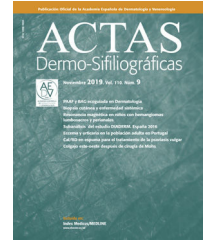




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

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



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

^a The Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang, República Popular China

^b Department of Dermatology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang, República Popular China

Recibido el 5 de noviembre de 2024; aceptado el 7 de diciembre de 2024

Disponible en Internet el 17 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Rosácea;
Aplicación externa;
Minociclina;
Ivermectina

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 su tratamiento. 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 4 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 por rosácea del sujeto. También se registraron eventos adversos y tolerancia cutánea durante el tratamiento. Según los 21 ensayos aleatorizados controlados incluidos, hay 6 fármacos tópicos: 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. © 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

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

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.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.12.026>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xiangwenzhong@126.com (W. Xiang).

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

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

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.

© 2025 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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: eritema-totolangiectásica, papulopustulosa, fimatosa y ocular². 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 número de pacientes que padecen rosácea. En 2018 Gether et al. informaron de que aproximadamente el 5,46% de la población adulta estaba afectada por rosácea según la información publicada³.

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 sistémicas (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 rosácea⁴, aún se necesitan más estudios. Los fármacos tópicos son el tratamiento de primera línea para la rosácea de leve a moderada¹. Para aliviar la rosácea papulopustulosa de leve a moderada debe considerarse un tratamiento sistemático o una terapia combinada⁵.

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 dichos fármacos. 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.

quedaba «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: solo ensayos controlados aleatorizados (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 (EAET) 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

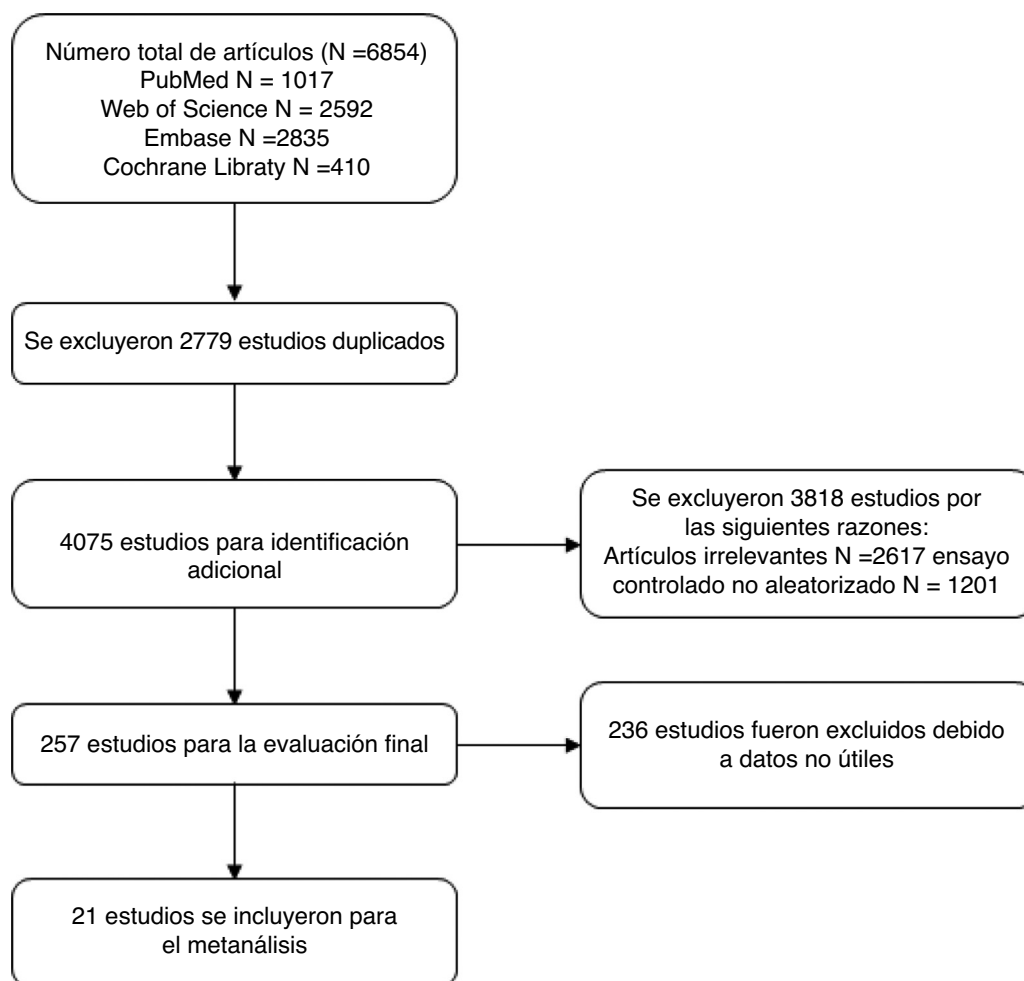


Figura 1 Diagrama de flujo de la inclusión de estudios.

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 EAET 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 metaanálisis. 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 6.854 artículos. Tras eliminar los duplicados quedaron 4.075 artículos. Tras examinar los títulos y resúmenes de estos artículos se eliminaron 2.819 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. La [figura 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

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Referencias	País	Duración	Número	Grupo de intervención	Grupo control	Medida de resultados	Índices de resultados		Tasa de incidencia de los EAETs	Tolerabilidad dérmica
							Intervención	Control		
Gold et al. ⁹ , 2017	América	12 semanas	190	Ivermectina en crema al 1% + brimonidina en gel al 0,33%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios o casi limpios	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. ¹⁰ , 2015	Francia	16 semanas	962	Ivermectina en crema al 1% + brimonidina en gel al 0,33%	Metronidazol en crema al 0,75%	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios o casi limpios	405/478 (84,9%)	364/484 (75,4%)	Grupo de ivermectina: 2,3% Grupo de metronidazol: 3,7%	La tasa de empeoramiento con respecto al valor inicial fue mayor en el grupo de metronidazol 0,75% para escozor/quemadura, sequedad y picor
Gold et al. ¹¹ , 2014	América	40 semanas	Estudio 1: 622 Estudio 2: 636	Ivermectina en crema al 1%	Gel de ácido azelaico al 15%	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios 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%)	Estudio 1: grupo de ivermectina 1,9%, grupo de ácido azelaico 6,7% Estudio 2: grupo de ivermectina 2,1%, grupo de ácido azelaico 5,8%	La crema de ivermectina al 1% fue bien tolerada
Gold et al. ⁶ , 2014	América	12 semanas	Estudio 1: 910 Estudio 2: 461	Ivermectina en crema al 1%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios o casi limpios	Estudio 1: 173/451 (38,4%) Estudio 2: 184/459 (40,1%)	Estudio 1: 27/232 (11,6%) Estudio 2: 43/229 (18,8%)	Estudio 1: grupo de ivermectina, 4,2%; Grupo de vehículo, 7,8% Estudio 2: grupo de ivermectina, 2,6%; grupo de vehículo, 6,5%	La ivermectina fue bien tolerada durante el régimen de 12 semanas
Gold et al. ¹² , 2020	América	12 semanas	Estudio 1: 751 Estudio 2: 771	Minociclina en espuma al 1,5%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios 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

Tabla 1 (continuación)

Referencias	País	Duración	Número	Grupo de intervención	Grupo control	Medida de resultados	Índices de resultados		Tasa de incidencia de los EAETs	Tolerabilidad dérmica
							Intervención	Control		
Webster et al. ¹³ , 2020	América	12 semanas	270	Minociclina en gel al 1% y al 3%	Vehículo	N.º 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. ¹⁴ , 2018	Alemania	12 Semanas de tratamiento y 4 Semanas de seguimiento	232	Minociclina en espuma 1,5% y 3%	Vehículo	N.º 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%: 4/75 (5,3%) Grupo vehículo: 5/78 (6,4%)	Bien tolerado
NCT03287791 ¹⁵	América	12 Semanas	924	Espuma de ácido azelaico 15%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGE limpios o casi limpios	129/521 (24,8%)	82/245 (33,5%)	ND	ND
Draeos et al. ¹⁶ , 2015	América	Régimen de 12 semanas y seguimiento de 4 semanas	961	Espuma de ácido azelaico al 15%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio o casi limpios	155/484 (32,0%)	112/477 (23,5%)	Grupo del ácido azelaico: 34/484 (7,0%) Grupo de vehículo: 21/477 (4,4%)	ND
NCT02120924 ¹⁷	América	12 semanas	694	Gel de ácido azelaico al 15%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGE limpio o casi limpios	255/567 (45,0%)	40/127 (31,5%)	ND	ND
Draeos et al. ¹⁸ , 2013	América	Régimen de 12 semanas y seguimiento de 4 semanas	401	Espuma de ácido azelaico al 15%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios o mínimo	86/198 (43,4%)	66/203 (32,5%)	Grupo de ácido azelaico: 21/198 (10,6%) Grupo del vehículo: 8/203 (3,9%)	ND

Tabla 1 (continuación)

Referencias	País	Duración	Número	Grupo de intervención	Grupo control	Medida de resultados	Índices de resultados		Tasa de incidencia de los EAETs	Tolerabilidad dérmica
							Intervención	Control		
NCT01555463 ¹⁹	América	12 semanas	961	Espuma de ácido azelaico al 15%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios o mínimo	155/483 (32,1%)	112/483 (23,4%)	ND	ND
Del Rosso et al. ²⁰ , 2010	América	12 semanas	207	Ácido azelaico al 15% en gel + doxiciclina	Gel de metronidazol al 1% + doxiciclina	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio, mínimo o leve	83/106 (78,3%)	73/101 (72,3%)	Grupo del ácido azelaico 2/106 (1,9%) Grupo del vehículo: 7/101 (6,9%)	Tanto el gel de ácido azelaico al 15% como el gel de metronidazol al 1% fueron bien tolerados
Elewski et al. ⁸ , 2003	América	15 semanas	251	Gel de ácido azelaico al 15%	Gel de metronidazol al 0,75%	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio, mínimo o leve	86/124 (69,4%)	70/127 (55,1%)	Grupo del ácido azelaico: 32/124 (26%) Grupo del metronidazol: 9/127 (7%)	Los pacientes valoraron positivamente la tolerabilidad local de ambos tratamientos.
Thiboutot et al. ²¹ , 2003	América	12 semanas	Estudio 1: 329 Estudio 2: 335	Gel de ácido azelaico al 15%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpio, mínimo o leve	Estudio 1: 100/164 (61,0%) Estudio 2: 104/169 (61,5%)	Estudio 1: 67/165 (40,6%) Estudio 2: 79/166 (47,6%)	ND	Aproximadamente el 90% de los 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. ²² , 2021	Japon	12 semanas	130	Gel de metronidazol al 0,75%	Vehículo	N.º de pacientes que logran puntuaciones IGA limpios o casi limpios	25/65 (38,5%)	12/65 (18,5%)	Grupo del metronidazol: 26/65 (40,0%) Grupo del vehículo: 19/65 (29,2%)	ND
Jackson et al. ²³ , 2014	América	29 días	Estudio 1: 260 Estudio 2: 293	Gel de tartrato de brimonidina al 0,5%	Vehículo	N.º de pacientes que consiguen una disminución de 1 grado o más con respecto al valor basal tanto en el CEA como en el PSA	Estudio 1: 75/129 (58,3%) Estudio 2: 79/148 (53,5%)	Estudio 1: 42/131 (32,0%) Estudio 2: 50/145 (34,5%)	ND	ND

Tabla 1 (continuación)

Referencias	País	Duración	Número	Grupo de intervención	Grupo control	Medida de resultados	Índices de resultados		Tasa de incidencia de los EAETs	Tolerabilidad dérmica
							Intervención	Control		
Fowler et al. ²⁴ , 2013	América	Régimen de 4 semanas y seguimiento de 4 semanas	Estudio 1: 260 Estudio 2: 283	Gel de tartrato de brimonidina al 0,5%	Vehículo	N.º 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%) Estudio 2: 14/141 (9,9%)	Estudio 1: grupo de la brimonidina 29,5%; Grupo del vehículo, 25,2% Estudio 2: grupo de la brimonidina, 33,8%; Grupo del vehículo, 24,1%	El gel de tartrato de 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. ²⁵ , 2012	América	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	N.º 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%)	Estudio 1: grupo de la brimonidina al 0,5% 6/31, grupo al 0,18% 4/31, al 0,07% 5/28, grupo del vehículo 6/32 Estudio 2: grupo de la brimonidina al 0,18% BID 46%, Grupo del vehículo BID 32%, no datos de otros grupos	Las 3 concentraciones de geles de tartrato de brimonidina fueron bien toleradas
Baumann et al. ⁷ , 2018	América	Régimen de 29 días y seguimiento de 28 días	445	Oximetazolina en crema al 1,0%	Vehículo	N.º 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%)	13/221 (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. ²⁶ , 2018	América	Régimen de 29 días y seguimiento de 28 días	440	Oximetazolina en crema al 1,0%	Vehículo	N.º de pacientes que logran una disminución de 2 grados o más con respecto al valor inicial tanto en el CEA como en el SSA	33/222 (14,8%)	13/218 (6,0%)	Grupo de la oximetazolina, 17,1%; Grupo del vehículo, 10,6%	La oximetazolina fue bien tolerada en el régimen de 29 días

IGE: evaluación global del investigador (igual que IGA); ND: no disponible.

Estados Unidos, uno de Francia, uno de Japón y otro de Alemania). En la [tabla 1](#) se muestran más detalles. En la [figura 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 metaanálisis

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. 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 ≤ 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 ≤ 2 (limpio, mínimo y leve). Como se muestra en la [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 3](#). 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. 5a](#), 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; $p < 0,00001$). La [figura 5b](#) ilustra un artículo sobre la tasa de pacientes que lograron una mejoría de 1 grado, tanto en el CEA como en el PSA como resultado

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de ejecución)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de elección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Información selectiva (sesgo de información)	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	?	?	?	?	+	+	?
NCT03287791	?	?	?	?	+	+	?
Taleb 2015	+	+	+	?	+	+	+
Thiboutot 2003 a	+	?	+	+	+	+	+
Thiboutot 2003 b	+	?	+	+	+	+	+
Webster 2020	?	?	+	?	+	+	?

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

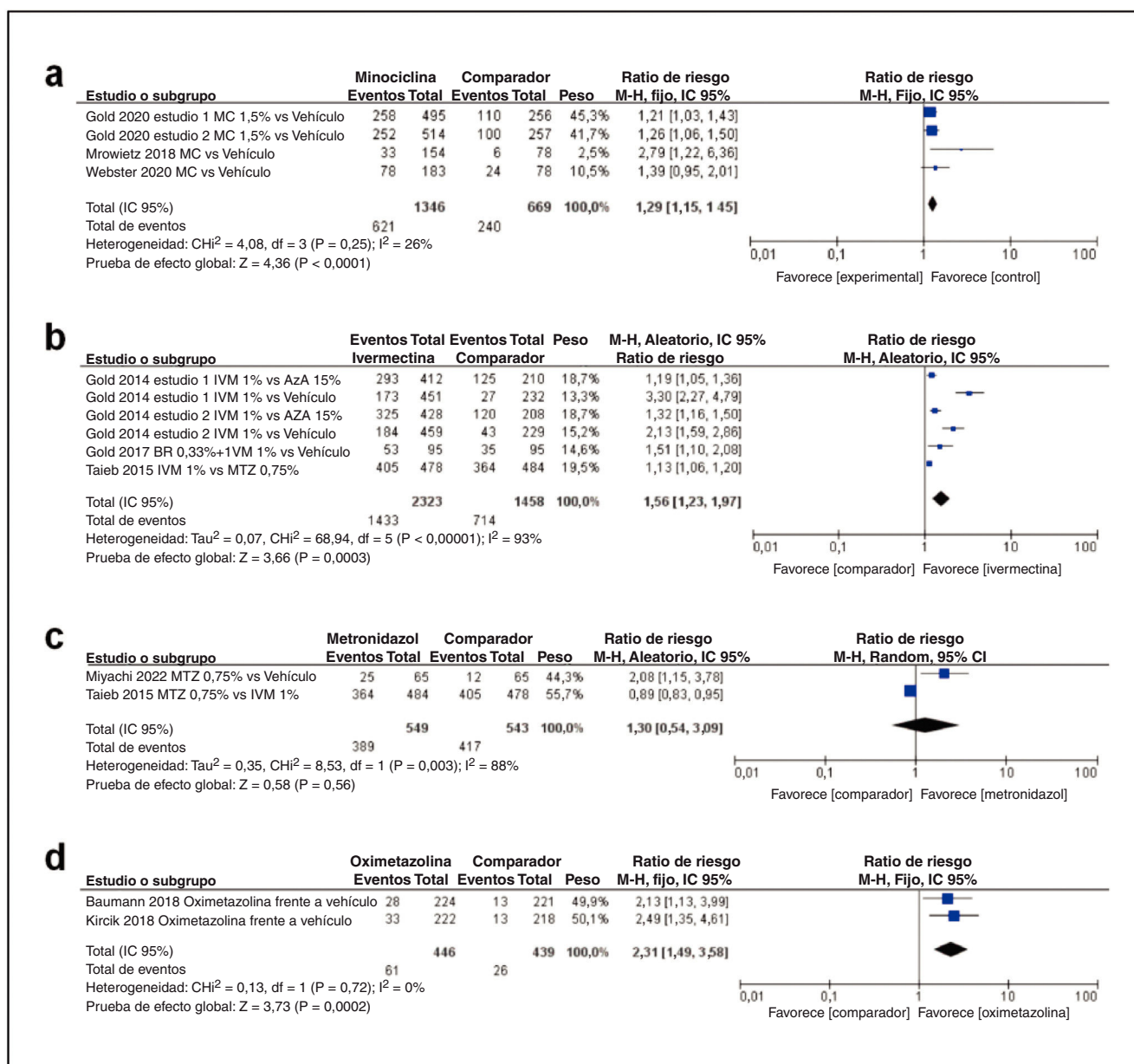


Figura 3 Diagrama de bosque del perfil de eficacia de la minociclina, la ivermectina, el metronidazol y la oximetazolina. AZA: ácido azelaico; BR: brimonidina; IVM: ivermectina; MC: minociclina; MTZ: metronidazol.

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 curar²⁷.

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.

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

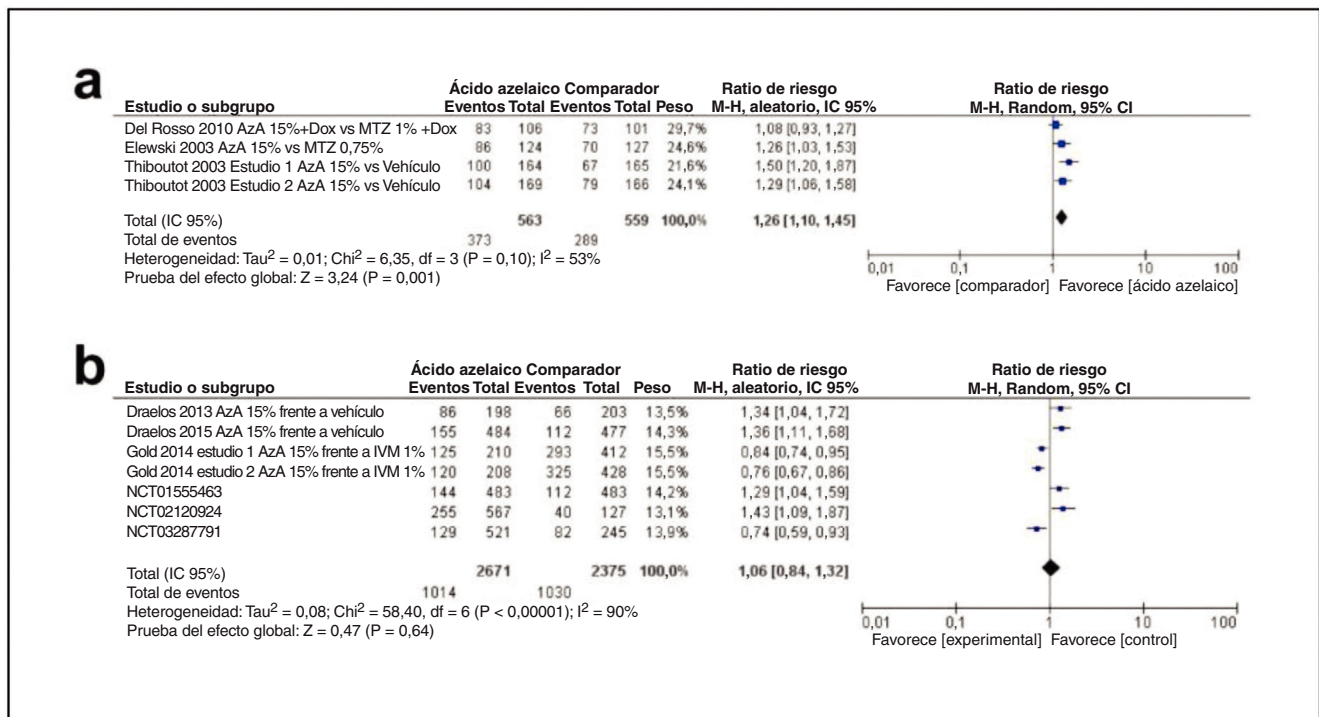


Figura 4 Diagramas forestales del perfil de eficacia del ácido azelaico. AzA: ácido azelaico; Dox: doxiciclina; IVM: ivermectina; MTZ: metronidazol.

La minociclina es una tetraciclina semisintética de segunda generación y amplio espectro que ha demostrado tener propiedades antibacterianas y antiinflamatorias²⁸. La minociclina solía ser un tratamiento sistemático para la rosácea, pero la terapia oral puede provocar efectos secundarios generales, como efectos secundarios gastrointestinales²⁹. 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 oral³⁰. 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 incluidos¹²⁻¹⁴

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 seguridad³³. Narayanan 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 existentes³⁴. 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 vehí-

Tabla 3 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

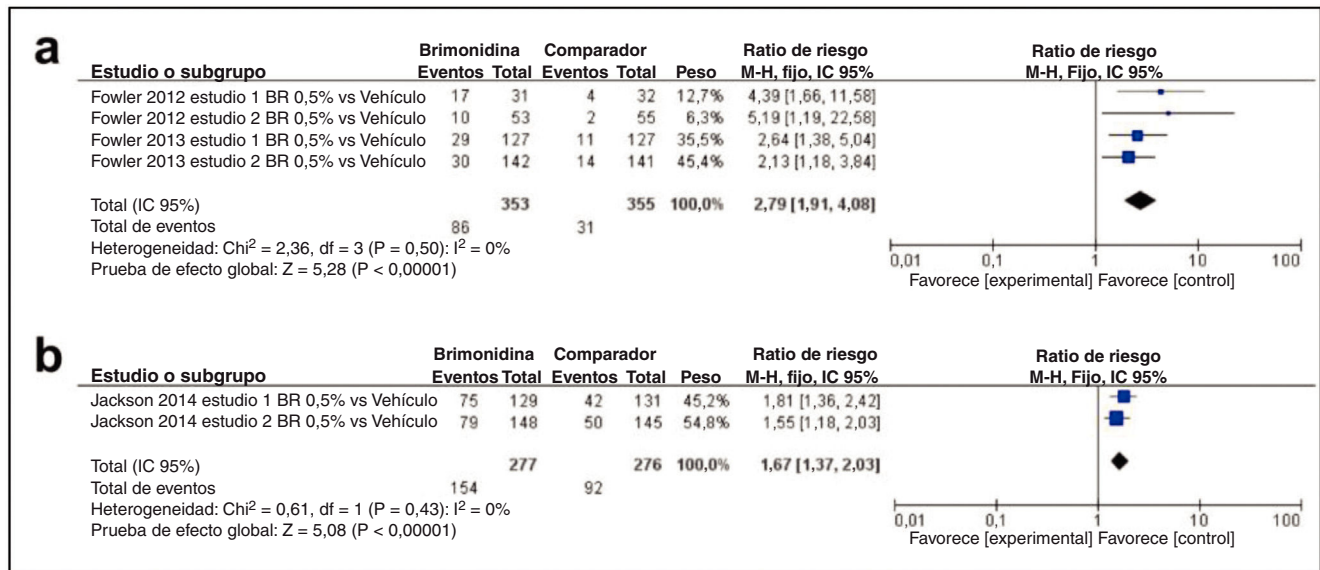


Figura 5 Diagramas forestales del perfil de eficacia de la brimonidina (BR).

culo, 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 de que la ivermectina ejerce un efecto antiparasitario⁴¹. En 2020 se publicó un estudio sobre el perfil de eficacia de la ivermectina, cuyos resultados fueron los mismos que los nuestros⁴². 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 eficaz¹¹. Sin embargo, en los ensayos clínicos la ivermectina solo 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 datos⁴³.

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 calicreína 5, factores que se considera que desempeñan papeles fundamentales en la fisiopatología de la rosácea⁴⁷. 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 adrenoreceptores $\alpha 2$ y la oximetazolina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$. Estos 2 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 2 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 tratamiento⁹. 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.

Autoría

Xingyue Gao: redacción-revisión y edición, redacción del borrador original, visualización, validación, supervisión, software, recursos, administración del proyecto, metodología, investigación, análisis formal, curación de datos y conceptualización. Wenzhong Xiang: redacción-revisión y edición, adquisición de fondos. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

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 Hangzhou health science and technology key project (n.º 20220054). Este trabajo contó con el apoyo de Hangzhou medical key discipline construction project (No. [37]21-3) y Proyecto de apoyo al desarrollo de la industria biomédica y sanitaria de Hangzhou (2021WJCY159).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD003262.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang MH, Odom R, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:907–12.
3. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179:282–9.
4. Chang HC, Chang YS. Pulsed dye laser versus intense pulsed light for facial erythema of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:2394–6.
5. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, Feldmeyer L, Yawalkar N, Häusermann P, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1775–91.
6. Gold LS, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, et al. 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*. 2014;13:316–23.
7. Baumann L, Goldberg DJ, Gold LS, Tangheiti EA, Lain E, Kaufman J, et al. 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*. 2018;17:290–8.
8. Elewski BE, Fleischer AB, Pariser DM. 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*. 2003;139:1444–50.
9. Gold LS, Papp K, Lynde C, Lain E, Gooderham M, Johnson S, et al. Treatment of rosacea with concomitant use of topical ivermectin 1% cream and brimonidine 0.33% gel: a randomized, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:909–16.
10. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J, Peirone MH, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: A randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1103–10.
11. Gold LS, Kircik L, Fowler J, Jackson JM, Tan J, Draelos Z, et al. 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*. 2014;13:1380–6.
12. Gold LS, del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK, et al. 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*. 2020;82:1166–73.
13. Webster G, Draelos ZD, Graber E, Lee MS, Dhawan S, Salman M, et al. 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*. 2020;183:471–9.
14. Mrowietz U, Kedem TH, Keynan R, Eini M, Tamarkin D, Rom D, et al. 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*. 2018;19:427–36.
15. Nct. A study to evaluate safety and equivalence of generic azelaic acid foam and Finacea® foam in patients with rosacea; 2017. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287791>
16. Draelos ZD, Elewski BE, Harper JC, Sand M, Staedtler G, Nkulikiyinka R, et al. A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea. *Cutis*. 2015;96:54–61.
17. Nct. A study to evaluate the safety and clinical study of azelaic acid gel 15% in patients with moderate facial rosacea; 2014. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287791>
18. Draelos ZD, Elewski B, Staedtler G, Havlickova B. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis*. 2013;92:306–17.
19. Nct. Safety and efficacy of azelaic acid foam, 15% in papulopustular rosacea; 2012. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555463>
20. Del Rosso JQ, 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*. 2010;9:607–13.
21. 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*. 2003;48:836–45.
22. 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*. 2022;49:330–40.
23. Jackson JM, Fowler J, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:699–704.
24. Fowler J, Jackson JM, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, et al. 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*. 2013;12:650–6.
25. Fowler J, Jarratt M, Moore A, Meadows K, Pollack A, Steinhoff M, et al. 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*. 2012;166:633–41.
26. Kircik LH, DoBois J, Draelos ZD, Werschler P, Grande K, Cook-Bolden FE, et al. 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*. 2018;17:97–105.
27. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinology*. 2017;9:e1361574.
28. Singh S, Khanna D, Kalra S. Minocycline and doxycycline: More than antibiotics. *Curr Mol Pharmacol*. 2021;14:1046–65.
29. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012:CD002086.
30. Martins AM, Marto JM, Johnson JL, Graber EM. A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:757.
31. Kassem AA, Ismail FA, Naggar VF, Aboulmagd E. Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS PharmSci-Tech*. 2014;15:1021–8.
32. Schwartz BS, Graber CJ, Diep BA, Basuino L, Perdreau-Remington F, Chambers HF. Doxycycline, not minocycline, induces its own resistance in multidrug-resistant, community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1483–4.
33. Aronson IK, Rumsfield JA, West DP, Alexander J, Fischer JH, Paloucek FP. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21:346–51.
34. Narayanan S, Hünerbein A, Getie M, Jäckel A, Neubert RH. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59:1125–30.
35. Van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, Graber MA, Fedorowicz Z. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*. 2011;165:760–81.
36. Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol*. 1983;108:327–32.
37. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol*. 1987;123:609–14.
38. Breneman DL, Stewart D, Hevia O, Hino PD, Drake LA. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. *Cutis*. 1998;61:44–7.
39. Lowe NJ, Henderson T, Millikan LE, Smith S, Turk K, Parker F. Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: A prospective open trial. *Cutis*. 1989;43:283–6.
40. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23:449–55.
41. Schaller M, Gonser L, Belge K, Braunsdorf C, Nordin R, Scheu A, et al. Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1907–11.
42. 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*. 2020;33:e13203.
43. Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;8:379–87.
44. Gollnick H, Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:2699–706.
45. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. 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*. 1994;34:321–30.
46. 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*. 1991;283:162–6.
47. Coda AB, 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*. 2013;69:570–7.
48. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:761–70.
49. Moore A, Kempers S, Murakawa G, Weiss J, Tauscher A, Swinyer L, et al. 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*. 2014;13:56–61.
50. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, Detmar M, Schäfer G, Holmes A, et al. Multidisciplinary consideration of potential pathophysiological mechanisms of paradoxical erythema with topical brimonidine therapy. *Adv Ther*. 2016;33:1885–95.