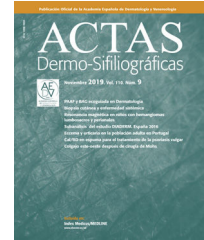




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Doxiciclina, ¿antibiótico o antiinflamatorio? Usos más frecuentes en dermatología



F.J. Navarro-Triviño*, I. Pérez-López y R. Ruiz-Villaverde

Unidad de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 19 de junio de 2019; aceptado el 18 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Doxiciclina;
Enfermedades de la
unidad
foliculosebácea;
Pemfigoide
ampolloso;
Dermatitis perioral;
Dermatosis
neutrofílicas;
Sarcoidosis;
Angiomatosis bacilar;
Sarcoma de Kaposi;
Prurigo pigmentoso;
Urticaria *a frigore*

KEYWORDS

Doxycycline;
Hair follicle diseases;
Bullous pemphigoid;
Perioral dermatitis;

Resumen La doxiciclina es una tetraciclina sintética aprobada por primera vez en 1967. Además de las propiedades antibacterianas de amplio espectro que posee esta molécula, se han ido descubriendo propiedades antiinflamatorias interesantes que la han convertido en una posible opción terapéutica en múltiples enfermedades no infecciosas. En el campo de la dermatología, las tetraciclinas son probablemente el antibiótico oral más prescrito, con dosis, en general, inferiores a las indicadas para procesos infecciosos, con un perfil de eficacia y seguridad óptimo. Enfermedades relacionadas con la unidad foliculosebácea, procesos granulomatosos y proliferaciones vasculares, entre otros, pueden ser tratados con doxiciclina gracias a la inhibición de las vías moleculares relacionadas con estos procesos. Las principales características de la doxiciclina, y su amplio uso en dermatología, obligan al dermatólogo a estar familiarizado con este fármaco.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Doxycycline, an Antibiotic or an Anti-Inflammatory Agent? The Most Common Uses in Dermatology

Abstract Doxycycline is a synthetic tetracycline that was approved in 1967. This wide-spectrum antibiotic has been shown to also have useful anti-inflammatory properties that make it suitable for the treatment of a number of noninfectious conditions. Tetracyclines are probably the most commonly prescribed antibiotics in dermatology, where they are usually used at doses lower than those effective against infections. They also have an excellent efficacy and safety

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fntmed@gmail.com (F.J. Navarro-Triviño).

Neutrophilic dermatoses;
Sarcoidosis;
Bacillary angiomatosis;
Kaposi sarcoma;
Prurigo pigmentosa;
Cold urticaria

profile. Because of doxycycline's ability to inhibit the molecular pathways associated with certain processes, this antibiotic can be used to treat hair follicle diseases, granulomatous diseases, and vascular proliferation, among other conditions. The main properties of doxycycline and its many applications in dermatology make this drug one that specialists should become familiar with.

© 2020 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

Benjamin Duggar, fisiólogo vegetal y micólogo estadounidense, descubrió la clortetraciclina al observar un producto natural obtenido tras el proceso de fermentación de la bacteria *Streptomyces aureofaciens*¹. La primera tetraciclina fue desarrollada en 1953 y sus propiedades antimicrobianas iniciaron la era antibiótica de esta familia de antibióticos. Posteriormente, la modificación estructural dio lugar al nacimiento de 2 tetraciclinas sintéticas, la doxiciclina en 1967 y la minociclina en 1972. Ambas demostraron que, además de mantener las propiedades antimicrobianas, también asociaban propiedades antiinflamatorias, motivo por el cual su uso se extendió en algunas especialidades, como la dermatología, en cuyo ámbito probablemente sea el antibiótico oral más prescrito.

Propiedades químicas

Las tetraciclinas contienen un anillo de naftaleno de 4 átomos, cuyo núcleo tetracíclico, derivado químicamente de la naftalenocarboxamida policíclica, define el nombre de este grupo de antibióticos. El comportamiento anfotérico de la molécula le permite formar sales tanto con ácidos como con bases. Son capaces de quelar metales divalentes o trivalentes, como el calcio, el manganeso o el magnesio.

La modificación sintética de la tetraciclina, que produce doxiciclina y minociclina, ha mejorado la funcionalidad biológica de estas moléculas, conservando el papel antimicrobiano del grupo dimetilamino y añadiendo mayor capacidad lipofílica, que se traduce en una mejor penetración tisular, lo que permite concentraciones mayores del fármaco en múltiples órganos, como la piel. El hecho de que las tetraciclinas circulen como ionóforos (unidos a hierro ferroso o calcio) permite funciones intracelulares, que actúan sobre la división celular, entre otros.

Farmacocinética

La doxiciclina² se absorbe hasta en un 95% en el duodeno. El 82-93% viaja unida a proteínas. La vida media es de 12-25 h. La distribución en el organismo se centra principalmente en los órganos con actividad excretora, como el hígado, el riñón o el tracto digestivo. No se han descrito metabolitos secundarios tras el paso por dichos órganos. La excreción se realiza fundamentalmente a través de la orina (33-60%) y las heces (40-65%).

Propiedades no antibióticas de la doxiciclina

Metaloproteinasas de la matriz

Las metaloproteinasas (MMP) participan en múltiples procesos biológicos a través de endopeptidasas multi-dominio ligadas a cinc. En condiciones normales no se detectan MMP en la piel; sin embargo, esta molécula aumenta considerablemente en situaciones inflamatorias u oncológicas.

La doxiciclina puede actuar como un inhibidor de las MMP-2, 3, 8, 9 y 13. Cultivos de células del cáncer de mama expresan MMP-2, o gelatinasa A, y actúan en la división celular, que puede ser inhibida de manera no competitiva con doxiciclina³. La MMP-3 se expresa en fibroblastos, neuronas y células endoteliales, donde la doxiciclina actúa inhibiendo la síntesis de esta molécula⁴. Esto podría justificar el papel de la doxiciclina en algunas enfermedades que cursan con prurito o fibrosis dérmica. La MMP-8, o colagenasa de neutrófilos, también es inhibida por la doxiciclina, sobre todo en las células endoteliales o en pacientes con periodontitis⁵. La MMP-9 participa en la degradación de componentes de la membrana basal para favorecer la migración de células inmunes a través de la membrana basal durante un proceso inflamatorio. La doxiciclina ha demostrado reducir la síntesis de MMP-9 en estudios *in vitro*⁶.

Receptor 2 de proteasa activada

El receptor 2 de proteasa activada (PAR2) se expresa en los queratinocitos basales epidérmicos, así como en células inflamatorias, estimulando la síntesis de interleucina (IL) 1 β y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Es activado por serina proteasas endógenas y exógenas (productos bacterianos, alérgenos, etc.). Recientemente se ha descrito la relación del PAR2 en la diferenciación queratinocítica y la hidratación de la piel, inflamación neurogénica y la sensación de prurito. La estimulación del PAR2 induce una pérdida de la permeabilidad de la barrera cutánea. La doxiciclina inhibe la activación de PAR2 *in vitro* mediante la acción del SLIGKV-NH2⁷. Otros estudios han demostrado la inhibición de la serina proteasa de tipo tripsina en la piel mediante la inhibición de la calicreína 5, que también participa en la inflamación cutánea.

Quimiotaxis de leucocitos y citocinas inflamatorias

La doxiciclina es capaz de inhibir la MCP-1, de modo que puede disminuir la migración de neutrófilos en el epitelio pulmonar y aórtico⁸. Muestra un efecto sinérgico, dado que disminuye los niveles de IL-8, que participa en la quimiotaxis de neutrófilos en la epidermis.

La doxiciclina disminuye los niveles de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 mediante la supresión de la activación de la vía NF-kB y de la enzima convertidora de TNF- α (TACE)⁹.

Óxido nítrico sintasa

En modelos de osteoartritis, la doxiciclina ha demostrado que inhibe los niveles de óxido nítrico sintasa (NOS) mediante la desestabilización de la enzima y la modificación postranscripcional de la NOS inducible, aumentando la degradación de la molécula.

Otros

Estudios *in vitro* han demostrado que la doxiciclina disminuye los niveles de la inmunoglobulina E (IgE) en pacientes asmáticos. En conjuntivitis alérgica inducida en ratones, la doxiciclina mostró una disminución en la liberación de IgE así como una reducción en la liberación de histamina por los mastocitos, mediante la modulación de la vía PI3k/Akt¹⁰. También ha demostrado, en ratones con periodontitis inducida, capacidad para eliminar radicales libres y reducir el estrés oxidativo mediante una acción protectora frente a la peroxinitrito antiproteínasa A1¹¹. Otros modelos *in vitro* han demostrado que la doxiciclina es capaz de inhibir la proteína cinasa C, importante en la formación de granulomas. También se ha observado la inhibición de la fosfolipasa A2, molécula con papel clave en procesos inflamatorios, mediante la liberación de ácido araquidónico y la producción de eicosanoides.

Indicaciones de doxiciclina en dermatología

En la **tabla 1** quedan recogidas las principales enfermedades dermatológicas en las que el uso de doxiciclina ha demostrado eficacia. En la **tabla 2** queda reflejada la posología recomendada para cada una de las enfermedades descritas.

Acné y rosácea

La doxiciclina se emplea en ambas, con dosis de 100 mg/24 h en el acné¹² y dosis comprendidas entre los 50 y los 100 mg/24 h en la rosácea¹³. Las guías más recientes indican que los ciclos deben limitarse a 3-6 meses. Su uso está recogido en la ficha técnica con un nivel IA de evidencia. En las erupciones acneiformes la doxiciclina también ha demostrado su utilidad.

Hidrosadenitis supurativa

Los tratamientos antibióticos más empleados en la hidrosadenitis moderada-grave son en régimen de combinación para lograr la remisión de la enfermedad¹⁴. Las tetraciclinas

Tabla 1 Principales indicaciones de doxiciclina en dermatología según grado de recomendación y nivel de evidencia

Enfermedad	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Acné	A	I
Rosácea	A	I
Hidrosadenitis supurativa	B	II
Penfigoide ampolloso	A	I
Dermatitis perioral	C	III
Dermatosis neutrofílicas	C	III
Sarcoidosis	A	II
Síndrome SAPHO	A	II
Angiomatosis bacilar	C	IV
Sarcoma de Kaposi	C	IV
Prurigo pigmentoso	B	III
Urticaria <i>a frigore</i>	C	IV
Dermatosis perforante adquirida	C	IV

Tabla 2 Principales indicaciones de doxiciclina en dermatología y la posología recomendada

Enfermedad	Posología
Acné	100 mg/24 h
Rosácea	50-100 mg/24 h
Hidrosadenitis supurativa	100 mg/24 h
Penfigoide ampolloso	200-300 mg/24 h
Dermatitis perioral	50-100 mg/24 h
Dermatosis neutrofílicas	100 mg/12 h
Sarcoidosis	100 mg/12 h
Síndrome SAPHO	100 mg/12 h
Angiomatosis bacilar	100 mg/12 h
Sarcoma de Kaposi	100 mg/12 h
Prurigo pigmentoso	100 mg/12 h
Urticaria <i>a frigore</i>	100 mg/12 h
Dermatosis perforante adquirida	100 mg/12-24 h

se emplean con más frecuencia como profilaxis secundaria para evitar recaídas. El grado de evidencia es IIb con dosis de 100 mg/24 h¹⁵. Este uso no está incluido en la ficha técnica.

Enfermedades ampollas autoinmunes. Penfigoide ampolloso

La doxiciclina se emplea en este grupo de pacientes, con frecuencia, en combinación con la nicotinamida, que actúa en puntos diferentes de la cascada inflamatoria. Suele usarse cuando los corticoides están contraindicados o no se toleran. Con un grado de evidencia IA se emplea a dosis de 200-300 mg/24 h¹⁶. No está incluido en la ficha técnica.

Dermatitis perioral

Se ha empleado a dosis iniciales de 100 mg cada 24 h durante las primeras semanas, con reducción posterior a 50 mg cada 24 h¹⁷. Algunos autores defienden que, al no intervenir ninguna bacteria en la patogenia, una dosis de 40-50 mg al día es suficiente¹⁸. No está incluido en la ficha técnica; con una evidencia IIIC.

Enfermedades neutrofílicas: síndrome de Sweet y foliculitis decalvante

En este grupo de enfermedades también se ha empleado la doxiciclina por su efecto inmunomodulador, a dosis de 200 mg/24 h¹⁹. Es un tratamiento de segunda línea con un grado de evidencia IIIC²⁰. Las remisiones en caso de la foliculitis decalvante suelen ser menos prolongadas que las conseguidas con la combinación clindamicina y rifampicina. No incluido en la ficha técnica.

Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, granulomas por materiales de relleno y granuloma anular

La doxiciclina también ha demostrado ser eficaz a dosis de 200 mg/24 h²¹. Especialmente útil en casos en los que haya que mantener el tratamiento a largo plazo²². Queda por determinar si la eficacia es por su acción antimicrobiana o por el efecto antiinflamatorio, aunque cada vez hay más datos que respaldan esta última hipótesis. Es un fármaco de segunda línea con un grado de evidencia IIA²³.

Síndrome SAPHO

El síndrome SAPHO recibe su nombre del acrónimo basado en la presencia de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis. Es un trastorno inflamatorio escasamente prevalente que afecta a huesos, articulaciones y piel. Como en el acné vulgar aislado, las tetraciclinas son el tratamiento de primera línea. Los regímenes comunes incluyen doxiciclina (100 mg 2 veces al día) y minociclina (100 mg 2 veces al día). La mejoría en el acné se da desde las primeras semanas de tratamiento y los síntomas osteoarticulares también pueden mejorar. Esta dosis completa se utiliza entre 1 y 3 meses, dependiendo de la respuesta, y se reduce a una vez al día en pacientes que han respondido²⁴. La doxiciclina presenta nivel de evidencia IV, no incluido en ficha técnica.

Angiomatosis bacilar

La angiomatosis bacilar es una infección multisistémica que provoca un desorden vascular proliferativo causado por *Bartonella Henselae* y *Bartonella quintana*. Principalmente ha sido descrito en personas con infección por VIH con recuento de CD4 inferior a 200 linfocitos/ml. Afecta a cualquier órgano, si bien la piel es una localización electiva²⁵. Su manifestación clínica se caracteriza por pápulas eritematosas y nódulos con collarite descamativo que sangran profusamente ante mínimos traumatismos. El tratamiento se basa en la administración de 100 mg/12 h de doxiciclina entre 8 y 12 semanas, con reevaluación al terminar este periodo. La doxiciclina muestra un nivel de evidencia III, indicado en la ficha técnica.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular con 4 subtipos, de los cuales destaca el asociado a la infección por VIH. Su etiopatogenia se ha relacionado con el HHV-8. La

inhibición del metabolismo de las MMP parece desempeñar un papel importante en su progresión y, por ello, se ha considerado la doxiciclina como una opción terapéutica posible. Dezube et al. realizaron un ensayo de fase II de CMT-3 (fosfolipasa secretora de inhibición A2 y algunas MMP) con resultados prometedores y análogos a otros tratamientos convencionales²⁶. La doxiciclina muestra un nivel de evidencia IV, no incluido en la ficha técnica.

Prurigo pigmentoso

El prurigo pigmentoso es una rara entidad descrita en Japón en 1971 que se caracteriza por la aparición clínica de pápulas eritematosas de afectación cervical y troncular que coalescen formando placas y parches de aspecto reticulado y moteado. Se han descrito lesiones ampollas, que se resuelven en el curso de varias semanas y dejan una clara hiperpigmentación residual. Con frecuencia cursa en brotes. La mayoría de las series de casos publicadas optan por aplicar una dosis de 200 mg/24 h en un periodo de entre 1 y 5 semanas, con buena respuesta²⁷⁻³¹. La doxiciclina muestra un nivel de evidencia IV, no incluido en la ficha técnica.

Urticaria a frigore

La urticaria crónica por frío es una forma rara pero grave y potencialmente mortal de urticaria crónica inducible, caracterizada por el desarrollo de habones o angioedema tras la exposición de la piel al frío. La fisiopatología es desconocida, si bien el concurso de la histamina está bastante consolidado. Según Górczyza³², desde el punto de vista terapéutico, los efectos de la doxiciclina en esta enfermedad podrían explicarse por su actividad en infecciones bacterianas subclínicas crónicas subyacentes que causan y mantienen el frío. Sin embargo, hay muy poca evidencia en la literatura de que las infecciones bacterianas sean una causa relevante de la urticaria a frigore. Los efectos de la doxiciclina también podrían deberse a su inmunorregulación y a la actividad y su impacto en la producción de citocinas. Las tetraciclinas, y particularmente la doxiciclina, suprimen el TNF- α , IL-1 β y la IL-6, involucradas en diferentes trastornos inflamatorios de la piel. Además, la doxiciclina inhibe la degranulación mediada por IgE y la permeabilidad vascular inducida por histamina. El estudio más consistente establece su uso a dosis de 200 mg/día durante 4 semanas en monoterapia o combinada con anti-H1, con resultados prometedores. La doxiciclina muestra un nivel de evidencia IV, no incluido en la ficha técnica.

Dermatosis perforante adquirida

La dermatosis perforante adquirida es una entidad poco frecuente asociada a otras enfermedades sistémicas, especialmente diabetes mellitus e insuficiencia renal, o incluso ambas. Su tratamiento es realmente un desafío terapéutico y tan solo hay 2 casos publicados, con moderada respuesta a la doxiciclina (100 mg/12 h o 24 h durante 14-28 días)^{33,34}. La doxiciclina muestra un nivel de evidencia IV, no incluido en la ficha técnica.

Aftosis oral

El uso de doxiciclina tópica puede ser una opción terapéutica en este grupo de pacientes. El efecto antibiótico junto con sus propiedades antiinflamatorias son responsables del efecto beneficioso. La doxiciclina se ha usado de forma triturada o formulada en hidrogel al 0,15%, aplicada hasta la resolución de las úlceras, unos 10-14 días. Nivel de evidencia I. No incluido en la ficha técnica³⁵.

Interacciones farmacológicas

A continuación se detallan las principales interacciones farmacológicas de la doxiciclina.

- Disminuyen la absorción: antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio.
- Disminuyen su efecto: administración conjunta con antibióticos bactericidas derivados de la penicilina.
- Aumenta el efecto nefrotóxico: metoxiflurano y fármacos diuréticos.
- Riesgo de hipertensión intracraneal benigna: administración conjunta con retinoides sistémicos.
- Aumento de la concentración plasmática de litio, digoxina y teofilina.
- Aumento del metabolismo de antiepilépticos y rifampicina.
- Reduce la eficacia de los anticonceptivos orales.
- Disminución del metabolismo de warfarina.

Modo de administración

La doxiciclina es un antibiótico oral cuya administración se recomienda en el transcurso de una comida, con la ingesta acompañada de un vaso grande de agua y evitando alimentos lácteos, que disminuyen su absorción. La recomendación más importante la constituye el hecho de dejar transcurrir al menos una hora antes de tumbarse o acostarse para dormir, con el objeto de evitar reflujo gastroesofágico y prevenir úlceras en el tracto digestivo superior.

Precauciones y contraindicaciones

No se recomienda su uso en el período de dentición (2.^a mitad del embarazo, lactancia y niños menores de 8 años), puesto que puede causar coloración permanente de los dientes, así como retraso en el desarrollo de los huesos. Según la *Food and Drug Administration*, la doxiciclina presenta una contraindicación absoluta en pacientes con lupus eritematoso y *miastenia gravis*, y una contraindicación relativa durante el embarazo y la lactancia.

Conclusiones

El uso de las tetraciclinas ha evolucionado gracias a la síntesis de moléculas como la doxiciclina. Su uso en dermatología la ha coronado como el principal antibiótico oral prescrito en esta especialidad, gracias principalmente a sus propiedades antiinflamatorias. El espectro de enfermedades que cursan con afectación de la unidad foliculosebácea, los procesos

granulomatosos o las proliferaciones vasculares conforman un amplio abanico de posibilidades para este fármaco. Son necesarios más estudios para mejorar la evidencia de enfermedades distintas al acné, como se ha ido desarrollando a lo largo del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Grado de recomendación (significado) y Nivel de evidencia científica (Tipo de estudio)

Grado de recomendación (Significado)

- | | |
|---|----------------------------------------------|
| A | Extremadamente recomendable. |
| B | Recomendación favorable. |
| C | Recomendación favorable pero no concluyente. |
| D | Ni se recomienda ni se desaprueba. |

Nivel de evidencia (Tipo de estudio)

- | | |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada. |
| II-1 | Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados. |
| II-2 | Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntrico. |
| II-3 | Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas. |
| III | Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos. |

Bibliografía

1. Duggar BM. Aureomycin; a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann N Y Acad Sci.* 1948;51:177-81.
2. Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977;11:462-9.
3. Fife RS, Sledge GW. Effects of doxycycline on in vitro growth, migration, and gelatinase activity of breast carcinoma cells. *J Lab Clin Med.* 1995;125:407-11.
4. Hanemaaijer R, Visser H, Kolwijk T, Sorsa T, Salo T, Golub LM, et al. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Den Res.* 1998;12:114-8.
5. Choi DH, Moon IS, Choi BK, Paik JW, Kim YS, Choi SH, et al. Effects of sub-antimicrobial dose doxycycline therapy on crevicular fluid MMP-8, and gingival tissue MMP-9, TIMP-1 and IL-6 levels in chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2004;39:20-6.
6. Jonat C, Chung FZ, Baragi VM. Transcriptional downregulation of stromelysin by tetracycline. *J Cell Biochem.* 1996;60:341-7.
7. Ishikawa C, Tsuda T, Konishi H, Nakagawa N, Yamaniishi K. Tetracyclines modulate protease-activated receptor 2-mediated proinflammatory reactions in epidermal keratinocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1760-5.
8. Raza M, Ballering JG, Hayden JM, Robbins RA, Hoyt JC. Doxycycline decreases monocyte chemoattractant protein-1 in human lung epithelial cells. *Exp Lung Res.* 2006;32:15-26.

9. Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs*. 2010;11:336–44.
10. Su W, Wan Q, Han L, Huang J, Chen X, Chen G, et al. Doxycycline exerts multiple anti-allergy effects to attenuate murine allergic conjunctivitis and systemic anaphylaxis. *Biochem Pharmacol*. 2014;91:359–68.
11. Whiteman M, Halliwell B. Prevention of peroxynitrite-dependent tyrosine nitration and inactivation of alpha1-antiproteinase by antibiotics. *Free Radic Res*. 1997;26:49–56.
12. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Ali Alikhan, Hillary E Baldwin, Diane S, Berson, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Am Acad Dermatol*. 2016;74:945–73.
13. Salleras M, Alegre M, Alonso-Usero V, Boixeda P, Dominguez-Silva J, Fernandez-Herrera J, et al. Documento de consenso español para el algoritmo de tratamiento de la rosácea. *Actas Dermosifiliogr*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.00> [Epub ahead of print].
14. Woodruff CM, Charlie AM, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa: A guide for the practicing physician. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1679–93.
15. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:343–51.
16. Morgado-Carrasco D, Riquelme-Mac Loughlin CC, Fustà-Novell X, Iranzo P. Doxycycline, a well-tolerated, economic, and effective alternative for the first-line treatment of bullous pemphigoid. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:549–50.
17. Tempark T, Shwayder TA. Perioral dermatitis: A review of the condition with special attention to treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:101–13.
18. Bukvić Mokos Z, Kummer A, Elvira Lazić E. Perioral dermatitis: Still a therapeutic challenge. *Acta Clin Croat*. 2015;54:179–85.
19. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martinez A. Sweet syndrome: A review and update. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:369–78.
20. Liaw TY. A case of Sweet syndrome successfully treated by anti-inflammatory property of doxycycline. *J Formos Med Assoc*. 2017;116:723–4.
21. Lloret P, España A, Leache A, Bauzá A, Fernández-Galar M, Idoate MA, et al. Successful treatment of granulomatous reactions secondary to injection of esthetic implants. *Dermatol Surg*. 2005;31:486–90.
22. Duarte AF, Mota A, Pereira MA, Baudrier T, Azevedo F. Generalized granuloma annulare: Response to doxycycline. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:84–5.
23. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137:69–73.
24. Firinu D, Garcia-Larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO syndrome: Current developments and approaches to clinical treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:35.
25. Rodriguez O, Campbell LR, Bacha JM, Kovarik CL. Successful treatment of bacillary angiomatosis with oral doxycycline in an HIV-infected child with skin lesions mimicking Kaposi sarcoma. *JAAD Case Rep*. 2016 4;2:77–9.
26. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: An AIDS Malignancy Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:1389–94.
27. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:258–65.
28. Lu PH, Hui RC, Yang LC, Yang CH, Chung WH. Prurigo pigmentosa: A clinicopathological study and analysis of associated factors. *Int J Dermatol*. 2011;50:36–43.
29. Sanchez J, Durlach A, Bernard P, Cribier B, Viguier M. Prurigo pigmentosa in a fair-skinned European woman: Dramatic improvement with doxycycline. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146:219–22.
30. Kim TI, Choi JW, Jeong KH, Shin MK, Lee MH. Pustular prurigo pigmentosa treated with doxycycline. *J Dermatol*. 2016;43:965–6.
31. Mok YJ, Lim KS, Tey HL. Doxycycline: An emerging therapy for prurigo pigmentosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:526–7.
32. Górczyza M, Schoepke N, Krause K, Hawro T, Maurer M. Patients with chronic cold urticaria may benefit from doxycycline therapy. *Br J Dermatol*. 2017;176:259–61.
33. Brinkmeier T, Schaller J, Herbst RA, Frosch PJ. Successful treatment of acquired reactive perforating collagenosis with doxycycline. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:393–5.
34. Gönül M, Cakmak SK, Gül U, Kiliç A, Ergül G. Two cases of acquired perforating dermatosis treated with doxycycline therapy. *Int J Dermatol*. 2006;45:1461–3.
35. Piacentini M, Borghetti RL, Zancanaro de Figueiredo MA, Cherubini K, Gonçalves Salum F. Doxycycline: An option in the treatment of ulcerated oral lesions? *J Clin Pharm Ther*. 2019, doi: 10.1111/jcpt.13022. [epub ahead of print].