of Bias 2”²⁵ para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos. A continuación, dos revisores (MZ y MMP) evaluaron la calidad de los estudios incluidos según los criterios de la “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” (GRADE)²⁶.

3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó 1587 registros únicos tras eliminar los duplicados. Tras la selección inicial, se seleccionaron 130 registros para su revisión completa, de los cuales 7 ensayos controlados aleatorios cumplían los criterios de inclusión para la extracción de datos. El proceso de selección de estudios se resume en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1. Los resultados de los estudios incluidos se publicaron entre 2008 y 2023. El tamaño de las muestras osciló entre 24 y 329. Los tratamientos estudiados incluyeron fotoforesis extracorpórea (FEC) con terapia estándar, imatinib, entospletinib con prednisona, ruxolitinib e ibrutinib con prednisona. Los tratamientos de control incluyeron la mejor terapia

disponible/convencional/estándar seleccionada por el médico, rituximab, placebo con prednisona y placebo solo. Seis estudios especificaron si los pacientes habían recibido previamente otros tratamientos, con más del 50 % de los pacientes que habían recibido tratamiento para la EICHc en 3 estudios,²⁷⁻²⁹ y más del 50 % de los pacientes de otro estudio³⁰ que habían recibido tratamiento para la EICHa, pero no para la EICHc. Los pacientes de dos estudios^{31, 32} recibieron la intervención o el comparador como terapia de primera línea. Un estudio³⁰ informó los detalles de la profilaxis de la EICHc utilizada, y más del 85 % de los pacientes de ese estudio habían recibido profilaxis. Dos estudios^{28,30} midieron la eficacia del tratamiento en términos de tasa de respuesta global (ORR), ^{232,33} mediante la puntuación cutánea total (TSS), 127 mediante la respuesta clínica significativa (SCR) y 129 mediante la superficie corporal afectada (BSA) (Resultados 1: Descripción de las medidas de resultado).

3.1. Evaluación de la calidad

La evaluación del riesgo de sesgo por resultado primario para cada estudio se muestra en la tabla 2.

Los siete estudios contenían características que suscitaban cierta preocupación, principalmente relacionadas con el sesgo en la medición de los resultados y la posibilidad de sesgo de selección en los resultados comunicados.

La calidad de la evaluación de la evidencia por resultado primario se muestra en la tabla 3.

Cuatro de los siete estudios^{27,29,32,33} se evaluaron como de certeza moderada, ya que todos eran ECA, y la rebaja se debió principalmente a la preocupación por el riesgo de sesgo, el bajo tamaño del efecto y el tamaño relativamente pequeño de las muestras. Tres estudios^{28,30,31} se evaluaron como de alta certeza debido al gran tamaño del efecto y al menor riesgo de sesgo.

3.2. Resultados

Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

Dos estudios informaron sobre la tasa de respuesta objetiva (ORR). Zeiser et al. reportaron una ORR del 41,2 % (n = 112) con ruxolitinib frente a una ORR del 15,5 % (n = 110) con el mejor tratamiento disponible seleccionado por el médico. Se observó que esta diferencia era estadísticamente significativa en cuanto a los resultados ($p < 0,001$).²⁸ Miklos et al reportaron una ORR del 77 % (n = 71) con ibrutinib más prednisona; sin embargo, no se informó si esto difería significativamente de la ORR del 74 % (n = 77) observada con placebo más prednisona.³⁰ Aunque Flowers et al. reportaron de una reducción del 14,5 % (n = 48) en la TSS con FEC y terapia estándar frente a una reducción del 8,5 % (n = 47) en la TSS con terapia estándar sola, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,48$).³³ Jagasia et al., en un estudio diferente con FEC y terapia estándar, encontraron una reducción menor en el TSS de 0,22 puntos (n = 29) frente a 0,37 puntos (n = 24) con la terapia estándar sola. Esta diferencia se consideró estadísticamente insignificante ($p = 0,549$).³² Arai et al. informaron de una SCR del 26 % (n = 35) con imatinib frente a una SCR del 27 % (n = 37) con rituximab, pero no informaron de la significación estadística de este resultado.²⁷ Un ensayo clínico no publicado (NCT02701634) informó una reducción de 3,3 puntos (n = 33) en la LSS con entospletinib y corticosteroides frente a una reducción de 9,4 puntos (n = 33) con placebo. No se realizó ningún análisis estadístico, ya que el ensayo se interrumpió antes de su finalización.³¹ Markova et al informaron de una BSA afectada menor, del 6,2 % (n = 24) con ruxolitinib tópico frente al 10,4 % (n = 24) con placebo a los 28 días ($P = 0,003$), mientras que no se observaron diferencias significativas en la línea basal ($P = 0,12$).

4. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática reveló que el ruxolitinib, administrado por vía oral o tópica, es el único tratamiento con eficacia demostrada para la EICH cutánea. El ruxolitinib es un inhibidor de la Janus quinasa 1 y 2 (JAK1/2) que interrumpe las vías de señalización de las citocinas y otras vías inflamatorias, reduciendo así la fibrosis.³⁴ Ambos estudios con ruxolitinib encontraron una superioridad estadísticamente significativa en la eficacia frente al mejor tratamiento disponible y al placebo, respectivamente.^{28,29} Esto respalda, desde una perspectiva específica del órgano, la guía del Instituto Oncológico de Nueva Gales del Sur, que señala el perfil de eficacia potencial del ruxolitinib.³⁵ Del mismo modo, es coherente con las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer de EE. UU., en las que solo se recomendaba el ruxolitinib con un elevado nivel de evidencia.³⁶ Una limitación importante del estudio de Zeiser et al.²⁸ fue la falta de cegamiento tanto de los investigadores como de los pacientes, lo que aumentó el riesgo de sesgo.

Por el contrario, las pruebas recogidas en esta revisión no respaldan el uso de la FEC en la EICH cutánea. Las pruebas de menor nivel citadas en las directrices del subgrupo de hemato-oncología del Comité Británico para los Estándares en Hematología y la Sociedad Británica para el Trasplante de Médula Ósea respaldan el uso de la FEC,³⁷ al igual que un metaanálisis de 2015 de ensayos en su mayoría de un solo grupo realizado por Chen et al.³⁸ Sin embargo, las pruebas de alto nivel de esta revisión concluyeron que la FEC no es superior al tratamiento estándar. De hecho, el ensayo más reciente publicado por Jagasia et al. encontró una mayor reducción del TSS con el tratamiento estándar solo que con el tratamiento estándar más FEC.³² Flowers et al. informaron de que la FEC permitió al 25 % de los pacientes reducir la dosis de corticosteroides en más del 50 %.³³ Esto puede ser relevante para el tratamiento de la EICH cutánea en general, especialmente en pacientes con reacciones adversas a los corticosteroides. Una limitación importante de

los dos estudios sobre FEC incluidos en esta revisión es que solo fueron ciegos para los evaluadores, debido a la naturaleza de la intervención, que impedía el enmascaramiento de los pacientes.

Se comprobó que todos los demás agentes no eran beneficiosos para tratar la EICH cutánea. El imatinib y el ibrutinib con prednisona no lograron aportar un beneficio significativo en comparación con la terapia estándar o el placebo.^{27,30} Por su parte, el entospletinib fue notablemente inferior al placebo.³¹

Otro hallazgo destacado en general es que, en todos los estudios incluidos en esta revisión, el grupo de comparación mostró una mejora en los síntomas cutáneos, incluso cuando el comparador era un placebo. Esto pone de relieve, en primer lugar, que la historia natural de la EICH cutánea aún no se comprende del todo y, en segundo lugar, la justificación de esta revisión, que incluye solo ensayos con un grupo de placebo o de comparación con un tratamiento estándar/convencional. Sin dicho grupo de comparación, no sería posible desagregar con certeza el efecto de una intervención de los cambios cutáneos que pueden surgir como parte de la historia natural de la EICH cutánea.

4.1. Implicaciones

Los resultados de esta revisión sistemática apuntan a una escasez generalizada de estudios de alto nivel que investiguen tratamientos para la EICH cutánea. A pesar de que el ruxolitinib demostró una mayor eficacia que otros tratamientos revisados, el beneficio fue, en el mejor de los casos, modesto. La falta de eficacia demostrada por otros tratamientos revisados significa que sigue sin resolverse la cuestión de cuál es el mejor tratamiento para la EICH cutánea en la proporción considerable de pacientes que no responden al ruxolitinib.

Por lo tanto, es necesario seguir investigando sobre agentes terapéuticos alternativos. Sin embargo, como se ilustra en esta revisión, existen dos obstáculos importantes para identificar tratamientos eficaces en la bibliografía actual.

En primer lugar, actualmente hay pocos ensayos diseñados con la solidez suficiente para determinar el perfil de eficacia de los tratamientos con un alto nivel de certeza. Por ejemplo, aunque otra revisión sistemática reciente realizada por Fatoum et al.³⁹ encontró que la respuesta específica de la piel era mayor con las células madre mesenquimales y el rituximab que con el ruxolitinib, estos hallazgos se basaron en ensayos clínicos de un solo grupo, que constituyen un nivel de evidencia inferior al de los ECA incluidos en esta revisión. Otros ensayos con agentes terapéuticos potencialmente relevantes que no fueron elegibles para su inclusión en esta revisión investigaron el belumosudil, el axatilimab, la pomalidomida y la hidroxicloroquina. El belumosudil, un inhibidor de la cinasa de bobina enrollada asociada a Rho (ROCK), ha sido aprobado para el tratamiento de la EICHc por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y la Administración Australiana de Productos Terapéuticos.^{40,41} Ambas aprobaciones se concedieron basándose en un ensayo de un solo grupo realizado por Cutler et al., que encontró una mejor tasa de respuesta objetiva (ORR) del 37 % en la piel y del 71 % en las articulaciones/fascia.⁴² Kitko et al. informaron de una tasa de respuesta objetiva superior al 50 % en los tres grupos de un ensayo no controlado de axatilimab, en el que más de la mitad de los pacientes habían sido refractarios al tratamiento con ibrutinib y ruxolitinib.⁴³ Curtis et al. observaron que el 43 % de los pacientes presentaban una disminución media del 10 % en la superficie corporal afectada tras recibir dosis altas o bajas de pomalidomida.⁴⁴ Otro ensayo de un solo grupo realizado por Gilman et al. con hidroxicloroquina informó de que el 38 % de los pacientes tuvieron una respuesta cutánea completa o parcial.⁴⁵

La segunda gran laguna en la bibliografía actual es que, incluso cuando los ensayos son aleatorios y controlados, pocos informan de medidas de resultados específicas para cada órgano. Por ejemplo, Zheng et al informaron de una tasa de respuesta significativamente mayor en los pacientes tratados con células madre mesenquimales en comparación con los que recibieron la terapia estándar; sin embargo, los resultados no se desglosaron por órgano.⁴⁶ Carpenter et al. no encontraron ningún beneficio significativo al añadir un inhibidor de la calcineurina a un régimen de prednisona y sirolimus, pero no reportaron de resultados específicos para cada órgano.⁴⁷ Por lo tanto, se recomienda que en futuras investigaciones se sigan estudiando los agentes que no han podido incluirse en este estudio para identificar otras líneas alternativas de tratamiento. También se necesitan más ensayos para corroborar los hallazgos relativos a los nuevos agentes terapéuticos, como es el caso del ruxolitinib. Desde el punto de vista metodológico, se recomienda que los estudios incluyan un grupo de control y que las medidas de resultado se desglosen por órgano.

4.2. Fortalezas y limitaciones

La principal limitación de esta revisión sistemática fue el alto grado de heterogeneidad en las intervenciones y las medidas de resultado entre los estudios. Los criterios de inclusión/exclusión utilizados significaron que, de los estudios elegibles, solo dos agentes terapéuticos (ruxolitinib y FEC) fueron investigados por más de un estudio. La falta de consenso en torno a las medidas de resultado significó que, incluso cuando los estudios investigaban la misma intervención, las medidas de resultado informadas eran diferentes. Esto impidió en última instancia el metaanálisis y, en consecuencia, no fue posible establecer pruebas cuantitativas sobre los tratamientos.

Una segunda limitación es que esta revisión no diferenció entre los diferentes subtipos de EICH cutánea. Dada la escasez de ensayos con medidas de resultado específicas para la

piel, fueron aún menos los que diferenciaron entre los subtipos más leves, como el liquenoide, y los más graves, como el esclerodermiforme. Por lo tanto, los resultados presentados en esta revisión se limitan a la EICH cutánea en general.

Una tercera limitación es que esta revisión no incluyó medidas de resultado relacionadas con la seguridad.

La principal fortaleza de esta revisión sistemática fue que solo se incluyeron ECA, lo que aumentó el nivel de certeza de la evidencia. Sin embargo, esto también redujo el número de tratamientos que eran elegibles para el análisis. Otra fortaleza es que se trata de la primera revisión sistemática de tratamientos centrados exclusivamente en la EICH cutánea.

En conclusión, esta revisión sistemática encontró que la mayoría de los agentes terapéuticos para los que existe evidencia de alto nivel no son eficaces contra la EICH cutánea. Solo el ruxolitinib, que actúa sobre una diana terapéutica recientemente descubierta, demostró evidencia de eficacia. Por lo tanto, se necesita más investigación para identificar agentes terapéuticos alternativos y validar su perfil de eficacia.

REFERENCIAS

1. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australasian journal of dermatology*. 2010;51(1):1-10. doi:10.1111/j.1440-0960.2009.00577.x
2. Novitzky-Basso I, Schain F, Batyrbekova N, et al. Population-based real-world registry study to evaluate clinical outcomes of chronic graft-versus-host disease. *PLoS biology*. 2023;18(3):e0282753-e0282753. doi:10.1371/journal.pone.0282753
3. Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk Factors for Chronic Graft-Versus-Host Disease After HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1990;75(12):2459-2464. doi:10.1182/blood.V75.12.2459.2459

4. DeFilipp Z, Alousi AM, Pidala JA, et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium. *Blood advances*. 2021;5(20):4278-4284. doi:10.1182/bloodadvances.2021004941
5. Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 2011;117(17):4651-4657. doi:10.1182/blood-2010-11-319509
6. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation—Results from a Single-Center Observational Study. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2016;22(10):1781-1791. doi:10.1016/j.bbmt.2016.06.020
7. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-3219. doi:10.1182/blood-2010-08-302109
8. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *The New England journal of medicine*. 2017;377(26):2565-2579. doi:10.1056/NEJMr1703472
9. MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13-21. doi:10.1182/blood-2016-06-686618
10. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health

Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2017;23(2):211-234. doi:10.1016/j.bbmt.2016.09.023

11. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2015;21(3):389-401.e1. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001

12. Inamoto Y, Storer BE, Petersdorf EW, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2013;121(25):5098-5103. doi:10.1182/blood-2012-10-464198

13. Uhm J, Hamad N, Shin EM, et al. Incidence, Risk Factors, and Long-Term Outcomes of Sclerotic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2014;20(11):1751-1757. doi:10.1016/j.bbmt.2014.07.001

14. DePry JL, Vyas R, Lazarus HM, Caimi PF, Gerstenblith MR, Bordeaux JS. Cutaneous Malignant Neoplasms in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review. *JAMA dermatology (Chicago, Ill)*. 2015;151(7):775-782. doi:10.1001/jamadermatol.2015.121

15. Rambhia PH, Conic RZ, Atanaskova-Mesinkovska N, Piliang M, Bergfeld WF. Role of graft-versus-host disease in the development of secondary skin cancers in hematopoietic stem cell transplant recipients: A meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(2):378-380.e3. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.012

16. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *Journal of the*

American Academy of Dermatology. 2012;66(4):515.e1-515.e18.
doi:10.1016/j.jaad.2011.11.960

17. Baird K, Steinberg SM, Grkovic L, et al. National Institutes of Health Chronic Graft-versus-Host Disease Staging in Severely Affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis. *Biology of blood and marrow transplantation.* 2013;19(4):632-639.
doi:10.1016/j.bbmt.2013.01.013

18. Gooptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Frontiers in immunology.* 2021;12:605726. doi:10.3389/fimmu.2021.605726

19. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology.* 2021;2021(1):648-654. doi:10.1182/hematology.2021000301

20. Mukai S. Graft-Versus-Host Disease : Pathogenesis and Treatment. 2018.

21. Garbutcheon-Singh KB, Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australasian journal of dermatology.* 2015;56(2):93-99. doi:10.1111/ajd.12191

22. DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplantation and cellular therapy.* 2021;27(9):729-737. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.004

23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Online).* 2021;372:n71-n71. doi:10.1136/bmj.n71

24. *Covidence systematic review software.* 2024. www.covidence.org

25. Higgins JPT. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Second edition. ed. Cochrane book series. Wiley-Blackwell; 2019.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
27. Arai S, Pidala J, Pusic I, et al. A Randomized Phase II Crossover Study of Imatinib or Rituximab for Cutaneous Sclerosis after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinical cancer research*. 2016;22(2):319-327. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1443
28. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2021;385(3):228-238. doi:10.1056/NEJMoa2033122
29. Markova A, Papadopoulos EB, Dusza S, et al. Topical Ruxolitinib for Chronic Cutaneous GvHD: Promising Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):777-777. doi:10.1182/blood-2023-182198
30. Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III iNTEGRATE Study. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(10):1876-1887. doi:10.1200/JCO.22.00509
31. Gilead Sciences. Data from: Efficacy and Tolerability of Entospletinib in Combination With Systemic Corticosteroids as First-Line Therapy in Adults With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). 2018. *United States, Canada, France, Germany, Spain, United Kingdom*.

32. Jagasia M, Scheid C, Socié G, et al. Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood advances*. 2019;3(14):2218-2229. doi:10.1182/bloodadvances.2019000145
33. Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112(7):2667-2674. doi:10.1182/blood-2008-03-141481
34. Schroeder MA, Choi J, Staser K, DiPersio JF. The Role of Janus Kinase Signaling in Graft-Versus-Host Disease and Graft Versus Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2018;24(6):1125-1134. doi:10.1016/j.bbmt.2017.12.797
35. NSW Cancer Institute. Chronic graft versus host disease (cGVHD). NSW Cancer Institute; 2022.
36. US Comprehensive Cancer Network. Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): US Comprehensive Cancer Network; 2024.
37. Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology*. 2012;158(1):62-78. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09131.x
38. Chen R, Chen B, Dreger P, Schmitt M, Schmitt A. Extracorporeal Photopheresis for Steroid-refractory Chronic Graft-versus-host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer translational medicine*. 2015;1(6):201-208. doi:10.4103/2395-3977.172859
39. Fatoum H, Zeiser R, Hashmi SK. A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood reviews*. 2024;63:101142-101142. doi:10.1016/j.blre.2023.101142

40. FDA approves belumosudil for chronic graft-versus-host disease (2021).
41. AusPAR: Belumosudil (2022).
42. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood*. 2021;138(22):2278-2289. doi:10.1182/blood.2021012021
43. Kitko CL, Arora M, Defilipp Z, et al. Axatilimab for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of at Least Two Prior Systemic Therapies: Results of a Phase I/II Study. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(10):1864-1875. doi:10.1200/JCO.22.00958
44. Curtis LM, Venzon D, Hakim FT, et al. Final Results of a Randomized Phase 2 Trial Evaluating Lower-Dose Versus Higher-Dose Pomalidomide as Therapy for Corticosteroid-Refractory Chronic Gvhd. *Blood*. 2016;128(22):507-507. doi:10.1182/blood.V128.22.507.507
45. Gilman AL, Chan K-W, Mogul M, et al. Hydroxychloroquine for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2000;6(3):327-334. doi:10.1016/S1083-8791(00)70058-9
46. Zheng W, Luo Y, Wang S, et al. MSC cavity injection boosts Th1 subset and has good response in extensive cGVHD patients: a prospective multicentre randomized controlled trial. *Bone marrow transplantation (Basingstoke)*2015. p. S117-S311.
47. Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al. A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica (Roma)*. 2018;103(11):1915-1924. doi:10.3324/haematol.2018.195123

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda bibliográfica y la selección de estudios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Estudio	Año	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Pacientes (edad media, rango de edad, %M)	Profilaxis	Tratamientos previos	Intervención	Comparador	Medidas de resultado específicas para la piel	
Flowers et al ³³	2008	EC Aleatorio simple ciego	95	41 (I); 43 (C), 13-67, 59	NR	NR	FEC 3 veces por semana (semana 1), 2 veces por semana (semanas 2-12) + terapia convencional (corticosteroides)	Terapia convencional (corticosteroides)	12 semanas TSS	
Arai et al ²⁷	2016	EC Aleatorio no ciego	72	52, 19-77, 56	NR	> 50%	Imatinib 200 mg por vía oral al día	Rituximab 375 mg/m ² por vía intravenosa una vez a la semana	26 semanas SCR (VSS, P-ROM)	
NCT02701634	2018	EC Aleatorio	66	51 (I) 58	NR	Ninguno	Entospletinib 400	Placebo +	24 semanas	

/ EU-CTR 2015-004572-30 ³¹		double blind		(C), NR, 59			mg por vía oral al día o 200 mg por vía oral dos veces al día + corticosteroide	corticosteroides	nasal LSS	
Jagasia et al ³²	2019	ECAS simple blind	53	52, 23-72, 66	NR	Ninguno	FEC 3 veces por semana (semana 1), 2 veces por semana (semanas 2-10), 2 veces por semana cada 2 semanas (semanas 11-18), 2 veces por semana cada 4 semanas (semanas 19-26) + SOC (prednisona ≤ 2 mg/kg + ciclosporina A o tacrolimus)	SOC (prednisona ≤ 2 mg/kg + ciclosporina A o tacrolimus)	28 semanas TSS	
Zeiser et al ²⁸	2021	ECAS no blind	229	49 (I) 50 (C), 12-76, 61	NR	> 70%	Ruxolitinib 10 mg oral dos veces al día	Mejor terapia disponible*	24 semanas ORR	

Markov a et al ²⁹	20 23	EC A dob le cieg o	24	51 (I) 56 (C), 13- 76, 65	NR	> 88%	Ruxoliti nib 1,5 % tópico dos veces al día	Placebo	28d BSA, 28d PGA, 28d CAIL S	
Miklos et al ³⁰	20 23	EC A dob le cieg o	151	47, 18- 78, 46	85%, 88%	Ningun o > 50 % (para EICH aguda)	Ibrutinib 420 mg por vía oral + predniso na 1 mg/kg por vía oral al día	Placebo + predniso na 1 mg/kg por vía oral al día	48 sema nas ORR	

SA: superficie corporal; C: grupo de comparación; CAILS: evaluación compuesta de la gravedad de la lesión índice; FEC: fotoforesis extracorpórea; I: grupo de intervención; LSS: escala de síntomas de Lee, NR; no reportado, ORR; tasa de respuesta global, PGA; evaluación global del médico, P-ROM; rango de movimiento fotográfico, ECA; ensayo controlado aleatorio, SCR; respuesta clínica significativa, SOC; estándar de atención, TSS; puntuación cutánea total, VSS; puntuación cutánea de Viena.

* La mejor terapia disponible incluía 1 de los 10 agentes terapéuticos comunes seleccionados por el médico tratante: fotoforesis extracorpórea, metotrexato en dosis bajas, micofenolato mofetilo, everolimus o sirolimus, infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib o ibrutinib.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo (herramienta “Cochrane Risk of Bias 2”)

Estudio	Intervención	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Datos de resultados faltantes	Medición de los resultados	Selección de los resultados comunicados	General
Flowers et al	FEC + corticosteroide	+	!	+	+	!	!
Arai et al	Imatinib	+	+	+	+	!	!
NCT02701634	Entospletinib + corticosteroide	+	+	!	+	+	!
Jagasia et al.	FEC + corticosteroide + ciclosporina A/tacrolimus	+	+	+	+	!	!
Zeiser et al.	Ruxolitinib VO	+	+	+	!	+	!
Markova et al.	Ruxolitinib tópica	+	+	+	+	!	!
Miklos et al.	Ibrutinib + prednisona	+	+	+	+	!	

+, bajo riesgo de sesgo; !, algunas preocupaciones en torno al sesgo; -, alto riesgo de sesgo; FEC, fotoforesis extracorpórea.

Tabla 3. Evaluación de la calidad de la evidencia (criterios de clasificación de recomendaciones, evaluación, desarrollo y valoración)

Estudio	Intervención	Medida de resultado	Diseño del estudio	Evaluación de la certeza					Certeza
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirecto	Imprecisión	Otras consideraciones	
Flowers et al.	FEC + corticosteroide	TSS	ECA	Grave	No Grave	No Grave	Grave	Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado
Arai et al.	Imatinib	SCR	ECA	Grave	No Grave	No Grave	Grave	Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado
NCT02701634	Entospletinib + corticosteroide	LSS	ECA	Grave	No Grave	No Grave	Grave	Fuerte asociación Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alto
Jagasia et al.	FEC + corticosteroide + ciclosporina A/tacrólimus	TSS	ECA	Grave	No Grave	No Grave	Grave	Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado
Zeiser et al.	Ruxolitinib VO	ORR	ECA	Grave	No Grave	No Grave	No Grave	Fuerte asociación Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alto
Markova et al.	Ruxolitinib tópica	BSA, PGA, CAILS	ECA	Grave	No Grave	No Grave	Muy Grave	Fuerte asociación Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕○ Moderado
Miklos et al.	Ibrutinib + prednisona	ORR	ECA	Grave	No Grave	No Grave	No Grave	Todos los factores de confusión residuales plausibles reducirían el efecto demostrado	⊕⊕⊕⊕ Alto

BSA: superficie corporal; CAILS: evaluación compuesta de la gravedad de la lesión índice; FEC: fotoforesis extracorpórea; LSS: escala de síntomas de Lee; ORR: tasa de respuesta global; PGA: evaluación global del médico; ECA: ensayo controlado aleatorio.

Tabla 4. Resumen de resultados

Estudio	Intervención	Comparador	Resultados		Significación estadística
			Intervención	Comparador	
Flowers et al.	FEC 3 veces por semana (semana 1), 2 veces por semana (semanas 2-12) + terapia convencional (corticosteroide)	Terapia convencional (corticosteroide)	Reducción media del 14,5 % (7,25/50 pt) en la puntuación TSS	Reducción media del 8,5 % (4,25/50 pt) en la puntuación TSS p = 0,480	p = 0.480
Arai et al.	Imatinib 200 mg por vía oral al día	Rituximab 375 mg/m ² por vía intravenosa semanalmente	26 % (9/35) con SCR	27 % (10/37) con SCR	NR
NCT02701634 / EU-CTR 2015-004572-30	Entospletinib 400 mg por vía oral al día o 200 mg por vía oral dos veces al día + corticosteroide	Placebo + corticosteroide	Reducción de 3,3 puntos en la LSS	Reducción de 9,4 puntos en la LSS	NR
Jagasia et al.	FEC 3 veces por semana (semana 1), 2 veces por semana (semanas 2-10), 2 veces por semana cada 2 semanas (semanas 11-18), 2 veces por semana cada 4 semanas (semanas 19-26) + SOC (prednisona ≤ 2 mg/kg + ciclosporina A o tacrolimus)	SOC (prednisona ≤ 2 mg/kg + ciclosporina A o tacrolimus)	Reducción media de 0,220 puntos (en ciego) a 0,270 puntos (sin ciego) en la TSS	Reducción media de 0,340 puntos (en ciego) a 0,370 puntos (sin ciego) en la TSS	p = 0,549 (enmascarado), p = 0,856 (sin enmascarar)
Zeiser et al.	Ruxolitinib 10 mg VO dos veces al día	Mejor terapia disponible	41,2 % (49/112) ORR	15.5% (17/110) ORR	p < 0.001
Markova et al.	Ruxolitinib 1,5 % tópico dos veces al día	Placebo	Reducción de 8,20 pp en el BSA hasta el 6,20 %, reducción de 3,10 pt en la PGA,	Reducción de 4,10 pp en el BSA hasta el 10,4 %, reducción de 1,30 pt en la PGA,	p = 0,003 (BSA a los 28 días)

			reducción de 9,20 pt en la CAILS	reducción de 4,70 pt en la CAILS	
Miklos et al.	Ibrutinib 420 mg por vía oral + prednisona 1 mg/kg por vía oral al día	Placebo + prednisona 1 mg/kg por vía oral al día	77.5% (55/71) ORR	74.0% (57/77) ORR	NR

BSA: superficie corporal; CAILS: evaluación compuesta de la gravedad de la lesión índice; FEC: fotoforesis extracorpórea; LSS: escala de síntomas de Lee, NR; no reportado, ORR; tasa de respuesta global, PGA; evaluación global del médico, pp; punto porcentual, P-ROM; rango fotográfico de movimiento, pt; punto, ECA; ensayo controlado aleatorio, SCR; respuesta clínica significativa, SOC; estándar de atención, TSS; puntuación cutánea total, VSS; puntuación cutánea de Viena.

* El mejor tratamiento disponible incluía uno de los 10 agentes terapéuticos comunes seleccionados por el médico responsable del tratamiento: fotoforesis extracorpórea, metotrexato en dosis bajas, micofenolato mofetilo, everolimus o sirolimus, infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib o ibrutinib.

Las figuras y tablas restantes están disponibles en los datos complementarios.