

## Sección. Revisión

# Papel de las tetraciclinas orales en la prevención de la erupción acneiforme en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico: una revisión sistemática

Rita Morais Magalhães Marques de Sousa (R. Sousa),

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Bárbara Raquel Lopes Vieira Granja (B. Vieira Granja),

Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE, Porto

Department of Biomedicine, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Sofia Beatriz Loureiro Marques de Vasconcelos Magina (S. Magina),

Department of Dermatology and Venereology, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE, Porto

Department of Biomedicine, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

\*Corresponding author: E-mail address: [up201704666@up.pt](mailto:up201704666@up.pt) (R. Sousa)

## Resumen

**Introducción:** Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) constituyen actualmente el tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). La erupción acneiforme es un efecto adverso frecuente de este tratamiento, que provoca la interrupción de este y afecta a la calidad de vida de los pacientes.

**Métodos:** Realizamos una revisión sistemática para evaluar el papel de las tetraciclinas orales en la prevención de la erupción acneiforme en pacientes con CPNM tratados con ITQ del EGFR. Llevamos a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science y Cochrane en enero de 2025. Se incluyeron los estudios que evaluaban el tratamiento profiláctico con tetraciclinas orales para la erupción acneiforme en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que iniciaban un tratamiento concomitante con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

**Resultados:** Dos de los siete estudios seleccionados encontraron que las tetraciclinas reducían la erupción cutánea de cualquier grado: la doxiciclina (del 74,2 % al 57,2 %) y la tetraciclina (del 75,6 % al 44,5 %;  $p = 0,046$ ). Dos estudios encontraron que las tetraciclinas no reducían la erupción cutánea de cualquier grado, pero eran eficaces para reducir la erupción de alto grado: doxiciclina (del 19 % al 4 %;  $p < 0,001$ ) y minociclina (del 28 % al 12 %;  $p = 0,0455$ ). Los

estudios de un solo brazo informaron de tasas de incidencia de erupciones cutáneas variables con la minociclina (del 44,8 % al 68,3 %), inferiores a las observadas en los principales ensayos utilizados para la comparación (67 % y 77,7 %).

**Conclusión:** Las tetraciclinas orales parecen reducir la incidencia de erupciones acneiformes de cualquier grado o, alternativamente, disminuir la incidencia de erupciones de grado elevado. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento preventivo de las erupciones acneiformes al iniciar el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se necesitan más ensayos controlados para confirmar la eficacia de las tetraciclinas orales en la prevención de las erupciones acneiformes.

**Palabras clave:** Erupción acneiforme, factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), tetraciclinas orales, tratamiento profiláctico, inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ)

## Introducción

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más frecuente en todo el mundo, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, y constituye la principal causa de muerte por cáncer. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es el tipo más frecuente de cáncer de pulmón [1] y, según la Asociación Americana del Pulmón, representa casi el 80 % de todos los casos de cáncer de pulmón.

Un grupo concreto de pacientes con CPNM presenta mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y estas mutaciones suelen producirse en los exones 18-21 del dominio tirosina quinasa del receptor. Estas mutaciones sensibilizadoras hacen que los tumores con mutaciones en el EGFR sean sensibles a los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) del EGFR [1], lo que convierte a esta clase de fármacos en el tratamiento de primera línea para el CPNM con mutaciones en el EGFR.

Aunque esta clase de fármacos suele tolerarse bien, presenta algunos efectos adversos cutáneos importantes, como erupciones acneiformes, xerosis y paroniquia [2], que pueden afectar significativamente a la calidad de vida del paciente y dar lugar a una reducción de la dosis o, en casos más graves, a la interrupción del tratamiento, además de tener un grave impacto en el pronóstico de los pacientes. En varios ensayos publicados con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (ITQ) de diferentes generaciones, más del 50 % de los pacientes presentaron erupciones acneiformes de cualquier grado, y alrededor del 15 %, erupciones acneiformes de grado  $> 3$  [3,4,5,6]. Esta erupción consiste en pápulas y pústulas, a menudo pruriginosas y dolorosas, que aparecen con mayor frecuencia en el cuero cabelludo, la cara, el cuello y la parte superior del tronco [7] entre 1 y 3 semanas después del inicio del tratamiento [8]. Según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) v5.0, la erupción acneiforme se puede clasificar en 5 grados. Los grados 1 a 5 varían en cuanto al porcentaje de superficie corporal afectada y los síntomas asociados. Se pueden encontrar más detalles sobre la clasificación de la erupción acneiforme en los datos complementarios. La erupción acneiforme tiene un impacto sustancial en el bienestar psicosocial de los pacientes, reduciendo significativamente la calidad de vida, y puede estar asociada a infecciones cutáneas secundarias. En casos graves (grado  $\geq 3$ ), puede dar lugar a modificaciones de la dosis en aproximadamente el 70 % de los pacientes y a la interrupción del tratamiento en hasta el 30 % [9,10].

<sup>1</sup>Abreviaturas

El mecanismo por el que estos fármacos provocan toxicidad cutánea puede explicarse por la presencia del EGFR en los tejidos epiteliales, donde interviene en procesos celulares normales, como la proliferación, la diferenciación y el desarrollo [11], y cuya inhibición impide la fosforilación intracelular, lo que frena las cascadas de señalización posteriores y favorece los procesos inflamatorios que dan lugar a la toxicidad cutánea [12, 13].

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) del EGFR de primera generación, como el erlotinib y el gefitinib, se caracterizan por su toxicidad dependiente de la dosis, resultado de la inhibición reversible del EGFR de tipo salvaje (WT) [11]. Los ITQ del EGFR de segunda generación, como el afatinib y el dacomitinib, se unen de forma irreversible al EGFR y se asocian a una mayor tasa de incidencia y gravedad de los efectos adversos en comparación con las dosis recomendadas de los ITQ del EGFR de primera generación [14]. El ITQ de EGFR de tercera generación, osimertinib, es un ITQ de EGFR irreversible y es selectivo tanto para el EGFR como para las mutaciones de resistencia T790M, con actividad en el sistema nervioso central (SNC) [15]. Se sabe que causa menos efectos secundarios dermatológicos en comparación con los de primera y segunda generación, ya que no afecta al EGFR WT [11].

Las medidas reactivas y preventivas pueden contrarrestar estos efectos adversos dermatológicos. Algunas de las medidas preventivas establecidas en las guías de práctica clínica de la ESMO de 2021 sobre toxicidades dermatológicas relacionadas con los agentes anticancerosos incluyen evitar la irritación cutánea por lavados frecuentes con agua caliente, el uso de medicamentos contra el acné y desinfectantes, así como la exposición solar excesiva; adoptar medidas de cuidado de la piel con cremas hidratantes sin alcohol y productos de protección solar; y, por último, medidas farmacológicas con tetraciclinas orales, como la doxiciclina y la minociclina, y, opcionalmente, el tratamiento concomitante con corticosteroides tópicos, ya que su beneficio sigue siendo objeto de debate [16]. Según estas guías, estas medidas reducen la incidencia de erupciones acneiformes de grado 2 o superior ( $\geq$  G2). En esta revisión sistemática, nuestro objetivo fue evaluar el papel de las tetraciclinas orales profilácticas en la reducción de la incidencia de erupciones acneiformes de cualquier grado en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que reciben inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. De forma secundaria, evaluamos el impacto de las erupciones acneiformes en la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento, y examinamos si el tratamiento profiláctico con tetraciclina oral influye en estos resultados.

## **Métodos**

### **Criterios de inclusión**

Este estudio incluyó ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos prospectivos abiertos y estudios prospectivos de un solo brazo. El idioma de redacción se limitó al inglés. La búsqueda se limitó a los estudios publicados entre 2005 y 2025, ya que las primeras pruebas científicas que respaldaban la eficacia de los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico surgieron alrededor de 2003. Desde entonces, tanto su uso clínico como el conjunto de pruebas han evolucionado sustancialmente. En consecuencia, se consideró que un marco temporal de 20 años era adecuado y suficientemente exhaustivo para los fines de este estudio. Se incluyeron los estudios en los que había pacientes con CPNM que estaban a punto de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib) y que, al mismo tiempo, comenzaban un tratamiento preventivo

con tetraciclinas orales debido a la aparición de erupciones acneiformes. Se incluyeron los estudios en los que el criterio de valoración principal o secundario era la incidencia de erupción acneiforme, mientras que se excluyeron los estudios que evaluaban exclusivamente tratamientos preventivos tópicos. El resultado principal evaluado fue la incidencia de erupción acneiforme de cualquier grado.

### **Estrategia de búsqueda**

En enero de 2025, dos autores realizaron una búsqueda en las bases de datos científicas PubMed, Cochrane y Web of Science utilizando los siguientes términos: «(Tratamiento profiláctico O tratamiento preventivo O tratamiento preemptivo) Y inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico Y (toxicidades cutáneas O erupción acneiforme O exantema acneiforme) Y cáncer de pulmón no microcítico». Además, se leyeron también las citas de los artículos relevantes. Ambos autores llevaron a cabo una fase de selección, leyendo el título y el resumen de todos los artículos extraídos de la búsqueda. A partir de ahí, se evaluó la idoneidad de todos los artículos seleccionados y se leyeron íntegramente. Los que cumplían los criterios de inclusión se incluyeron en la revisión.

### **Recopilación de datos**

Los datos extraídos de cada estudio incluían la incidencia de erupciones acneiformes de cualquier grado y de grado 2 o superior, tanto en el grupo de control como en el de intervención, que posteriormente se compararon. Tres de los estudios incluidos carecían de grupo de control; por lo tanto, se analizó la incidencia de erupciones acneiformes de cualquier grado en estos estudios y se comparó con las tasas descritas en ensayos clínicos importantes, entre ellos el ARCHER 1050<sup>17</sup> y el LUX-Lung 8<sup>18</sup>. La erupción acneiforme de cualquier grado se definió como una erupción de grado 0 a 5 y abarcaba diversos términos descritos, entre ellos erupción acneiforme,<sup>19</sup> erupción/acné,<sup>20</sup> erupción cutánea,<sup>21</sup> erupción y dermatitis acneiforme,<sup>22</sup> erupción/foliculitis,<sup>23</sup> y erupción.<sup>24,25</sup> Además, se recopilaron datos sobre la proporción de pacientes que requirieron una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como sobre las características de la intervención, incluyendo la dosis de tetraciclina oral, la duración del tratamiento profiláctico, el tipo de inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico utilizado y su dosis.

### **Riesgo de sesgo**

Para evaluar la calidad de los ensayos incluidos se utilizaron dos herramientas diferentes. Se aplicó la versión 2 de la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados (RoB 2) para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA y los ensayos prospectivos abiertos con grupos de control y experimentales, y la versión 2 de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios no aleatorizados (RoBANS 2) para los ensayos prospectivos no aleatorizados de un solo grupo.

## **Resultados**

### **Selección de estudios**

Se siguió el proceso PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y la exclusión de los estudios en cada fase se muestra en el diagrama de flujo (Figura 1). Se recuperaron un total de 55 artículos a partir de esta búsqueda y 5 más tras leer las citas de los artículos relevantes. Tras leer el título y el resumen, se excluyeron un total de 47 artículos, se leyeron íntegramente 9 artículos y se evaluó su idoneidad, y finalmente se incluyeron 7 en la revisión. Los ensayos excluidos [26][27] parecían cumplir todos los criterios de inclusión; sin embargo, incluían tanto a pacientes con CPCNP como con cáncer gastrointestinal, y el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (ITQ) y anticuerpos monoclonales anti-EGFR, como el cetuximab, sin informar de resultados específicos por tipo de cáncer, lo que impedía un análisis más detallado.

### **Ensayos incluidos**

En nuestra revisión sistemática se incluyeron un total de 7 ensayos. Todos ellos evaluaron el tratamiento preventivo con tetraciclinas orales —4 con minociclina, 2 con doxiciclina y 1 con tetraciclina— en pacientes con CPCNP tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (ITQs), como el erlotinib, el afatinib y el dacomitinib. La Tabla 1 muestra las características de los estudios incluidos.

### **Calidad de los ensayos incluidos**

Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo utilizando la versión 2 de la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados (RoB 2) y la versión 2 de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios no aleatorizados (RoBANS 2) se muestran en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Los estudios evaluados mediante RoB2 presentaron un riesgo de sesgo globalmente bajo. Deplanque et al.[23], Arrieta et al.[24] y Melosky et al.[25] son ensayos abiertos con un mayor riesgo de sesgo de observador. Los estudios de un solo grupo, evaluados mediante RoBANS2, presentan inevitablemente un mayor riesgo de factores de confusión debido a la falta de un grupo de control comparable. Además, tienen un mayor riesgo de sesgo de observador debido a su naturaleza abierta.

### **Síntesis de los resultados**

En cuatro de los ensayos incluidos, se evaluó y comparó la tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado entre el grupo experimental, que recibía tratamiento preventivo con tetraciclinas orales para la erupción acneiforme, y el grupo de control, que no recibía ningún tipo de tratamiento preventivo. La intervención profiláctica se inició al comienzo del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ITQ del EGFR) en todos los ensayos. La duración del tratamiento profiláctico hasta la evaluación de las toxicidades cutáneas varió entre los ensayos (de 4 a 16 semanas), y se muestra individualmente para cada ensayo en la Tabla 1.

La doxiciclina en una dosis de 100 mg dos veces al día fue eficaz para prevenir la erupción acneiforme en Lacouture et al. [22] en pacientes tratados con dacomitinib, reduciendo la tasa de incidencia de erupciones de cualquier grado del 74,2 % en el grupo de control al 57,2 % en el grupo de doxiciclina, y con un riesgo relativo de erupción y dermatitis acneiforme de 0,62 y 0,39, respectivamente. La tasa de incidencia de erupciones de grado  $\geq 2$  comunicada en el grupo de control fue del 31 % y en el grupo de doxiciclina, del 16,1 %. En el estudio de Deplanque et al.<sup>23</sup>, entre los pacientes que recibieron erlotinib con doxiciclina

profiláctica a 100 mg al día, la diferencia en la incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado entre el grupo de control y el grupo de doxiciclina no fue estadísticamente significativa (81 % frente a 71 %;  $p = 0,18$ ). La doxiciclina redujo la tasa de erupciones cutáneas graves, con una tasa de incidencia de erupciones de grado 3 (G3) del 19 % en el grupo de control y del 4 % en el grupo de doxiciclina ( $p < 0,001$ ). Estos resultados se muestran en la Tabla 2.

La tetraciclina, en una dosis de 250 mg administrada dos veces al día, redujo la tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado (75,6 % frente a 44,5 %;  $p = 0,046$ ) y de erupciones cutáneas de grado  $\geq 2$  (35,6 % frente a 15,6 %;  $p = 0,030$ ), según el estudio de *Arrieta et al.*[24] en pacientes tratados con afatinib. Estos resultados se muestran en la Tabla 3.

En cuanto a la minociclina en una dosis de 100 mg dos veces al día, Melosky et al.[25] no observaron una reducción en la tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado en pacientes tratados con erlotinib entre el grupo de tratamiento profiláctico y el grupo de control (82 frente a 84 %;  $p = 0,8769$ ). Sin embargo, la tasa de incidencia de erupciones cutáneas de grado 3 fue significativamente diferente entre el grupo de control y el grupo de tratamiento profiláctico (28 % y 12 %, respectivamente;  $p = 0,0455$ ).

La minociclina, a 100 mg al día, fue el tratamiento profiláctico de los estudios prospectivos de un solo grupo incluidos en esta revisión. El tratamiento profiláctico se inició al mismo tiempo que la terapia con ITQ del EGFR en todos estos ensayos. Okajima et al.[20] e Ichiki et al.[21] evaluaron el tratamiento profiláctico con minociclina en pacientes tratados con afatinib. Encontraron tasas de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado del 50 % y el 44,80 %, respectivamente, y una tasa de incidencia de erupciones de grado  $\geq 2$  del 20 % y el 3,4 %, respectivamente. La tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado en el ensayo Lux-Lung 8 [18] fue del 67 % y la tasa de incidencia de erupciones de grado  $\geq 2$  fue del 6 %. Se trataba de un ensayo con pacientes con CPCNP tratados con afatinib en los que no se tomaron medidas profilácticas para los efectos adversos cutáneos.

Iwasaku et al.[19] evaluaron el tratamiento profiláctico con 100 mg de minociclina en pacientes tratados con dacomitinib. La tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado fue del 68,3 % (26,8 % para el grado  $\geq 2$ ). En el ensayo ARCHER 1050 [17], la tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado en pacientes tratados con dacomitinib y sin ningún tipo de tratamiento profiláctico para los efectos adversos dermatológicos fue del 77,7 % (25,3 % para  $G \geq 2$ ). Los resultados relativos a la minociclina se muestran en la Tabla 4.

Además, se analizaron la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento en todos los estudios, y los datos se recogen en las tablas 5 y 6. Los datos disponibles presentaban cierta heterogeneidad. En tres ensayos clínicos aleatorizados,<sup>22–24</sup> se facilitó información sobre las reducciones de dosis tanto para el grupo de control como para el de intervención, sin especificar la causa subyacente. La reducción de la dosis fue mayor en el grupo de control que en el experimental en el estudio de *Deplanque et al.* [23] [43 % frente a 25 % ( $p = 0,02$ )]. Sin embargo, en *Arrieta et al.*[24], la reducción de la dosis fue menor en el grupo de control que en el grupo experimental [46,6 % frente a 53,4 % ( $p = 0,378$ )], al igual que en *Lacouture et al.*[22] (24,2 % frente a 28,8 %). En el estudio de *Melosky et al.*<sup>25</sup>, no se comunicaron los porcentajes de reducción de la dosis ni de interrupción del tratamiento. En los estudios de un solo grupo, observamos que en *Iwasaku et al.*[19], se produjo una reducción de la dosis en el 19,5 % de los pacientes debido a toxicidades cutáneas, y en el 14,6 % de estos debido a erupciones acneiformes. En el estudio de *Okajima et al.*<sup>20</sup>, se produjo una reducción de la dosis en el 58,7 % de los pacientes por todas las causas, siendo el 13 % atribuible a erupciones acneiformes. En el estudio de *Ichiki et al.*<sup>21</sup>, se informó de una tasa global de reducción de la dosis del 62 %, sin más especificaciones.

En el estudio de *Iwasaku et al.*[19] se disponía de datos sobre la interrupción del tratamiento, que se produjo en el 22,2 % de los pacientes debido a la progresión de la enfermedad; en el de *Okajima et al.* [20], se produjo en el 13 % de los pacientes debido a elevación de transaminasas de grado 4, ileítis de grado 3, paroniquia de grado 2, disminución del apetito de grado 2 y diarrea de grado 2, y en *Lacouture et al.*[22] se produjo en el 22,7 % de los pacientes del grupo de control y en el 18,2 % de los pacientes del grupo experimental, sin especificación de la causa.

## **Discusión**

### **Resumen de la evidencia**

Esta revisión sistemática incluyó un total de 7 ensayos, todos ellos destinados a evaluar la prevención de toxicidades cutáneas con tetraciclinas orales en pacientes con CPCNP tratados con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR.

De los 4 ensayos que comparaban un grupo de control con un grupo tratado con tetraciclinas orales, 2 demostraron una reducción significativa de la incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado con las tetraciclinas orales. En los 2 ensayos restantes, la diferencia en la incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado entre los grupos no fue estadísticamente significativa; sin embargo, el tratamiento profiláctico se asoció con una menor incidencia de erupciones cutáneas graves. Todos los ensayos comparativos indicaron que las tetraciclinas orales se toleraban bien. En los estudios de un solo grupo, la incidencia global de erupciones cutáneas de cualquier grado fue inferior a la descrita en los principales ensayos comparativos, ARCHER 1050<sup>17</sup> y LUX-Lung 8<sup>18</sup>. Las tetraciclinas orales también fueron bien toleradas en estos estudios.

En cuanto a la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento, la heterogeneidad de los resultados dificulta el análisis de posibles patrones.

Podemos afirmar que existe un porcentaje significativo de pacientes que sufren una reducción de la dosis cuando reciben inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR, y una parte importante de ello se debe a toxicidades cutáneas, como la erupción acneiforme. Por lo tanto, la reducción de la dosis es un problema real con este tratamiento. En cuanto al impacto de las tetraciclinas en la reducción de la dosis, un ensayo observó que el grupo expuesto a tetraciclinas orales presentó menos reducciones de dosis y dos observaron que el grupo de control presentó menos reducciones de dosis, por lo que no podemos afirmar con certeza que las tetraciclinas orales reduzcan el porcentaje de reducción de dosis en estos pacientes.

La interrupción del tratamiento también es un problema importante. Se produce en un porcentaje significativo de pacientes. En nuestra revisión, un ensayo observó que, en los pacientes que recibían tratamiento profiláctico con tetraciclinas orales, el porcentaje de interrupción del tratamiento era menor en comparación con el grupo de control.

Cuando un paciente inicia el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (ITQ), la probabilidad de desarrollar una erupción, e incluso una erupción grave, es superior al 50 % y al 15 %, respectivamente. Reducir las posibilidades de que se produzca este evento debería ser una prioridad para el médico, ya que estos efectos adversos tienen un gran impacto en la vida de los pacientes y pueden afectar considerablemente a la adherencia al tratamiento.

Teniendo en cuenta que las tetraciclinas orales son bien toleradas por los pacientes, los médicos deberían considerar la posibilidad de iniciar un tratamiento con tetraciclinas orales de forma concomitante con el tratamiento con ITQ del EGFR.

### **Limitaciones**

Este estudio es una revisión sistemática sin metaanálisis, lo que en sí mismo conlleva varias limitaciones. No se llevó a cabo un metaanálisis debido a la heterogeneidad de los datos extraídos y a la insuficiencia de datos para la agrupación. Esta decisión limitó inevitablemente la potencia estadística de la revisión; se realizó un análisis cualitativo, lo que dificultó la identificación de tendencias generales o incluso la magnitud de los efectos en los distintos estudios. Los estudios incluidos tenían diferentes medidas de resultado y diferentes criterios de valoración primarios y secundarios, lo que dificulta extraer conclusiones definitivas; nuestra interpretación es más propensa al sesgo en comparación con un metaanálisis, ya que las conclusiones dependen de una evaluación cualitativa más que de una agregación estadística; no existe una evaluación formal de la heterogeneidad sin el metaanálisis, que podría proporcionar esta evaluación mediante pruebas estadísticas como  $I^2$ ; tampoco se evaluó el sesgo de publicación; por último, sin el metaanálisis resulta más difícil generalizar nuestras conclusiones, lo que dificulta que los médicos puedan basarse en ellas.

Además, nuestros ensayos evaluaron el tratamiento profiláctico con diferentes tetraciclinas orales —4 con minociclina, 2 con doxiciclina y 1 con tetraciclina— y la dosis de cada antibiótico también variaba: minociclina —50 mg dos veces al día, 100 mg al día y 100 mg dos veces al día—, doxiciclina —100 mg al día y 100 mg dos veces al día— y la tetraciclina —250 mg dos veces al día—. Esta heterogeneidad dificulta la evaluación del verdadero efecto preventivo de las tetraciclinas orales, lo que genera factores de confusión por el tipo de tetraciclina y su dosis, así como sesgos de rendimiento.

Además, tres de los estudios incluidos eran estudios prospectivos de un solo grupo, por lo que no disponemos de un grupo de control con el que realizar comparaciones y extraer conclusiones. Analizamos cualitativamente y comparamos la tasa de incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado con ensayos importantes como ARCHER1050 [17] y Lux-Lung 8 [18]. La ausencia de comparaciones directas limita la capacidad de atribuir las diferencias en la incidencia de erupciones cutáneas únicamente a la intervención, en lugar de a posibles factores de confusión, como las características de los pacientes. Además, las comparaciones con ensayos importantes pueden incluir poblaciones diferentes, lo que podría influir en la incidencia de los resultados y dar lugar a una sobreestimación o subestimación del efecto del tratamiento profiláctico con tetraciclina oral.

Aparte de la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento, el impacto en la calidad de vida habría sido un parámetro interesante de analizar. Sin embargo, solo dos de nuestros estudios disponían de datos sobre la calidad de vida, razón por la cual decidimos no incluir este parámetro. En cuanto a la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento, la heterogeneidad de los datos recopilados no nos permitió extraer conclusiones claras.

Además, en nuestra búsqueda no encontramos ningún estudio o ensayo que evaluara el tratamiento preventivo de la erupción acneiforme o cualquier forma de toxicidad cutánea en pacientes tratados con osimertinib, que es actualmente el tratamiento de primera línea para el CPCNP con mutación del EGFR.

Sin embargo, hay un ensayo de fase II en curso [28] que evalúa el impacto de un mejor manejo de los pacientes que toman tetraciclinas orales —doxiciclina y minociclina— con amivantamab de primera línea, un anticuerpo anti-EGFR y anti-MET que parece presentar un riesgo aún mayor de toxicidad cutánea.

## Conclusiones

La erupción acneiforme es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ITQ del EGFR), lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes y conduce a una reducción de la dosis o incluso a la interrupción del tratamiento cuando la erupción es grave. Las tetraciclinas orales, que suelen tolerarse bien, parecen reducir la incidencia de erupciones de cualquier grado o, alternativamente, disminuir la incidencia de erupciones de grado elevado. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento preventivo de la erupción acneiforme al inicio del tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Las guías de práctica clínica de la ESMO de 2021 sobre el manejo de las toxicidades dermatológicas asociadas a los tratamientos contra el cáncer ponen de relieve la importancia de abordar esta cuestión al iniciar el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR, afirmando que estas medidas pueden reducir la tasa de incidencia de erupciones de grado >2 [16]. Dada la heterogeneidad de los ensayos incluidos y sus resultados, se necesita una investigación adicional mediante estudios prospectivos y controlados para aclarar el papel de las tetraciclinas orales profilácticas en la reducción de la incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado y para fundamentar el desarrollo de directrices y protocolos sólidos para la prevención de la toxicidad cutánea, apoyando así una implementación más amplia de estas medidas preventivas.

Además, reconocemos que se necesitan estudios más recientes sobre las terapias emergentes y de primera línea para confirmar el perfil de seguridad y eficacia de las tetraciclinas orales en la prevención de la erupción acneiforme, así como su impacto en el porcentaje de reducción de la dosis y de interrupción del tratamiento.

## Referencias

[1] Miao D, Zhao J, Han Y, Zhou J, Li X, Zhang T, et al. Management of locally advanced non-small cell lung cancer: State of the art and future directions. *Cancer Commun (Lond)*. 2024 Jan;44(1):23-46. doi: 10.1002/cac2.12505. Epub 2023 Nov 20. PMID: 37985191; PMCID: PMC10794016.

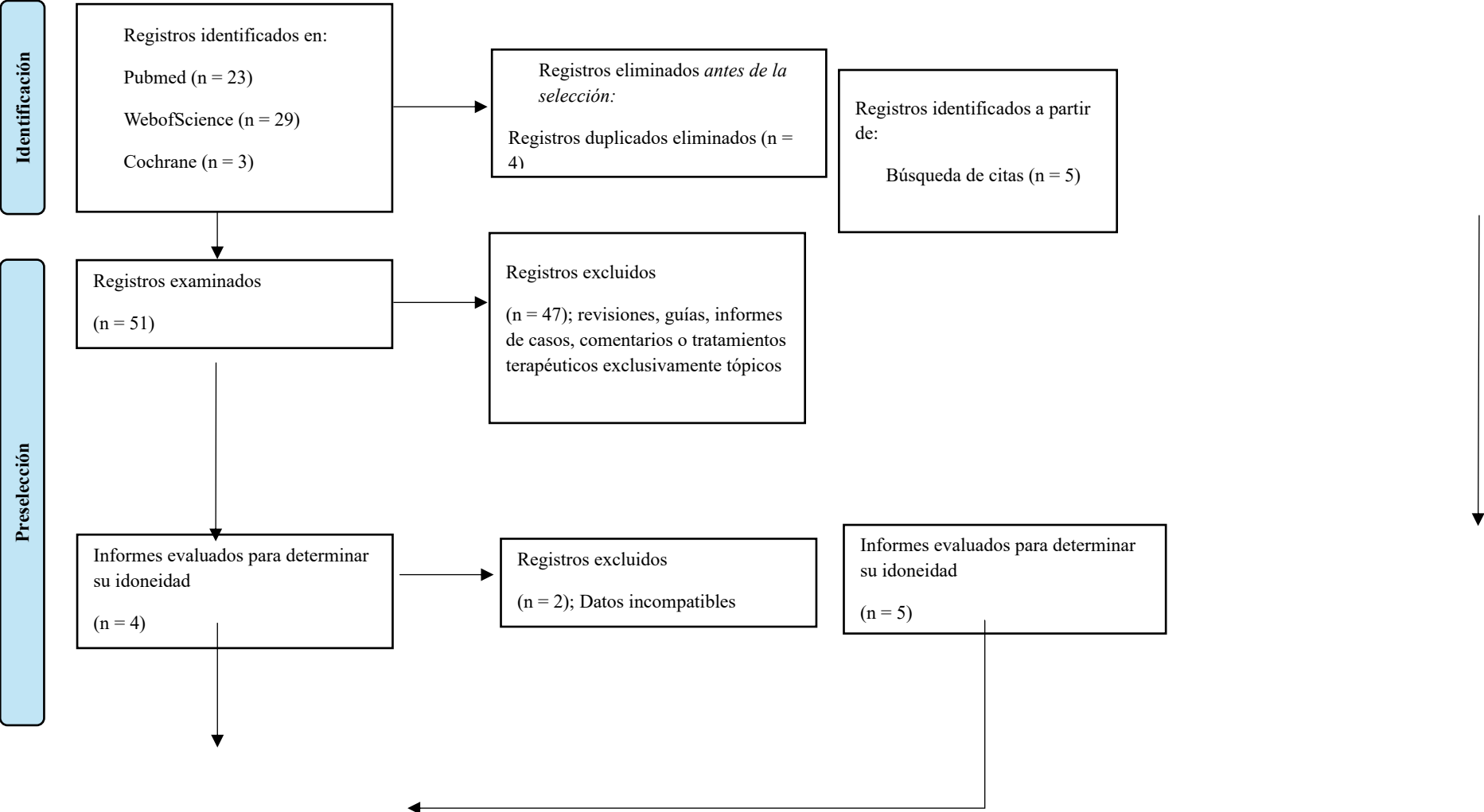
[2] Zhao Y, Cheng B, Chen Z, Li J, Liang H, Chen Y, et al. Toxicity profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for patients with lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr;160:103305. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103305. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757838.

- [3] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24439929.
- [4] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2012) 13:239–46. doi: 10.1016/S1470-
- [5] Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al; LUX-Lung 8 Investigators. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):897-907. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26156651.
- [6] Cheng Y, Mok TS, Zhou X, Lu S, Zhou Q, Zhou J, et al. Safety and efficacy of first-line dacomitinib in Asian patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Results from a randomized, open-label, phase 3 trial (ARCHER 1050). *Lung Cancer*. 2021 Apr;154:176-185. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.025. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33721611.
- [7] Obradovic J, Todosijevic J, Jurisic V. Side effects of tyrosine kinase inhibitors therapy in patients with non-small cell lung cancer and associations with EGFR polymorphisms: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett*. 2022 Dec 23;25(2):62. doi: 10.3892/ol.2022.13649. PMID: 36644136; PMCID: PMC9827468.
- [8] Gorji M, Joseph J, Pavlakis N, Smith S. Prevention and management of acneiform rash associated with EGFR inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2022;18:526–539. <https://doi.org/10.1111/ajco.13740>
- [9] Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, Hauschild A, Rapoport BL, Boers-Doets CB, et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol*. 2011 Feb;50(2):129-46. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04791.x. PMID: 21244375.
- [10] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al; MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011 Aug;19(8):1079-95. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21630130; PMCID: PMC3128700.
- [11] Singh M, Jadhav HR. Targeting non-small cell lung cancer with small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Drug Discov Today*. 2018 Mar;23(3):745-753. doi: 10.1016/j.drudis.2017.10.004. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031620.
- [12] Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Apr;46(4):291-8. doi: 10.1093/jjco/hyv207. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826719; PMCID: PMC4886131.

- [13] Nanba D, Toki F, Barrandon Y, Higashiyama S. Recent advances in the epidermal growth factor receptor/ligand system biology on skin homeostasis and keratinocyte stem cell regulation. *J Dermatol Sci*. 2013 Nov;72(2):81-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.05.009. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23819985.
- [14] Hsu WH, Yang JC, Mok TS, Loong HH. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(suppl\_1):i3-i9. doi: 10.1093/annonc/mdx702. PMID: 29462253.
- [15] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.
- [16] Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248228.
- [17] Cheng Y, Mok TS, Zhou X, Lu S, Zhou Q, Zhou J, et al. Safety and efficacy of first-line dacomitinib in Asian patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Results from a randomized, open-label, phase 3 trial (ARCHER 1050). *Lung Cancer*. 2021 Apr;154:176-185. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.025. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33721611.
- [18] Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al; LUX-Lung 8 Investigators. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):897-907. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26156651.
- [19] Iwasaku M, Uchino J, Chibana K, Tanzawa S, Yamada T, Tobino K, et al. Prophylactic treatment of dacomitinib-induced skin toxicities in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: A multicenter, Phase II trial. *Cancer Med*. 2023 Jul;12(14):15117-15127. doi: 10.1002/cam4.6184. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37269194; PMCID: PMC10417098.
- [20] Okajima M, Miura S, Watanabe S, Tanaka H, Ito K, Ishida T, et al. A prospective phase II study of multimodal prophylactic treatment for afatinib-induced adverse events in advanced non-small cell lung cancer (Niigata Lung Cancer Treatment Group 1401). *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Jan;10(1):252-260. doi: 10.21037/tlcr-20-649. PMID: 33569309; PMCID: PMC7867768.
- [21] Ichiki M, Wataya H, Yamada K, Tsuruta N, Takeoka H, Okayama Y, et al. Preventive effect of kampo medicine (hangeshashin-to, TJ-14) plus minocycline against afatinib-induced diarrhea and skin rash in patients with non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2017 Oct 24;10:5107-5113. doi: 10.2147/OTT.S145613. PMID: 29123409; PMCID: PMC5661491.
- [22] Lacouture ME, Keefe DM, Sonis S, Jatoi A, Gernhardt D, Wang T, et al. A phase II study (ARCHER 1042) to evaluate prophylactic treatment of dacomitinib-induced dermatologic and gastrointestinal adverse events in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1712-8. doi: 10.1093/annonc/mdw227. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27287210; PMCID: PMC6279098.

- [23] Deplanque G, Gervais R, Vergnenegre A, Falchero L, Souquet PJ, Chavaillon JM, et al; CYTAR investigators. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1077-85. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.019. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26946985.
- [24] Arrieta O, Vega-González MT, López-Macías D, Martínez-Hernández JN, Bacon-Fonseca L, Macedo-Pérez EO, et al. Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015 Jun;88(3):282-8. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.019. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25882778.
- [25] Melosky B, Anderson H, Burkes RL, Chu Q, Hao D, Ho V, et al. Pan Canadian Rash Trial: A Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of a Prophylactic Skin Treatment Regimen on Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Skin Toxicities in Patients With Metastatic Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):810-5. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3918. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26573073.
- [26] Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):847-53. doi: 10.1002/cncr.23621. PMID: 18543329; PMCID: PMC3918166.
- [27] Grande R, Narducci F, Bianchetti S, Mansueto G, Gemma D, Sperduti I, et al. Pre-emptive skin toxicity treatment for anti-EGFR drugs: evaluation of efficacy of skin moisturizers and lymecycline. A phase II study. *Support Care Cancer*. 2013 Jun;21(6):1691-5. doi: 10.1007/s00520-012-1715-1. Epub 2013 Jan 13. PMID: 23314653.
- [28] Janssen Research & Development, LLC Clinical Trial, Janssen Research & Development, LLC; Enhanced Dermatological Care to Reduce Rash and Paronychia in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated First-line With Amivantamab Plus Lazertinib (COCOON). Unpublished results.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.



Incluido

Estudios incluidos en la revisión  
(n = 7)



















Figura 2. Riesgo de sesgo según el RoB2.

		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Lacouture et al.	+	+	+	+	+
	Deplanque et al.	-	X	-	-	+
	Arrieta et al.	+	-	+	-	+
	Melosky et al.	-	-	-	-	+




Domains:  
 D1: Bias arising from the randomization process.  
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
 D3: Bias due to missing outcome data.  
 D4: Bias in measurement of the outcome.  
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 X High  
 - Some concerns  
 + Low

Figura 3. Riesgo de sesgo según el RoBANS2.

		Risk of bias					
		D1	D2	D3	D4	D5	D6
Study	Iwasaku et al						
	Okajima et al.						
	Ichiki et al.						

D1: Selection of participants  
 D2: Confounding variables  
 D3: Measurement of exposure  
 D4: Blinding of outcome assessment  
 D5: Incomplete outcome data  
 D6: Selective outcome reporting

Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos. CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; NCI CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

Estudio	Año	Pacientes	Tipo de estudio	EGFR ITQ	Tipo de cancer	Tratamiento	Duración (semanas)	Grupo control	Criterios de toxicidad cutánea	Incidencia de erupciones cutáneas de cualquier grado	Incidencia de erupciones cutáneas de grado $\geq 2$
Iwasaku et al. <sup>[19]</sup>	2023	41	Prospectivo, abierto	Dacomitinib	CPCNP	Minociclina 100 mg al día	8	Un solo brazo	NCI CTCAE	68.3%	26.8%
Okajima et al. <sup>[20]</sup>	2021	46	Estudio prospectivo	Afatinib	CPCNP	100 mg diarios de minociclina, 2 mg diarios de loperamida, esteroides tópicos de clase media y gárgaras con azuleno sódico	4	Un solo brazo	NCI CTCAE	50.00%	20%
Ichiki et al. <sup>[21]</sup>	2017	29	Ensayo prospectivo multicéntrico	Afatinib	CPCNP	50 mg de minociclina dos veces al día y 7,5 mg de TJ-14 al día	4	Un solo brazo	NCI CTCAE	44.8%	3.4%
Lacouture et al. <sup>[22]</sup>	2016	122	ECA	Dacomitinib	CPCNP	Doxiciclina 100 mg dos veces al día	4	Placebo	NCI CTCAE	Grupo de doxiciclina: 57,2 % Grupo de control: 74,2 %	Grupo de doxiciclina: 16,1 % Grupo de control: 31 %
Deplanque et al. <sup>[23]</sup>	2016	147	Prospectivo abierto	Erlotinib	CPCNP	Doxiciclina 100 mg al día	16	Sin tratamiento	NCI CTCAE	Grupo de doxiciclina: 71 %	Grupo de doxiciclina: 4 %

										Grupo de control: 81 %	Grupo de control: 19 %
<b>Arrieta et al.</b> [24]	2015	90	Prospectivo, abierto	Afatinib	CPCNP	Tetraciclina 250 mg dos veces al día	4	Sin tratamiento	NCI CTCAE	Grupo de tetraciclina: 44,5 % Grupo de control: 75,6 %	Grupo de tetraciclina: 15,5 % Grupo de control: 35,6 %
<b>Melosky et al.</b> [25]	2015	150	Prospectivo, abierto	Erlotinib	CPCNP	Minociclina 100 mg dos veces al día frente a tratamiento reactivo con clindamicina tópica más hidrocortisona	4	Sin tratamiento	NCI CTCAE	Grupo de minociclina: 84 % Grupo de tratamiento reactivo: 84 % Grupo de control: 82 %	(G3) Grupo de minociclina: 12 % Grupo de tratamiento reactivo: 8 % Grupo de control: 28 %

**Tabla 2.** Reducción de la incidencia de erupciones acneiformes con doxiciclina.

Estudio	EGFR ITQ	Dosis de doxiciclina	Erupción cutánea de cualquier grado		Erupción cutánea de grado $\geq 2$	
			Grupo control	Grupo de doxiciclina	Grupo control	Grupo de doxiciclina
<i>Lacouture et al</i>	Dacomitinib	100 mg 2x/dia	74,2%	57,2%	31%	16,10%
<i>Deplanque et al</i>	Erlotinib	100 mg/ dia	81%	71% (p=0,18)	(G3) 19%	4% (p<0,001)

**Tabla 3.** Reducción de la incidencia de erupciones acneiformes con tetraciclina.

Estudio	EGFR ITQ	Dosis de minociclina	Erupción cutánea de cualquier grado		Erupción cutánea de grado $\geq 2$	
			Grupo control	Grupo de minociclina	Grupo control	Grupo de minociclina
<i>Arieta et al.</i>	Afatinib	250mg 2x/dia	75,60%	44,5% (p=0,046)	35,6%	15,6% (p=0,030)
<i>Jatoi et al.</i>	Gefitinib, Cetuximab, others	500mg/dia	76%	70% (p=0,61)	55%	17% (p=0,009)

**Tabla 4.** Reducción de la incidencia de erupciones acneiformes con minociclina.

Estudio	EGFR ITQ	Dosis de minociclina	Erupción cutánea de cualquier grado		Erupción cutánea de grado $\geq 2$	
			Grupo control	Grupo de minociclina	Grupo control	Grupo de minociclina
<i>Melosky et al</i>	Erlotinib	100mg 2x/dia	82,00%	84% (p=0,9769)	(G3) 28%	12% (p=0,0455)

Estudio	EGFR ITQ	Dosis de minociclina	Lux-Lung 8			
			Erupción cutánea de cualquier grado	Erupción cutánea de grado $\geq 2$	Erupción cutánea de cualquier grado	Erupción cutánea de grado $\geq 2$

Tabla 5. Resultados sobre la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento en los estudios de un solo brazo.

	% de reducción de la dosis			Interrupción del tratamiento
	Total (n)	Por toxicidad cutánea (n)	Por erupción acneiforme (n)	
Iwasaku et al	-----	19,5 % (8)	14.6% (6)	22.2% (9)
Okajima et al	58,7% (27)	-----	13% (6)	13% (6)
Ichiki et al	62% (18)	-----	-----	-----

<i>Okajima et al</i>	Afatinib	100mg/dia	50%	20%	67%	6%
----------------------	----------	-----------	-----	-----	-----	----

<i>Ichiki et al</i>	Afatinib	100mg/dia	44,80%	3,4%		
---------------------	----------	-----------	--------	------	--	--

Archer 1050

<i>Iwasaku et al</i>	Dacomitinib	100mg/dia	68,3%	26,8%	77,7%	25,3%
----------------------	-------------	-----------	-------	-------	-------	-------

**Tabla 6.** Resultados sobre la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento en los ECA.

	% de reducción de la dosis (n)		% de abandono del tratamiento (n)	
	Grupo de control	Grupo experimental	Grupo de control	Grupo experimental
Lacouture et al	24,2 % (16)	28,8 % (19)	22,7 % (15)	18,2 % (12)
Deplanque et al	43%	25% [p=0,02]	-----	-----
Arrieta et al	46,6%	53,4% [p=0,378]	-----	-----