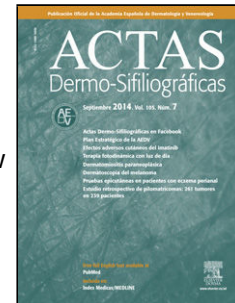


Journal Pre-proof

Efficacy of Widely Used Topical Drugs for Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis

X. Gao W. Xiang



PII: S0001-7310(25)00443-0

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.06.004>

Reference: AD 4405

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 5 November 2024

Accepted Date: 7 December 2024

Please cite this article as: Gao X, Xiang W, Efficacy of Widely Used Topical Drugs for Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.06.004>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4356

Review

Efficacy of Widely Used Topical Drugs for Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis

[[Artículo traducido]]Eficacia de los medicamentos locales de uso común en el tratamiento de la rosácea: evaluación sistemática y metaanálisis

X. Gao^a, W. Xiang^{b,*}

^aThe Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang, People's Republic of China

^bDepartment of Dermatology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang, People's Republic of China

* Corresponding author

E-mail address: xiangwenzhong@126.com (W. Xiang)

Abstract:

Topical interventions for rosacea are often used to relieve local symptoms. However, currently, there are few articles to systematically analyze the efficacy profile of topical drugs for rosacea. This study aimed to investigate the efficacy profile of widely used topical drugs. To acquire appropriate information from related literature, we looked into 4 databases. Efficacy was appraised with the Investigator Global Assessment, Clinician's Erythema Assessment, Patient's Self-Assessment and Subject Self-Assessment of Rosacea Facial Redness scales. Treatment-emergent adverse events and dermal tolerability were also recorded. According to 21 randomized controlled trials included, a total of 6 topical drugs including minocycline, ivermectin, azelaic acid, metronidazole, brimonidine and oxymetazoline were reported. These drugs are well-tolerated and safe. Ivermectin is more effective than azelaic acid and metronidazole. Azelaic acid has a better efficacy profile than metronidazole according to included studies. Minocycline turned out to be effective improving the symptoms of rosacea. Brimonidine and oxymetazoline both have significant effects on reducing facial redness.

Keywords: rosacea, topical, minocycline, ivermectin

Resumen

La intervención local de la rosácea se utiliza generalmente para aliviar los síntomas locales. Sin embargo, hasta ahora, pocos artículos han analizado sistemáticamente la eficacia de los medicamentos locales en el tratamiento de la rosácea. El objetivo de este estudio es investigar la eficacia de los medicamentos locales de uso común. Para obtener la información adecuada de la literatura relevante, recuperamos cuatro bases de datos. La eficacia se evalúa mediante la evaluación general del investigador, la evaluación del eritema del clínico, la autoevaluación del paciente y la autoevaluación de la escala de enrojecimiento facial rosácea del sujeto. También se registraron eventos adversos y tolerancia cutánea durante el tratamiento. Según los 21 ensayos aleatorizados controlados incluidos, hay seis fármacos tópicos, incluyendo minociclina, ivermectina, ácido azelaico, metronidazol, bromonidina e hidroximetazolina. Estos medicamentos tienen una buena tolerancia y seguridad. La ivermectina es más eficaz que el ácido azelaico y el metronidazol. Según el estudio incluido, el ácido azelaico es mejor que el metronidazol. La Minociclina puede mejorar eficazmente los síntomas de la rosácea. Tanto la bromonidina como la hidroximetazolina tienen un efecto significativo en la reducción del enrojecimiento facial.

Palabras clave: rosácea, aplicación externa, minociclina, ivermectina

Introducción

La rosácea es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica frecuente que produce rubor, enrojecimiento, pápulas eritematosas y pústulas en la cara¹ y puede afectar en cierta medida a la calidad de vida y la salud mental de los pacientes. La rosácea se suele clasificar en 4 subtipos principales en función de sus características morfológicas: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, fimatosa y ocular.² Sin embargo, la patogenia exacta de la rosácea sigue sin estar clara y los signos clínicos de los distintos pacientes son complejos. Existe un gran Nº de pacientes que padecen rosácea. En 2018, Gether L, et al. informaron que aproximadamente el 5,46% de la población adulta estaba afectada por rosácea según la información publicada.³

Actualmente, existen varias opciones de tratamiento para la rosácea, incluidas las intervenciones tópicas (por ejemplo, el gel de metronidazol y el gel de ácido azelaico) y sistemáticas (por ejemplo, antibióticos orales e isotretinoína) y terapia basada en láser o luz. Aunque se ha informado de que la luz de colorante pulsada y la luz pulsada intensa tienen un efecto similar en la reducción del eritema facial de la rosácea,⁴ aún se necesitan más estudios. Los fármacos tópicos son el tratamiento de primera línea para la rosácea de leve a moderada.¹ Para aliviar la rosácea papulopustulosa de leve a moderada debe considerarse un tratamiento sistemático o una terapia combinada.⁵

Los fármacos tópicos se utilizan a menudo para aliviar los síntomas locales y han ganado más atención. Existen muchos tipos de fármacos tópicos que han demostrado su eficacia para tratar la rosácea. Sin embargo, hasta ahora pocos artículos han analizado sistemáticamente el perfil de eficacia de los fármacos tópicos para la rosácea. Nuestra investigación intentó actualizar la información sobre el efecto curativo de varios fármacos tópicos para la rosácea. Basándonos en estudios anteriores, nos propusimos evaluar el

perfil de eficacia de los fármacos tópicos para la rosácea analizando los estudios existentes y comparando la tasa de incidencia de las reacciones adversas.

Material y métodos

Fuentes de datos y búsquedas

Dos redactores realizaron una búsqueda independiente hasta el 2 de diciembre de 2024. Utilizando las frases de búsqueda “rosacea AND topical”, se buscó en 4 bases de datos diferentes: PubMed, Embase, Web of Science y la Cochrane Library. La búsqueda no estuvo restringida por el idioma.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes (1) Para los estudios: sólo ensayos controlados aleatorios (ECA). (2) Para los sujetos: diagnóstico clínico de rosácea establecido mediante anamnesis y exploración física compatibles. (3) Para el grupo experimental: se utilizaron fármacos tópicos para tratar a los individuos del grupo experimental. No hay limitaciones en cuanto al tratamiento del grupo de control. Los criterios de exclusión fueron los siguientes (1) comentarios, revisiones, cartas, informes de casos o resúmenes de actas de congresos; (2) estudios repetitivos; (3) artículos carentes de datos relevantes; y (4) artículos en los que no participaran seres humanos.

Medidas de los resultados

Los puntos terminales primarios para evaluar el perfil de eficacia fueron la proporción y el número de individuos que alcanzaron el “éxito” (definido como IGA ≤ 1 en un sistema de 5 puntos e IGA ≤ 2 en un sistema de 7 puntos), la proporción y el número de individuos que alcanzaron una disminución de 2 grados o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el PSA en el último tratamiento registrado, la proporción y el número de individuos que alcanzaron una disminución de 2 grados o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el PSA en el último tratamiento registrado. Además, los indicadores de resultados secundarios registrados en el estudio fueron los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (EAETs) y la tolerancia cutánea.

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Las bases de datos fueron examinadas de forma independiente por 2 redactores diferentes utilizando los criterios de inclusión y exclusión. Se recurrió al arbitraje de un tercer autor para resolver alguna controversia. Se extrajeron del artículo el autor, el año de publicación, el país, las intervenciones, el número y el porcentaje de pacientes que lograron el éxito del IGA, el número y el porcentaje de pacientes que observaron una disminución de uno o más grados con respecto al valor inicial en el CEA y el PSA, el número y el porcentaje de pacientes que observaron una disminución de uno o más grados con respecto al valor inicial en el CEA y el PSA, los EAETs y la tolerabilidad cutánea. El riesgo de sesgo de cada estudio se evaluó utilizando como guía las normas del Manual Cochrane para Revisores (Cochrane Reviewers' Handbook).

Análisis y síntesis de datos

Se sintetizaron los datos mediante el programa informático Review Manager (RevMan 5.3.5) para realizar el metanálisis. Se extrajeron datos binarios de cada estudio para 2 grupos con el fin de evaluar el perfil de eficacia de varios fármacos locales ampliamente utilizados. Además, se elaboró una tabla de clasificación para determinar el riesgo relativo (RR, IC 95%) y obtener una estimación global agregada. Se utilizaron las pruebas estadísticas de I^2 y la Chi-cuadrado para comprobar la heterogeneidad entre los estudios. Los valores de $I^2 < 50\%$ muestran una heterogeneidad baja; entre 50% y 75%, una heterogeneidad sustancial; y $> 75\%$, una heterogeneidad alta. Para la prueba Chi-cuadrado, el valor p de la correlación estadística representa la significación estadística de la heterogeneidad. En presencia de heterogeneidad significativa ($I^2 > 50\%$), se utilizó un modelo de efectos aleatorios con fines analíticos. En caso contrario, se utilizó el modelo de efectos fijos.

Resultados

Búsqueda bibliográfica

Utilizando los términos de búsqueda, encontramos un total de 6854 artículos. Tras eliminar los duplicados, quedaron 4075 artículos. Tras examinar los títulos y resúmenes de estos artículos, se eliminaron 2819 artículos no relacionados y se excluyeron 999 artículos como ensayos controlados no aleatorios. Finalmente, tras excluir 257 artículos que no tenían datos útiles, se incluyeron en el metaanálisis un total de 21 artículos. Fig. 1 La Fig. 1 muestra el proceso de cribado de la literatura.

Características de los estudios y evaluación del riesgo de sesgo

Los 21 artículos incluidos en el metaanálisis están en inglés. Estos artículos procedían de 4 países diferentes (18 de Estados Unidos, 1 de Francia, 1 de Japón y 1 de Alemania). En la Tabla 3 se muestran más detalles. En la Fig. 2 se muestra un resumen del riesgo de sesgo. Seis estudios tenían un riesgo de sesgo bajo, mientras que se consideró que los otros 22 estudios tenían un riesgo de sesgo poco claro.

Resultados del metanálisis

Según los artículos incluidos, se identificaron 6 fármacos tópicos para la rosácea cuyo perfil de eficacia puede analizarse; entre ellos la ivermectina, la minociclina, el ácido azelaico, el metronidazol, la brimonidina y la oximetazolina. Los resultados del metaanálisis y del diagrama de bosque se muestran en las siguientes figuras.

En primer lugar, con respecto al perfil de eficacia de la minociclina, como se muestra en la Fig. 3 Fig. 3a, se incluyeron un total de 4 estudios. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de minociclina y los vehículos (DM, 1,29; IC 95%, 1,15-1,45; $p < 0,00001$).

En segundo lugar, respecto al perfil de eficacia de la ivermectina, como se muestra en la Fig. 3b, se incluyeron un total de 4 estudios. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de ivermectina y el comparador (DM, 1,56; IC 95%, 1,23-1,97; $p = 0,0003$).

En tercer lugar, en cuanto al perfil de eficacia del metronidazol, como se muestra en la Fig. 3c, se incluyeron un total de 2 estudios. El metaanálisis estimó que no había diferencias estadísticamente significativas en la tasa de participantes que alcanzaban el “éxito” de la IGA ($IGA \leq 1$) entre el grupo de metronidazol al 0,75% y el grupo de comparación (DM, 1,30; IC 95%, 0,54-3,09; $p = 0,56$).

En cuarto lugar, en cuanto al perfil de eficacia de la oximetazolina, como se muestra en la Fig. 3d, se incluyeron un total de 2 estudios. La oximetazolina mostró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de participantes que lograron una disminución de 2 grados o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el SSA (DM, 2,31; IC 95%, 1,49-3,58; $p = 0,0002$).

En quinto lugar, en relación con el perfil de eficacia del ácido azelaico, se incluyó un total de 9 estudios. En estos artículos había 2 tipos de métodos de puntuación. Un total de 3 artículos aplicaron un sistema de puntuación estático de 7 puntos, como se menciona en la Tabla 2, de 0 (limpio) a 6 (grave). En este sistema, el “éxito” se definió como $IGA \leq 2$ (limpio, mínimo y leve). Como se muestra en la Fig. 4 Fig. 4a, la tasa de éxito fue mayor en el grupo del ácido azelaico al 15% (DM, 1,26; IC 95%, 1,10-1,45; $p = 0,001$). Un total de 6 estudios utilizaron el IGA como se menciona en la Tabla 1. Como se muestra en la Fig. 4b, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el ácido azelaico y el comparador (DM, 1,06; IC 95%, 0,84-1,32; $p = 0,64$).

En sexto lugar, con respecto al perfil de eficacia de la brimonidina, como se muestra en la Fig. 5 Fig. 5a Fig. 5, se incluyeron un total de 2 estudios. La tasa de pacientes que lograron una disminución de 2 grados o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el PSA fue mayor en el grupo de brimonidina y hubo significación entre los 2 grupos (DM, 2,79; IC 95%, 1,91-4,08; $p < 0,00001$). Fig. 5 Fig. 5b ilustra 1 artículo sobre la tasa de pacientes que lograron una mejoría de 1 grado tanto en el CEA como en el PSA como resultado de la eficacia. También hubo significación entre los 2 grupos (DM, 1,67; IC 95%, 1,37-2,03; $p < 0,00001$).

Discusión

La rosácea es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por una disfunción inmunitaria y un trastorno neurovascular. Aunque los médicos pueden aliviar los síntomas de los pacientes eligiendo diferentes intervenciones potenciales, la rosácea es difícil de curar.²⁷

En el cribado de los ECA relacionados, se comunicaron diversos criterios de valoración de la eficacia. En nuestro estudio, utilizamos el IGA, el IGE, el CEA, el PSA y el SSA para cuantificar los perfiles de eficacia. El IGA se basó en la gravedad de las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) y el eritema, y los criterios de puntuación del IGE fueron los mismos que los del IGA. El CEA y el PSA fueron los sistemas de puntuación del eritema de clínicos y pacientes, respectivamente. El SSA era similar al PSA porque ambos se basan en las sensaciones de los pacientes. Las 4 escalas eran relativamente sencillas y claras, por lo que decidimos tomarlas como medida de los índices de resultados. Aunque muchos ECA relacionados se centraron en el cambio del recuento de lesiones inflamatorias, no se dispuso de resultados de datos unificados para el

análisis. Dado que algunos estudios utilizaron diferentes normas de gradación del eritema, decidimos excluirlos.

Entre los fármacos estudiados en este artículo, la minociclina, la ivermectina y el metronidazol son antibióticos. La minociclina es una tetraciclina semisintética de segunda generación y amplio espectro que ha demostrado tener propiedades antibacterianas y antiinflamatorias.²⁸ La minociclina solía ser un tratamiento sistemático para la rosácea, pero la terapia oral puede provocar efectos secundarios generales, como efectos secundarios gastrointestinales.²⁹ Su uso tópico es relativamente nuevo. Sin embargo, se ha informado de que la aplicación tópica de minociclina proporciona una mayor concentración y durabilidad del fármaco en la piel frente a la administración oral.³⁰ La minociclina puede eliminar eficazmente los patógenos externos que causan infecciones superficiales, especialmente los causados por bacterias Gram-positivas.^{31,32} En los 3 estudios incluidos,¹²⁻¹⁴ la minociclina es segura y bien tolerada en pacientes con rosácea papulopustulosa.

El metronidazol se ha utilizado para tratar la rosácea durante muchos años y se ha documentado su perfil de seguridad.³³ Narayanan S et al. llegaron a la siguiente conclusión a partir de un experimento con modelos de lípidos cutáneos: el metronidazol ejerce un efecto antioxidante a través de 2 vías diferentes: reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en los tejidos e inactivando los ROS existentes.³⁴ Esta es probablemente la razón principal de la eficacia clínica del metronidazol. El metronidazol tópico se utiliza para tratar las lesiones inflamatorias relacionadas con la rosácea. En comparación con el vehículo, el metronidazol tiene un mejor efecto terapéutico en la rosácea, aunque su perfil de eficacia es inferior al de la ivermectina y el ácido azelaico según los resultados. Estudios anteriores también han demostrado que el metronidazol es eficaz para reducir el eritema, las pápulas y las pústulas.³⁵⁻³⁹

En cuanto a la ivermectina, es un fármaco del tipo de la avermectina que ejerce efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias y la regulación al alza de la citocina antiinflamatoria IL-10.^{6,40} También se ha informado que la ivermectina ejerce un efecto antiparasitario.⁴¹ En 2020 se publicó un estudio sobre el perfil de eficacia de la ivermectina, cuyos resultados fueron los mismos que los nuestros.⁴² En los últimos 2 años no han aparecido nuevos ensayos controlados aleatorizados con resultados para evaluar el perfil de eficacia de la ivermectina tópica. La ivermectina se tolera bien entre los pacientes de los estudios incluidos y parece ser más eficaz que el metronidazol y el ácido azelaico. Además, un régimen a largo plazo de 52 semanas de ivermectina demostró ser seguro y eficaz.¹¹ Sin embargo, en los ensayos clínicos la ivermectina sólo se ha utilizado en la rosácea papulopustular de moderada a grave y principalmente en pacientes de raza caucásica, lo que limita la universalidad de los datos.⁴³

Los mecanismos farmacológicos del ácido azelaico se han investigado en muchos estudios, como la inhibición de la supervivencia y viabilidad microbianas, la regulación de la diferenciación epidérmica y la acción inhibidora sobre la generación o liberación de ROS en los neutrófilos.⁴⁴⁻⁴⁶ El perfil de eficacia del ácido azelaico en el tratamiento de la rosácea puede deberse a la inhibición de la catelicidina y la caliceína 5, factores que se considera que desempeñan papeles fundamentales en la fisiopatología de la rosácea.⁴⁷ En nuestro metaanálisis, el ácido azelaico demostró tener un efecto significativo frente a los excipientes. Además, el ácido azelaico siempre se tolera bien y constituye una opción de tratamiento factible para los pacientes con rosácea.

Los agonistas tópicos de los receptores adrenérgicos α han sido reconocidos como una opción de tratamiento de la rosácea con eritema facial persistente.^{24,48,49} La brimonidina tiene una alta afinidad por los adrenoceptores α_2 y la oximetazolina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_1 . Estos dos agentes se unen a los receptores específicos de los músculos lisos que rodean los vasos, lo que provoca vasoconstricción.^{48,50} Por lo tanto, estos dos fármacos son adecuados para tratar el eritema facial. En los resultados de nuestro análisis, la brimonidina y la oximetazolina demostraron ser más eficaces que el vehículo. El uso combinado de brimonidina más ivermectina también aumenta la tasa de éxito del tratamiento.⁹ Dado que el número de ECA sobre la brimonidina y la oximetazolina es insuficiente, esperamos que se realicen más investigaciones sobre el perfil de eficacia de los 2 fármacos.

Aunque nuestro metaanálisis ofreció una visión general de los fármacos tópicos para la rosácea, aún presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la mayoría de los estudios incluidos se realizaron en América, por lo que no se cuenta con datos experimentales de otras poblaciones, especialmente de población asiática. Las diferencias en la prevalencia y gravedad de la enfermedad entre poblaciones de distintas regiones pueden alterar los resultados del análisis. En segundo lugar, el número de estudios incluidos sobre varios fármacos fue limitado. Ensayos clínicos a mayor escala serían más convincentes. En tercer lugar, dado que la mayoría de los estudios probaron fármacos tópicos en pacientes con rosácea de moderada (IGA = 3) a grave (IGA = 4), no pudimos evaluar el perfil de eficacia de los pacientes leves (IGA = 2). Los ECA con la mejora del eritema como indicador de resultado también incluyeron participantes con eritema de moderado a grave. Siguen siendo necesarios más estudios realizados con pacientes con una afectación leve. En cuarto lugar, se realizaron escasas comparaciones entre el perfil de eficacia de múltiples fármacos, aunque se dieron más ensayos de comparación entre diferentes fármacos y vehículos. Por lo tanto, se necesitan más estudios prospectivos y de alta calidad para verificar el perfil de eficacia de múltiples fármacos tópicos en la rosácea.

Conclusiones

Este metaanálisis analizó el perfil de eficacia de 6 fármacos tópicos para el tratamiento de la rosácea, entre ellos la minociclina, la ivermectina, el ácido azelaico, el metronidazol, la brimonidina y la oximetazolina. El perfil de eficacia de estos fármacos demostró ser superior al de los vehículos. Todos estos fármacos son bien tolerados y seguros. Entre ellos, la ivermectina demostró ser más eficaz que el ácido azelaico y el metronidazol. El ácido azelaico tiene un perfil de eficacia mejor que el metronidazol según los estudios incluidos. La minociclina resultó eficaz para mejorar los síntomas de la rosácea. Tanto la brimonidina como la oximetazolina tuvieron un efecto significativo en la reducción del enrojecimiento facial. También hay ciertas perspectivas de la aplicación de combinaciones de fármacos. En el futuro se esperan estudios de mayor escala y duración.

Aprobación ética

Este artículo se basa en estudios realizados previamente y no contiene nuevos estudios con participantes humanos o animales realizados por ninguno de los autores.

Financiación

Este estudio contó con el apoyo de <ce:grant-sponsor id=«gs1»>Hangzhou health science and technology key project</ce:grant-sponsor> (n.º <ce:grant-number refid=«gs1»>20220054</ce:grant-number>). Este trabajo contó con el apoyo de <ce:grant-sponsor id=«gs2»>Hangzhou medical key discipline construction project</ce:grant-sponsor> (No. <ce:grant-number refid=«gs2»>[37]21-3</ce:grant-number>) y <ce:grant-sponsor id=«gs3»>Proyecto de apoyo al desarrollo de la industria biomédica y sanitaria de Hangzhou</ce:grant-sponsor> (<ce:grant-number refid=«gs3»>2021WJCY159</ce:grant-number>).

Contribuciones de los autores

Xingyue Gao: Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador original, Visualización, Validación, Supervisión, Software, Recursos, Administración del proyecto, Metodología, Investigación, Análisis formal, Curación de datos, Conceptualización. Wenzhong Xiang: Redacción - revisión y edición, Adquisición de fondos. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Referencias

<BIBL>

<BIB>

1

S van Zuuren F E.J.

S Fedorowicz F Z.

S Carter F B.

S van der Linden F M.M.

S Charland F L.

AT Interventions for rosacea

JT Cochrane Database Syst Rev

V 4

D 2015

P CD003262

<original_ref>van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Carter B., van der Linden M.M., Charland L., Interventions for rosacea, Cochrane Database Syst Rev, 4, 2015, CD003262</original_ref>

</BIB>

<BIB>

2

S Wilkin F J.

S Dahl F M.

S Detmar F M.

S Drake F L.

S Liang F M.H.

S Odom F R.<ET-AL>

AT Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea

JT J Am Acad Dermatol

V 50

D 2004

P 907-L 912

<original_ref>Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang M.H., Odom R., Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea, J Am Acad Dermatol, 50, 2004, 907- 912</original_ref>

</BIB>

<BIB>

3

S Gether F L.

S Overgaard F L.K.

S Egeberg F A.

S Thyssen F J.P.

AT Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis

JT Br J Dermatol

V 179

D 2018

P 282-L 289

<original_ref>Gether L., Overgaard L.K., Egeberg A., Thyssen J.P., Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis, Br J Dermatol, 179, 2018, 282- 289</original_ref>

</BIB>

<BIB>

4

S Chang F H.C.

S Chang F Y.S.

AT Pulsed dye laser versus intense pulsed light for facial erythema of rosacea: a systematic review and meta-analysis

JT J Dermatolog Treat

V 33

D 2022

P 2394-L 2396

<original_ref>Chang H.C., Chang Y.S., Pulsed dye laser versus intense pulsed light for facial erythema of rosacea: a systematic review and meta-analysis, J Dermatolog Treat, 33, 2022, 2394- 2396</original_ref>

</BIB>

<BIB>

5

S Anzengruber F F.

S Czernielewski F J.

S Conrad F C.

S Feldmeyer F L.

S Yawalkar F N.

S Häusermann F P.<ET-AL>

AT Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 31

D 2017

P 1775-L 1791

<original_ref>Anzengruber F., Czernielewski J., Conrad C., Feldmeyer L., Yawalkar N., Häusermann P., Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea, J Eur Acad Dermatol Venereol, 31, 2017, 1775-1791</original_ref>

</BIB>

<BIB>

6

S Gold F L.S.

S Kircik F L.

S Fowler F J.

S Tan F J.

S Draelos F Z.

S Fleischer F A.<ET-AL>

AT Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies

JT J Drugs Dermatol

V 13

D 2014

P 316-L 323

<original_ref>Gold L.S., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A., Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies, J Drugs Dermatol, 13, 2014, 316-323</original_ref>

</BIB>

<BIB>

7

S Baumann F L.

S Goldberg F D.J.

S Gold F L.S.

S Tanghetti F E.A.

S Lain F E.

S Kaufman F J.<ET-AL>

AT Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the second REVEAL trial

JT J Drugs Dermatol

V 17

D 2018

P 290-L 298

<original_ref>Baumann L., Goldberg D.J., Gold L.S., Tanghetti E.A., Lain E., Kaufman J., Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the second REVEAL trial, J Drugs Dermatol, 17, 2018, 290-298</original_ref>

</BIB>

<BIB>

8

S Elewski F B.E.

S Fleischer F A.B.

S Pariser F D.M.

AT A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial

JT Arch Dermatol

V 139

D 2003

P 1444-L 1450

<original_ref>Elewski B.E., Fleischer A.B., Pariser D.M., A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial, Arch Dermatol, 139, 2003, 1444- 1450</original_ref>

</BIB>

<BIB>

9

S Gold F L.S.

S Papp F K.

S Lynde F C.

S Lain F E.

S Gooderham F M.

S Johnson F S.<ET-AL>

AT Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study

JT J Drugs Dermatol

V 16

D 2017

P 909-L 916

<original_ref>Gold L.S., Papp K., Lynde C., Lain E., Gooderham M., Johnson S., Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study, J Drugs Dermatol, 16, 2017, 909- 916</original_ref>

</BIB>

<BIB>

10

S Taieb F A.

S Ortonne F J.P.

S Ruzicka F T.

S Roszkiewicz F J.

S Berth-Jones F J.

S Peirone F M.H.<ET-AL>

AT Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial

JT Br J Dermatol

V 172

D 2015

P 1103-L 1110

<original_ref>Taieb A., Ortonne J.P., Ruzicka T., Roszkiewicz J., Berth-Jones J., Peirone M.H., Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial, Br J Dermatol, 172, 2015, 1103-1110</original_ref>

</BIB>

<BIB>

11

S Gold F L.S.

S Kircik F L.

S Fowler F J.

S Jackson F J.M.

S Tan F J.

S Draelos F Z.<ET-AL>

AT Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials

JT J Drugs Dermatol

V 13

D 2014

P 1380-L 1386

<original_ref>Gold L.S., Kircik L., Fowler J., Jackson J.M., Tan J., Draelos Z., Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials, J Drugs Dermatol, 13, 2014, 1380-1386</original_ref>

</BIB>

<BIB>

12

S Gold F L.S.

S Del Rosso F J.Q.

S Kircik F L.

S Bhatia F N.D.

S Hooper F D.

S Nahm F W.K.<ET-AL>

AT Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials

JT J Am Acad Dermatol

V 82

D 2020

P 1166-L 1173

<original_ref>Gold L.S., Del Rosso J.Q., Kircik L., Bhatia N.D., Hooper D., Nahm W.K., Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials, J Am Acad Dermatol, 82, 2020, 1166- 1173</original_ref>

</BIB>

<BIB>

13

S Webster F G.

S Draelos F Z.D.

S Graber F E.

S Lee F M.S.

S Dhawan F S.

S Salman F M.<ET-AL>

AT A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea

JT Br J Dermatol

V 183

D 2020

P 471-L 479

<original_ref>,, Webster G., Draelos Z.D., Graber E., Lee M.S., Dhawan S., Salman M., A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea, Br J Dermatol, 183, 2020, 471- 479</original_ref>

</BIB>

<BIB>

14

S Mrowietz F U.

S Kedem F T.H.

S Keynan F R.

S Eini F M.

S Tamarkin F D.

S Rom F D.<ET-AL>

AT A phase II, randomized, double-blind clinical study evaluating the safety, tolerability, and efficacy of a topical minocycline foam, FMX103, for the treatment of facial papulopustular rosacea

JT Am J Clin Dermatol

V 19

D 2018

P 427-L 436

<original_ref>Mrowietz U., Kedem T.H., Keynan R., Eini M., Tamarkin D., Rom D., A phase II, randomized, double-blind clinical study evaluating the safety, tolerability, and efficacy of a topical minocycline foam, FMX103, for the treatment of facial papulopustular rosacea, Am J Clin Dermatol, 19, 2018, 427- 436</original_ref>

</BIB>

<BIB>

15

Nct. A study to evaluate safety and equivalence of generic azelaic acid foam and Finacea® foam in patients with rosacea; 2017. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287791>.

<original_ref>,,Nct. A study to evaluate safety and equivalence of generic azelaic acid foam and Finacea® foam in patients with rosacea; 2017. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287791>.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

16

S Draelos F Z.D.

S Elewski F B.E.

S Harper F J.C.

S Sand F M.

S Staedtler F G.

S Nkulikiyinka F R.<ET-AL>

AT A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea

JT Cutis

V 96

D 2015

P 54-L 61

<original_ref>,, Draelos Z.D., Elewski B.E., Harper J.C., Sand M., Staedtler G., Nkulikiyinka R., A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea, Cutis, 96, 2015, 54- 61</original_ref>

</BIB>

<BIB>

17

Nct. A study to evaluate the safety and clinical study of azelaic acid gel 15% in patients with moderate facial rosacea; 2014. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287791>.

<original_ref>,Nct. A study to evaluate the safety and clinical study of azelaic acid gel 15% in patients with moderate facial rosacea; 2014.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287791>.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

18

S Draelos F Z.D.

S Elewski F B.

S Staedtler F G.

S Havlickova F B.

AT Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study

JT Cutis

V 92

D 2013

P 306-L 317

<original_ref>Draelos Z.D., Elewski B., Staedtler G., Havlickova B., Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study, Cutis, 92, 2013, 306- 317</original_ref>

</BIB>

<BIB>

19

Nct. Safety and efficacy of azelaic acid foam, 15% in papulopustular rosacea; 2012.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555463>.

<original_ref>„Nct. Safety and efficacy of azelaic acid foam, 15% in papulopustular rosacea; 2012.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555463>.</original_ref>

</BIB>

<BIB>

20

S Del Rosso F J.Q.

S Bruce F S.

S Jarratt F M.

S Menter F A.

S Staedtler F G.

AT Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea

JT J Drugs Dermatol

V 9

D 2010

P 607-L 613

<original_ref>Del Rosso J.Q., Bruce S., Jarratt M., Menter A., Staedtler G., Efficacy of topical azelaic acid (AzA) gel 15% plus oral doxycycline 40mg versus metronidazole gel 1% plus oral doxycycline 40mg in mild-to-moderate papulopustular rosacea, J Drugs Dermatol, 9, 2010, 607-613</original_ref>

</BIB>

<BIB>

21

S Thiboutot F D.

S Thieroff-Ekerdt F R.

S Graupe F K.

AT Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies

JT J Am Acad Dermatol

V 48

D 2003

P 836-L 845

<original_ref>Thiboutot D., Thieroff-Ekerdt R., Graupe K., Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies, J Am Acad Dermatol, 48, 2003, 836- 845</original_ref>

</BIB>

<BIB>

22

S Miyachi F Y.

S Yamasaki F K.

S Fujita F T.

S Fujii F C.

AT Metronidazole gel (0.75%) in Japanese patients with rosacea: a randomized, vehicle-controlled, phase 3 study

JT J Dermatol

V 49

D 2022

P 330-L 340

<original_ref>Miyachi Y., Yamasaki K., Fujita T., Fujii C., Metronidazole gel (0.75%) in Japanese patients with rosacea: a randomized, vehicle-controlled, phase 3 study, J Dermatol, 49, 2022, 330- 340</original_ref>

</BIB>

<BIB>

23

S Jackson F J.M.

S Fowler F J.

S Moore F A.

S Jarratt F M.

S Jones F T.

S Meadows F K.<ET-AL>

AT Improvement in facial erythema within 30minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea

JT J Drugs Dermatol

V 13

D 2014

P 699-L 704

<original_ref>Jackson J.M., Fowler J., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., Improvement in facial erythema within 30minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea, J Drugs Dermatol, 13, 2014, 699- 704</original_ref>

</BIB>

<BIB>

24

S Fowler F J.

S Jackson F J.M.

S Moore F A.

S Jarratt F M.

S Jones F T.

S Meadows F K.<ET-AL>

AT Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies

JT J Drugs Dermatol

V 12

D 2013

P 650-L 656

<original_ref>Fowler J., Jackson J.M., Moore A., Jarratt M., Jones T., Meadows K., Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies, J Drugs Dermatol, 12, 2013, 650- 656</original_ref>

</BIB>

<BIB>

25

S Fowler F J.

S Jarrat F M.

S Moore F A.

S Meadows F K.

S Pollack F A.

S Steinhoff F M.<ET-AL>

AT Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies

JT Br J Dermatol

V 166

D 2012

P 633-L 641

<original_ref>Fowler J., Jarrat M., Moore A., Meadows K., Pollack A., Steinhoff M., Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of

rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies, Br J Dermatol, 166, 2012, 633- 641</original_ref>

</BIB>

<BIB>

26

S Kircik F L.H.

S DoBois F J.

S Draelos F Z.D.

S Werschler F P.

S Grande F K.

S Cook-Bolden F F.E.<ET-AL>

AT Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial

JT J Drugs Dermatol

V 17

D 2018

P 97-L 105

<original_ref>Kircik L.H., DoBois J., Draelos Z.D., Werschler P., Grande K., Cook-Bolden F.E., Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial, J Drugs Dermatol, 17, 2018, 97- 105</original_ref>

</BIB>

<BIB>

27

S Rainer F B.M.

S Kang F S.

S Chien F A.L.

AT Rosacea: epidemiology, pathogenesis, and treatment

JT Dermatoendocrinology

V 9

D 2017

P e1361574

<original_ref>Rainer B.M., Kang S., Chien A.L., Rosacea: epidemiology, pathogenesis, and treatment, Dermatoendocrinology, 9, 2017, e1361574</original_ref>

</BIB>

<BIB>

28

S Singh F S.

S Khanna F D.

S Kalra F S.

AT Minocycline and doxycycline: more than antibiotics

JT Curr Mol Pharmacol

V 14

D 2021

P 1046-L 1065

<original_ref>Singh S., Khanna D., Kalra S., Minocycline and doxycycline: more than antibiotics, Curr Mol Pharmacol, 14, 2021, 1046- 1065</original_ref>

</BIB>

<BIB>

29

S Garner F S.E.

S Eady F A.

S Bennett F C.

S Newton F J.N.

S Thomas F K.

S Popescu F C.M.

AT Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety

JT Cochrane Database Syst Rev

V 2012

D 2012

P CD002086

<original_ref>Garner S.E., Eady A., Bennett C., Newton J.N., Thomas K., Popescu C.M., Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety, Cochrane Database Syst Rev, 2012, 2012, CD002086</original_ref>

</BIB>

<BIB>

30

S Martins F A.M.

S Marto F J.M.

S Johnson F J.L.

S Graber F E.M.

AT A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea

JT Antibiotics (Basel)

V 10

D 2021

P 757

<original_ref>Martins A.M., Marto J.M., Johnson J.L., Graber E.M., A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea, Antibiotics (Basel), 10, 2021, 757</original_ref>

</BIB>

<BIB>

31

S Kassem F A.A.

S Ismail F F.A.

S Naggar F V.F.

S Aboulmagd F E.

AT Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets

JT AAPS PharmSciTech

V 15

D 2014

P 1021-L 1028

<original_ref>Kassem A.A., Ismail F.A., Naggar V.F., Aboulmagd E., Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets, AAPS PharmSciTech, 15, 2014, 1021- 1028</original_ref>

</BIB>

<BIB>

32

S Schwartz F B.S.

S Graber F C.J.

S Diep F B.A.

S Basuino F L.

S Perdreau-Remington F F.

S Chambers F H.F.

AT Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300

JT Clin Infect Dis

V 48

D 2009

P 1483-L 1484

<original_ref>Schwartz B.S., Graber C.J., Diep B.A., Basuino L., Perdreau-Remington F., Chambers H.F., Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300, Clin Infect Dis, 48, 2009, 1483- 1484</original_ref>

</BIB>

<BIB>

33

S Aronson F I.K.

S Rumsfield F J.A.

S West F D.P.

S Alexander F J.

S Fischer F J.H.

S Paloucek F F.P.

AT Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea

JT Drug Intell Clin Pharm

V 21

D 1987

P 346-L 351

<original_ref>Aronson I.K., Rumsfield J.A., West D.P., Alexander J., Fischer J.H., Paloucek F.P., Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea, Drug Intell Clin Pharm, 21, 1987, 346-351</original_ref>

</BIB>

<BIB>

34

S Narayanan F S.

S Hünerbein F A.

S Getie F M.

S Jäckel F A.

S Neubert F R.H.

AT Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system

JT J Pharm Pharmacol

V 59

D 2007

P 1125-L 1130

<original_ref>Narayanan S., Hünerbein A., Getie M., Jäckel A., Neubert R.H., Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system, J Pharm Pharmacol, 59, 2007, 1125- 1130</original_ref>

</BIB>

<BIB>

35

S van Zuuren F E.J.

S Kramer F S.F.

S Carter F B.R.

S Graber F M.A.

S Fedorowicz F Z.

AT Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review

JT Br J Dermatol

V 165

D 2011

P 760-L 781

<original_ref>van Zuuren E.J., Kramer S.F., Carter B.R., Graber M.A., Fedorowicz Z., Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review, Br J Dermatol, 165, 2011, 760- 781</original_ref>

</BIB>

<BIB>

36

S Nielsen F P.G.

AT Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study

JT Br J Dermatol

V 108

D 1983

P 327-L 332

<original_ref>Nielsen P.G., Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study, Br J Dermatol, 108, 1983, 327- 332</original_ref>

</BIB>

<BIB>

37

S Bleicher F P.A.

S Charles F J.H.

S Sober F A.J.

AT Topical metronidazole therapy for rosacea

JT Arch Dermatol

V 123

D 1987

P 609-L 614

<original_ref>Bleicher P.A., Charles J.H., Sober A.J., Topical metronidazole therapy for rosacea, Arch Dermatol, 123, 1987, 609- 614</original_ref>

</BIB>

<BIB>

38

S Breneman F D.L.

S Stewart F D.

S Hevia F O.

S Hino F P.D.

S Drake F L.A.

AT A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea

JT Cutis

V 61

D 1998

P 44-L 47

<original_ref>,, Breneman D.L., Stewart D., Hevia O., Hino P.D., Drake L.A., A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea, Cutis, 61, 1998, 44- 47</original_ref>

</BIB>

<BIB>

39

S Lowe F N.J.

S Henderson F T.

S Millikan F L.E.

S Smith F S.

S Turk F K.

S Parker F F.

AT Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: a prospective open trial

JT Cutis

V 43

D 1989

P 283-L 286

<original_ref>Lowe N.J., Henderson T., Millikan L.E., Smith S., Turk K., Parker F., Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: a prospective open trial, Cutis, 43, 1989, 283-286</original_ref>

</BIB>

<BIB>

40

S Ci F X.

S Li F H.

S Yu F Q.

S Zhang F X.

S Yu F L.

S Chen F N.<ET-AL>

AT Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway

JT Fundam Clin Pharmacol

V 23

D 2009

P 449-L 455

<original_ref>Ci X., Li H., Yu Q., Zhang X., Yu L., Chen N., Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway, Fundam Clin Pharmacol, 23, 2009, 449- 455</original_ref>

</BIB>

<BIB>

41

S Schaller F M.

S Gonser F L.

S Belge F K.

S Braunsdorf F C.

S Nordin F R.

S Scheu F A.<ET-AL>

AT Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea

JT J Eur Acad Dermatol Venereol

V 31

D 2017

P 1907-L 1911

<original_ref>Schaller M., Gonser L., Belge K., Braunsdorf C., Nordin R., Scheu A., Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea, J Eur Acad Dermatol Venereol, 31, 2017, 1907- 1911</original_ref>

</BIB>

<BIB>

42

S Husein-ElAhmed F H.

S Steinhoff F M.

AT Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular rosacea: a systematic review and meta-analysis

JT Dermatol Ther

V 33

D 2020

P e13203

<original_ref>Husein-ElAhmed H., Steinhoff M., Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular rosacea: a systematic review and meta-analysis, Dermatol Ther, 33, 2020, e13203</original_ref>

</BIB>

<BIB>

43

S Ebbelaar F C.C.F.

S Venema F A.W.

S Van Dijk F M.R.

AT Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations

JT Dermatol Ther (Heidelb)

V 8

D 2018

P 379-L 387

<original_ref>Ebbelaar C.C.F., Venema A.W., Van Dijk M.R., Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations, Dermatol Ther (Heidelb), 8, 2018, 379- 387</original_ref>

</BIB>

<BIB>

44

S Gollnick F H.

S Layton F A.

AT Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea

JT Expert Opin Pharmacother

V 9

D 2008

P 2699-L 2706

<original_ref>Gollnick H., Layton A., Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea, Expert Opin Pharmacother, 9, 2008, 2699- 2706</original_ref>

</BIB>

<BIB>

45

S Bojar F R.A.

S Cunliffe F W.J.

S Holland F K.T.

AT Disruption of the transmembrane pH gradient – a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*

JT J Antimicrob Chemother

V 34

D 1994

P 321-L 330

<original_ref>Bojar R.A., Cunliffe W.J., Holland K.T., Disruption of the transmembrane pH gradient – a possible mechanism for the antibacterial action of azelaic acid in *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*, J Antimicrob Chemother, 34, 1994, 321- 330</original_ref>

</BIB>

<BIB>

46

S Akamatsu F H.

S Komura F J.

S Asada F Y.

S Miyachi F Y.

S Niwa F Y.

AT Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases

JT Arch Dermatol Res

V 283

D 1991

P 162-L 166

<original_ref>Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y., Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases, Arch Dermatol Res, 283, 1991, 162- 166</original_ref>

</BIB>

<BIB>

47

S Coda F A.B.

S Hata F T.

S Miller F J.

S Audish F D.

S Kotol F P.

S Two F A.

AT Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel

JT J Am Acad Dermatol

V 69

D 2013

P 570-L 577

<original_ref>Coda A.B., Hata T., Miller J., Audish D., Kotol P., Two A., Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel, J Am Acad Dermatol, 69, 2013, 570- 577</original_ref>

</BIB>

<BIB>

48

S Two F A.M.

S Wu F W.

S Gallo F R.L.

S Hata F T.R.

AT Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea

JT J Am Acad Dermatol

V 72

D 2015

P 761-L 770

<original_ref>Two A.M., Wu W., Gallo R.L., Hata T.R., Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea, J Am Acad Dermatol, 72, 2015, 761- 770</original_ref>

</BIB>

<BIB>

49

S Moore F A.

S Kempers F S.

S Murakawa F G.

S Weiss F J.

S Tauscher F A.

S Swinyer F L.<ET-AL>

AT Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study

JT J Drugs Dermatol

V 13

D 2014

P 56-L 61

<original_ref>Moore A., Kempers S., Murakawa G., Weiss J., Tauscher A., Swinyer L., Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study, J Drugs Dermatol, 13, 2014, 56- 61</original_ref>

</BIB>

<BIB>

50

S Docherty F J.R.

S Steinhoff F M.

S Lorton F D.

S Detmar F M.

S Schäfer F G.

S Holmes F A.<ET-AL>

AT Multidisciplinary consideration of potential pathophysiologic mechanisms of paradoxical erythema with topical brimonidine therapy

JT Adv Ther

V 33

D 2016

P 1885-L 1895

<original_ref>Docherty J.R., Steinhoff M., Lorton D., Detmar M., Schäfer G., Holmes A., Multidisciplinary consideration of potential pathophysiologic mechanisms of paradoxical erythema with topical brimonidine therapy, Adv Ther, 33, 2016, 1885- 1895</original_ref>

</BIB>

</BIBL>

Figura 1 Diagrama de flujo de la inclusión de estudios. gr1

Total number of papers (N =6854) = Número total de artículos (N =6854)

PubMed N = 1017 = PubMed N = 1017

Web of Science N = 2592 = Web of Science N = 2592

Embase N =2835 = Embase N =2835

Cochrane Libraty N =410 = Cochrane Libraty N =410

2779 duplicated studies were excluded

=

Se excluyeron 2779 estudios duplicados

3818 studies were excluded for the following reasons:

Irrelevant articles N =2617

non-randomized controlled trial N = 1201

=

Se excluyeron 3818 estudios por las siguientes razones:

Artículos irrelevantes N =2617

ensayo controlado no aleatorizado N = 1201

4075 studies for further identification

=

4075 estudios para identificación adicional

257 studies for final evaluation

=

257 estudios para la evaluación final

236 studies were excluded due to non-useful data

=

236 estudios fueron excluidos debido a datos no útiles

21 studies were included for meta-analysis

=

21 estudios se incluyeron para el metanálisis

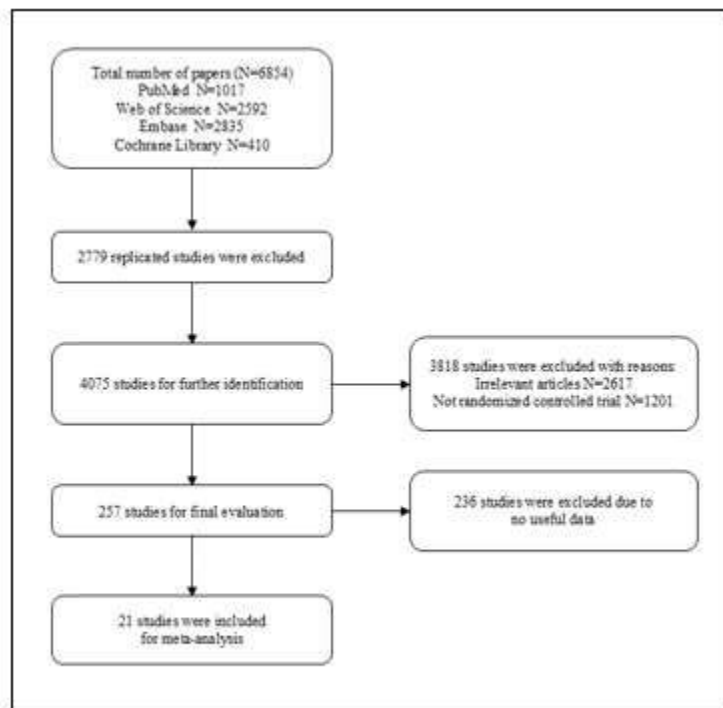


Figure 1. Study inclusion flowchart.

Figura 2 Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido. gr2

Random sequence generation (selection bias) = Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)

Allocation concealment (selection bias) = Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)

Blinding of participants and personnel (performance bias) = Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de ejecución)

Blinding of outcome assessment (detection bias) = Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)

Incomplete outcome data (attrition bias) = Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)

Selective reporting (reporting bias) = Información selectiva (sesgo de información)

Other bias = Otros sesgos

Baumann 2018

Del Rosso 2010

Draelos 2013

Draelos 2015

Elewski 2003

Fowler 2012 a

Fowler 2012 b

Fowler 2013 a

Fowler 2013 b

Gold 2014 IVM VS AzA a

Gold 2014 IVM Vs AZA b

Gold 2014 IVM vs Vehicle a

Gold 2014 IVM vs Vehicle b

Gold 2017

Gold 2020 a

Gold 2020 b

Jackson 2014 a

Jackson 2014 b

Kircik 2018

Miyachi 2022

Mrowietz 2018

NCT01555463

NCT02120924

Taleb 2015

Thiboutot 2003 a

Thiboutot 2003 b

Webster 2020

=

Baumann 2018

Del Rosso 2010

Draelos 2013

Draelos 2015

Elewski 2003

Fowler 2012 a

Fowler 2012 b

Fowler 2013 a

Fowler 2013 b

Gold 2014 IVM VS AzA a

Gold 2014 IVM Vs AZA b

Gold 2014 IVM vs Vehicle a

Gold 2014 IVM vs Vehicle b

Gold 2017

Gold 2020 a

Gold 2020 b

Jackson 2014 a

Jackson 2014 b

Kircik 2018

Miyachi 2022

Mrowietz 2018

NCT01555463

NCT02120924

Taleb 2015

Thiboutot 2003 a

Thiboutot 2003 b

Webster 2020

Journal Pre-proof

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baumann 2018	?	?	?	?	?	?	?
Del Rosso 2010	?	?	?	?	?	?	?
Draetta 2013	?	?	?	?	?	?	?
Draetta 2015	?	?	?	?	?	?	?
Elewski 2003	?	?	?	?	?	?	?
Fowler 2012 a	?	?	?	?	?	?	?
Fowler 2012 b	?	?	?	?	?	?	?
Fowler 2013 a	?	?	?	?	?	?	?
Fowler 2013 b	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2014 IM vs AzA a	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2014 IM vs AzA b	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2014 IM vs Vehicle a	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2014 IM vs Vehicle b	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2017	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2020 a	?	?	?	?	?	?	?
Gold 2020 b	?	?	?	?	?	?	?
Jackson 2014 a	?	?	?	?	?	?	?
Jackson 2014 b	?	?	?	?	?	?	?
Jörck 2018	?	?	?	?	?	?	?
Miyachi 2022	?	?	?	?	?	?	?
Mrowietz 2018	?	?	?	?	?	?	?
NCT01554463	?	?	?	?	?	?	?
NCT02120924	?	?	?	?	?	?	?
NCT03287791	?	?	?	?	?	?	?
Taleb 2015	?	?	?	?	?	?	?
Thiboutot 2003 a	?	?	?	?	?	?	?
Thiboutot 2003 b	?	?	?	?	?	?	?
Webster 2020	?	?	?	?	?	?	?

Figure 2. Summary of bias risk: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

Figura 3 Diagrama de bosque del perfil de eficacia de la minociclina, la ivermectina, el metronidazol y la oximetazolina. MC: minociclina; IVM: ivermectina; AzA: ácido azelaico; BR: brimonidina; MTZ: metronidazol. gr3

a

Minocycline

Comparator

Risk Ratio

=

Minociclina

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup = Estudio o subgrupo

Events =

Total

Events

Total

Weight

M-H, Fixed, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H, fijo, IC 95%

Gold 2020 study 1 MC 1.5% vs Vehicle

Gold 2020 study 2 MC 1.5% vs Vehicle

Mrowietz 2018 MC vs Vehicle

Webster 2020 MC vs Vehicle

=

Gold 2020 estudio 1 MC 1,5% vs Vehículo

Gold 2020 estudio 2 MC 1,5% vs Vehículo

Mrowietz 2018 MC vs Vehículo

Webster 2020 MC vs Vehículo

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Total de eventos

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Fixed, 95% CI

Favours [experimental] Favours [control]

=

Ratio de riesgo

M-H, Fijo, IC 95%

Favorece [experimental] Favorece [control]

b

Ivermectin

Comparator

Risk Ratio

=

Ivermectina

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup

Events

Total

Events

Total

Weight

M-H. Random, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H. Aleatorio, IC 95%

Gold 2014 study 1 IVM 1% vs AzA 15%

Gold 2014 study 1 IVM 1% vs Vehicle

Gold 2014 study 2 IVM 1% vs AZA 15%

Gold 2014 study 2 IVM 1% vs Vehicle

Gold 2017 BR 0.33%+1VM 1% vs Vehicle

Taieb 2015 IVM 1% vs MTZ 0.75%

=

Gold 2014 estudio 1 IVM 1% vs AzA 15%

Gold 2014 estudio 1 IVM 1% vs Vehículo

Gold 2014 estudio 2 IVM 1% vs AZA 15%

Gold 2014 estudio 2 IVM 1% vs Vehículo

Gold 2017 BR 0,33%+1VM 1% vs Vehículo

Taieb 2015 IVM 1% vs MTZ 0,75%

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Total de eventos

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Random, 95% CI

Favours [comparator] Favours [ivermectin]

=

Ratio de riesgo

M-H, Aleatorio, IC 95%

Favorece [comparador] Favorece [ivermectina]

c

Metronidazole

Comparator

Risk Ratio

=

Metronidazol

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup

Events

Total

Events

Total

Weight

M-H, Random, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H, Aleatorio, IC 95%

Miyachi 2022 MTZ 0.75% vs Vehicle

Taieb 2015 MTZ 0.75% vs IVM 1%

=

Miyachi 2022 MTZ 0,75% vs Vehículo

Taieb 2015 MTZ 0,75% vs IVM 1%

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Eventos totales

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Random, 95% CI

Favours [comparator] Favours [metronidazole]

=

Ratio de riesgo

M-H, Random, 95% CI

Favorece [comparador] Favorece [metronidazol]

d

Oxymetazoline

Comparator

Risk Ratio

=

Oximetazolina

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup

Events

Total

Events

Total

Weight

M-H, Fixed, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H, Fijo, IC 95%

Baumann 2018 Oxymetazoline vs Vehicle

Kircik 2018 Oxymetazoline vs Vehicle

=

Baumann 2018 Oximetazolina frente a vehículo

Kircik 2018 Oximetazolina frente a vehículo

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Eventos totales

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Fixed, 95% CI

Favours [comparator] Favours [oxymetazoline]

=

Ratio de riesgo

M-H, Fijo, 95% CI

Favorece [comparador] Favorece [oximetazolina]

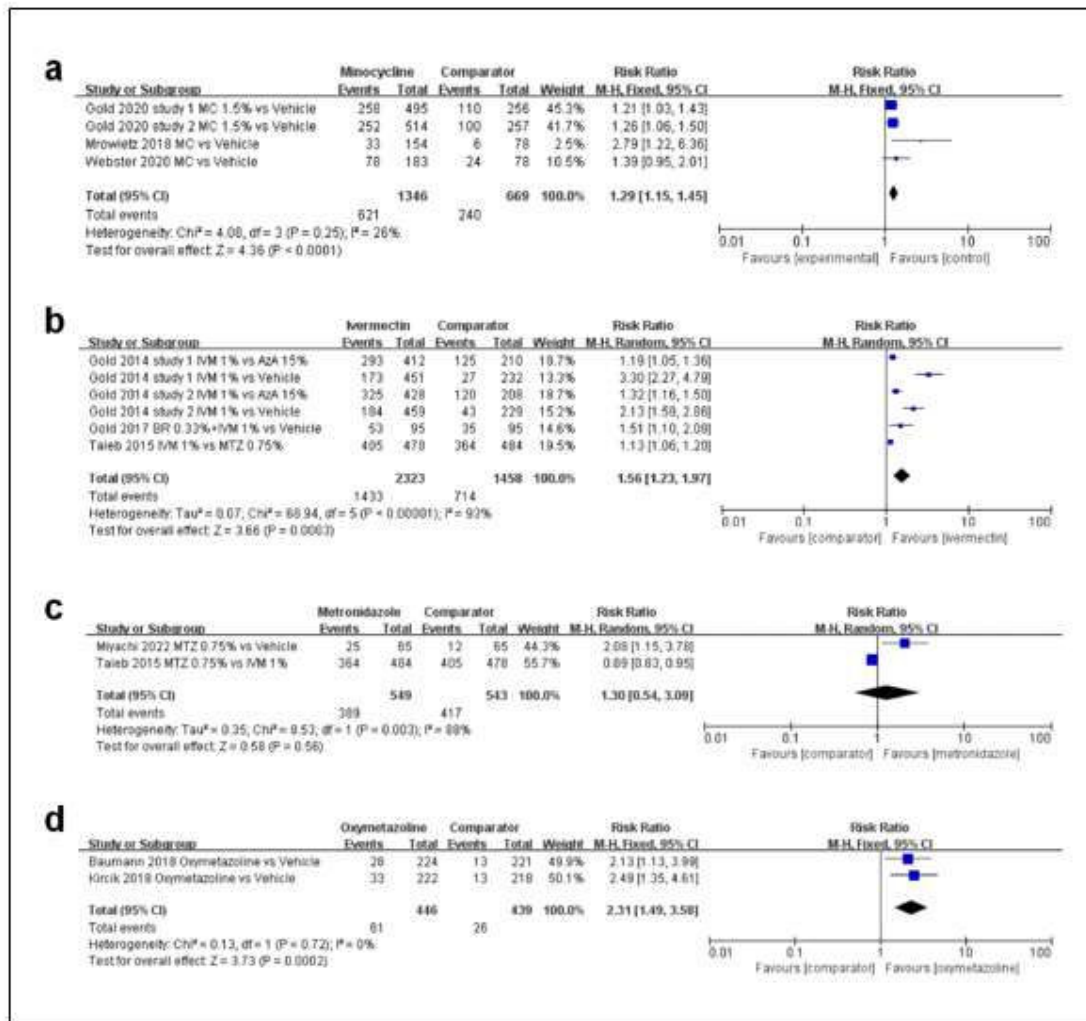


Figure 3

Figura 4 Diagramas forestales del perfil de eficacia del ácido azelaico. AzA: ácido azelaico; Dox: doxiciclina; MTZ: metronidazol; IVM: ivermectina. gr4

a

Azelaic acid

Comparator

Risk Ratio

=

Ácido azelaico

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup

Events

Total

Events

Total

Weight

M-H, Random, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H, aleatorio, IC 95%

Del Rosso 2010 AzA 15%+Dox vs MTZ 1% +Dox

Elewski 2003 AzA 15% vs MTZ 0,75%

Thiboutot 2003 Study 1 AzA 15% vs Vehicle

Thiboutot 2003 Study 2 AzA 15% vs Vehicle

=

Del Rosso 2010 AzA 15%+Dox vs MTZ 1% +Dox

Elewski 2003 AzA 15% vs MTZ 0,75%

Thiboutot 2003 Estudio 1 AzA 15% vs Vehículo

Thiboutot 2003 Estudio 2 AzA 15% vs Vehículo

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Total de eventos

Heterogeneidad:

Prueba del efecto global:

Risk Ratio

M-H, Random, 95% CI

Favours [comparator] Favours [azelaic acid]

=

Ratio de riesgo

M-H, Random, 95% CI

Favorece [comparador] Favorece [ácido azelaico]

b

Azelaic acid

Comparator

Risk Ratio

=

Ácido azelaico

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup

Events

Total

Events

Total

Weight

M-H, Random, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H, aleatorio, IC 95%

Draelos 2013 AzA 15% vs Vehicle

Draelos 2015 AzA 15% vs Vehicle

Gold 2014 study 1 AzA 15% vs IVM 1%

Gold 2014 study 2 AzA 15% vs IVM 1%

NCT01555463

NCT02120924

NCT03287791

=

Draelos 2013 AzA 15% frente a vehículo

Draelos 2015 AzA 15% frente a vehículo

Gold 2014 estudio 1 AzA 15% frente a IVM 1%

Gold 2014 estudio 2 AzA 15% frente a IVM 1%

NCT01555463

NCT02120924

NCT03287791

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Total de eventos

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Random, 95% CI

Favours [experimental] Favours [control]

=

Ratio de riesgo

M-H, Random, 95% CI

Favorece [experimental] Favorece [control]

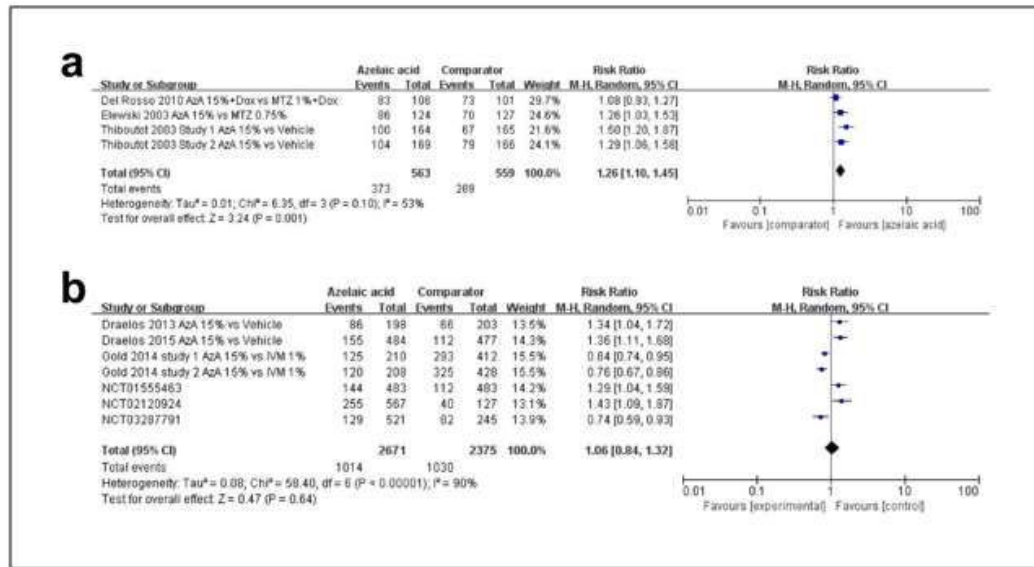
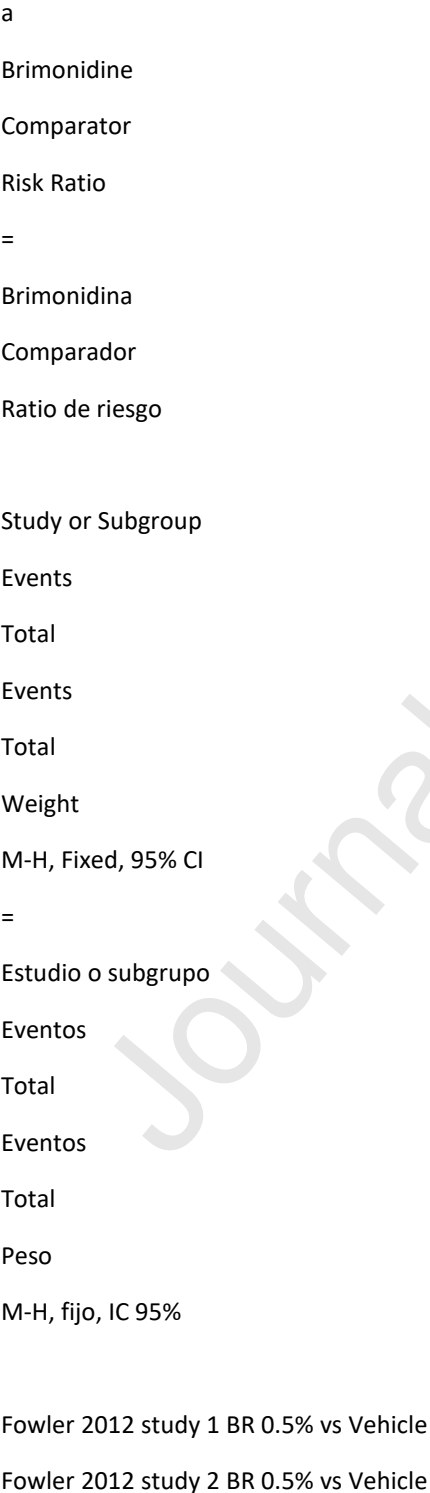


Figure 4

Figura 5 Diagramas forestales del perfil de eficacia de la brimonidina. BR: brimonidina. gr5



Fowler 2013 study 1 BR 0.5% vs Vehicle

Fowler 2013 study 2 BR 0.5% vs Vehicle

=

Fowler 2012 estudio 1 BR 0,5% vs Vehículo

Fowler 2012 estudio 2 BR 0,5% vs Vehículo

Fowler 2013 estudio 1 BR 0,5% vs Vehículo

Fowler 2013 estudio 2 BR 0,5% vs Vehículo

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Total de eventos

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Fixed, 95% CI

Favours [experimental] Favours [control]

=

Ratio de riesgo

M-H, Fijo, IC 95%

Favorece [experimental] Favorece [control]

b

Brimonidine

Comparator

Risk Ratio

=

Brimonidina

Comparador

Ratio de riesgo

Study or Subgroup

Events

Total

Events

Total

Weight

M-H, Fixed, 95% CI

=

Estudio o subgrupo

Eventos

Total

Eventos

Total

Peso

M-H, fijo, IC 95%

Jackson 2014 study 1 BR 0.5% vs Vehicle

Jackson 2014 study 2 BR 0.5% vs Vehicle

=

Jackson 2014 estudio 1 BR 0,5% vs Vehículo

Jackson 2014 estudio 2 BR 0,5% vs Vehículo

Total (95% CI)

Total events

Heterogeneity:

Test for overall effect:

=

Total (IC 95%)

Eventos totales

Heterogeneidad:

Prueba de efecto global:

Risk Ratio

M-H, Fixed, 95% CI

Favours [experimental] Favours [control]

=

Ratio de riesgo

M-H, Fijo, IC 95%

Favorece [experimental] Favorece [control]

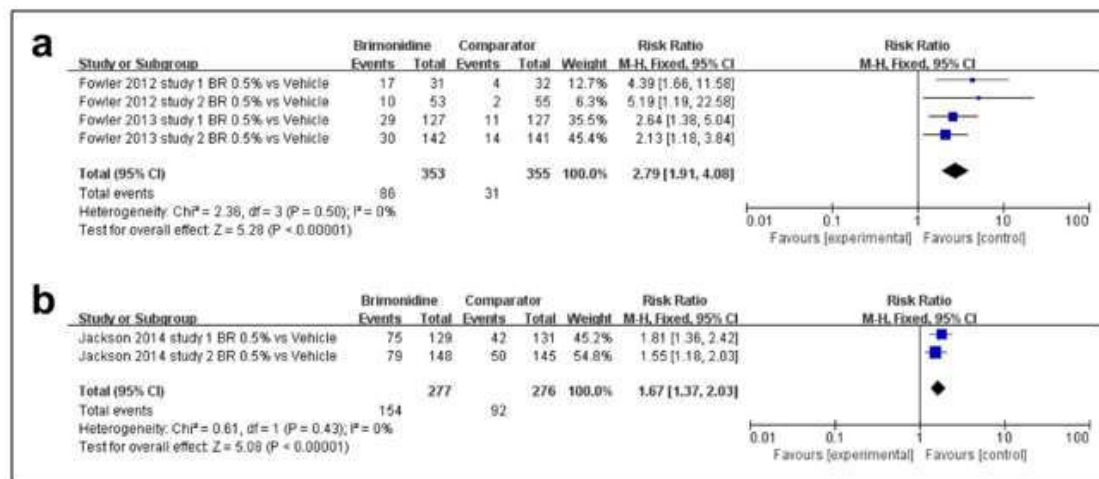


Figure 5

Tabla 1 Escalas de evaluación global del investigador (IGA) (0-4), evaluación del eritema por el clínico (CEA), autoevaluación del paciente (PSA) y autoevaluación del enrojecimiento facial de la rosácea por el sujeto (SSA).^{6,7}

Puntuaciones	IGA	CEA	PSA	SSA
0	Limpia	Piel limpia	Limpia de enrojecimiento indeseable	Sin signos de enrojecimiento indeseable
1	Casi limpia	Casi limpia; enrojecimiento ligero	Casi limpia de enrojecimiento indeseable	Casi limpio de enrojecimiento indeseado
2	Leve	Eritema leve; enrojecimiento evidente	Algo más de enrojecimiento del que prefiero	Enrojecimiento leve
3	Moderado	Eritema medio; enrojecimiento marcado	Más enrojecimiento del que preferiría	Enrojecimiento moderado
4	Grave	Eritema grave; enrojecimiento intenso	Enrojecimiento totalmente inaceptable	Enrojecimiento grave

Tabla 2 IGA (0-6).⁸

Puntuación numérica	Definición	Descripción
0	Limpia	Casi sin rosácea; sin eritema o eritema residual; pueden existir telangiectasias en grado leve a moderado.
1	Mínimo	Raras pápulas y/o pústulas; eritema de residual a leve; pueden existir telangiectasias en grado leve a moderado.

2	Leve	Pocas pápulas y/o pústulas; eritema leve; pueden existir telangiectasias en grado leve a moderado.
3	Leve a moderada	Número evidente de pápulas y/o pústulas; eritema de leve a moderado; pueden existir telangiectasias en grado leve a moderado
4	Moderada	Número evidente de pápulas y/o pústulas; eritema moderado; pueden existir telangiectasias en grado leve a moderado
5	Moderada a grave	Numerosas pápulas y/o pústulas, esporádicamente con lesiones inflamatorias; eritema moderado; pueden existir telangiectasias en grado moderado
6	Grave	Numerosas pápulas y/o pústulas, esporádicamente con zonas de fusión de lesiones inflamatorias; eritema de moderado a grave; pueden existir telangiectasias de grado moderado a grave

Tabla 3 Características de los estudios incluidos.

Referencias	País	Duración	Número	Grupo de intervención	Grupo control	Medida de resultados	[0,8-9] Índices de resultados		Tasa de incidencia de los EAETs	Tolerabilidad dérmica
							Intervención	Control		
Gold et al., 2017 ⁹	America	12 semanas	190	Ivermectina en crema al 1% + brimonidina en gel al 0,33%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpias o casi limpias	53/95 (55.8%)	35/95 (36.8%)	Grupo de ivermectina + brimonidina: 4/95 (4.2%) Grupo vehículo: 2/95 (2.1%)	La asociación de ivermectina y brimonidina fue bien tolerada
Taieb et al., 2015 ¹⁰	Francia	16 semanas	962	Ivermectina en crema al 1% +	Metronidazol en crema al 1% +	Nº de pacientes que logran	405/478 (84.9%)	364/484 (75.1%)	Grupo de ivermectina + metronidazol: 4/95 (4.2%) Grupo vehículo: 2/95 (2.1%)	La tasa de empeoramiento con respecto al

				brimonid crema al ina en 0,75% gel al 0,33%.	puntuaciones IGA limpios o casi limpios	(75.4 %)	Ivermect ina: 2.3% valor inicial fue mayor en el grupo de metronidazo l 0,75% para escozor/que madura, sequedad y picor.	
Gold et al., 2014 ¹¹	America	40 semanas	Estudio 1: 622 Estudio 2: 636	Ivermectina en crema al 1% Gel de ácido azelaico al 15%.	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	Estudio 1: 293/412 (59.4%) Estudio 2: 325/428 (76.0%)	Estudio 1: 125/210 (59.4%) Estudio 2: 120/208 (57.9%)	La crema de ivermectina al 1% fue bien tolerada
Gold et al., 2014 ⁶	America	12 semanas	Estudio 1: 910 Estudio 2: 461	Ivermectina en crema al 1% Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	Estudio 1: 173/451 (38.4%) Estudio 2: 184/459 (40.1%)	Estudio 1: 27/32 (11.6%) Estudio 2: 43/29	La ivermectina fue bien tolerada durante el régimen de 12 semanas.

								(18.8 na, 2.6%; %) Grupo de vehículo, 6.5%		
Gold et al., 2020 ¹²	America	12 semanas	Estudio 1: 751	Minociclina en espuma al 1,5%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	Estudio 1: 258/495 (52.1%) Estudio 2: 252/514 (49.1%)	Estudio 1: 110/256 (43.0%) Estudio 2: 100/257 (39.0%)	ND	>95% de los participantes declararon no haber tenido problemas de tolerabilidad cutánea o haberlos tenido leves.
Webster et al., 2020 ¹³	America	12 semanas	270	Minociclina en gel al 1% y al 3%	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	Minociclina al 1%: 35/90 (39%) Minociclina al 3%: 43/93 (46%)	24/78 (31%)	ND	Bien tolerado
Mrowietz et al., 2018 ¹⁴	Alemania	12 Semanas de tratamiento y 4 Semanas de seguimiento	232	Minociclina en espuma 1,5% y 3%	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	Minociclina al 1.5%: 20/79 (25.3%) Minociclina al 3%: 13/75 (17.3%)	6/78 (7.7%)	Grupo de minociclina al 1.5% : 2/79 (2.5%) Grupo de minociclina al 3%	Bien tolerado

: 4/75
(5.3%)

Grupo
vehículo:
5/78
(6.4%)

NCT0328 7791 ¹⁵	America	12 Semanas	924	Espuma de ácido azelaico 15%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGE limpio o casi limpios	129/52 1 (24.8%)	82/2 45 (33.5%)	ND	ND
Draelos et al., 2015 ¹⁶	America	Régimen de 12 semanas y seguimiento de 4 semanas	961	Espuma de ácido azelaico al 15%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	155/48 4 (32.0%)	112/ 477 (23.5%)	Grupo del ácido azelaico: 34/484 (7.0%)	ND
NCT0212 0924 ¹⁷	America	12 semanas	694	Gel de ácido azelaico al 15%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGE limpio o casi limpios	255/56 7 (45.0%)	40/1 27 (31.5%)	ND	ND
Draelos et al., 2013 ¹⁸	America	Régimen de 12 semanas y seguimiento	401	Espuma de ácido azelaico al 15%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones	86/198 (43.4%)	66/2 03 (32.5%)	Grupo de ácido azelaico:	ND

		ento de 4 semana s				iones IGA limpio o mínimo	21/198 (10.6%) Grupo del vehículo: 8/203 (3.9%)		
NCT0155 5463 ¹⁹	America	12 semanas	961	Espuma de ácido azelaico al 15%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o mínimo	155/48 3 (32.1%)	112/ 483 (23.4%)	ND ND
Del Rosso et al., 2010 ²⁰	America	12 semanas	207	Ácido azelaico al 15% en gel + doxiciclina	Gel de metronidazol al 1% + doxiciclina	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio, mínimo o leve	83/106 (78.3%)	73/1 01 (72.3%) (1.9%) Grupo del vehículo: 7/101 (6.9%)	Tanto el gel de ácido azelaico al 15% como el gel de metronidazo l al 1% fueron bien tolerados.
Elewski et al., 2003 ⁸	America	15 semanas	251	Gel de ácido azelaico al 15%.	Gel de metronidazole al 0,75%	Nº de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio, mínimo o leve	86/124 (69.4%)	70/1 27 (55.1%) (26%) Grupo del metronidazole: 9/127 (7%)	Los pacientes valoraron positivamente la tolerabilidad local de ambos tratamientos
Thiboutot et al., 2003 ²¹	America	12 semanas	Estudio	Gel de ácido	Vehículo	Nº de pacientes que	Estudio 1: 100/16	Estudio 1: 1:	ND Aproximadamente el 90% de los

			1: azelaico 329 al 15%.		logran 4 puntuac (61.0%) iones Estudio (40.6 IGA 2: %) limpio, 104/16 Estu mínimo 9 dio o leve (61.5%) 2: 79/1 66 (47.6 %)				pacientes que tomaron el gel de ácido azelaico o el o vehículo consideraron que la tolerabilidad era «buena» o «aceptable a pesar de una irritación menor».	
Miyachi et al., 2021 ²²	Japon 12 semanas	130	Gel de metroni dazole al 0,75%	Vehículo	Nº de pacient es que logran puntuac iones IGA limpio o casi limpios	25/65 (38.5%)	12/6 5 (18.5 %)	Grupo del metroni dazol : 26/65 (40.0%) Grupo del vehículo: 19/65 (29.2%)	ND	
Jackson et al., 2014 ²³	America	29 dias	Estu dio 1: 260 Estu dio 2: 293	Brimonid ine tartrate gel at 0.5%	Vehículo	Nº de pacient es que consigu en una disminu ción de 1 grado o más con respect o al valor basal tanto en el CEA	Estudio 1: 75/129 (58.3%) Estudio 2: 79/148 (53.5%)	Estu dio 1: 42/1 31 (32.0 %) Estu dio 2: 50/1 45 (34.5 %)	ND	ND

como
en el
PSA.

Fowler et al., 2013 ²⁴	America	Régimen de 4 semanas y seguimiento de 4 semanas	Estudio 1: 260 Estudio 2: 283	Gel de tartrato de brimonidina al 0,5%.	Vehículo	Nº de pacientes que logran una disminución de 2 grados o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el PSA.	Estudio 1: 29/127 (22.8%) Estudio 2: 30/142 (21.1%)	Estudio 1: 11/127 (8.6%) Grupo del vehículo, 25.2% Estudio 2: 14/41 (9.9%)	Estudio 1: grupo de la brimonidina al 0,5% una vez al día fue seguro y bien tolerado en el régimen de 4 semanas de aplicación continua.
-----------------------------------	---------	---	----------------------------------	---	----------	--	--	--	---

Fowler et al., 2012 ²⁵	America	Estudio 1: una aplicación única Estudio 2: Régimen de 4 semanas y seguimiento de 4 semanas	Estudio 1: 122 Estudio 2: 269	Gel de tartrato de brimonidina al 0,5%.	Vehículo	Nº de pacientes que consiguen una disminución de 2 grados o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el PSA.	Estudio 1: 17/131 (55%) Estudio 2: 10/53 (19%)	Estudio 1: 4/32 (12%) Estudio 2: 2/55 (4%)	Las 3 concentraciones de geles de tartrato de brimonidina fueron bien toleradas
-----------------------------------	---------	---	----------------------------------	---	----------	---	---	---	---

										brimonid ine al 0.18% BID 46%, Grupo del vehículo BID 32%, no datos de otros grupos
Baumann et al., 2018 ⁷	America	Régimen de 29 días y seguimiento de 28 días	445	Oximetazolina en crema al 1,0%	Vehículo	Nº de pacientes que logran una disminución de 2 grados o más con respecto al valor inicial tanto en el CEA como en el SSA	28/224 (12.3%)	13/21 (6.1%)	Grupo de la oximetazolina: 56/223 (25.1%) Grupo del vehículo: 47/221 (21.3%)	La crema de oximetazolina al 1,0% aplicada tópicamente en la cara una vez al día durante 29 días fue bien tolerada.
Kircik et al., 2018 ²⁶	America	Régimen de 29 días y seguimiento de 28 días	440	Oximetazolina en crema al 1,0%	Vehículo	Nº de pacientes que logran una disminución de 2 grados o más con respecto al valor	33/222 (14.8%)	13/21 (6.0%)	Grupo de la oximetazolina, 17.1%; Grupo del vehículo, 10.6%	La oximetazolina fue bien tolerada en el régimen de 29 días

inicial
tanto en
el CEA
como
en el
SSA.

ND, no disponible; IGE, Evaluación Global del Investigador (igual que IGA).

Journal Pre-proof