

ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

PÉNFIGO VULGAR REFRACTARIO A TRATAMIENTOS CONVENCIONALES, CON RESPUESTA POSITIVA A RITUXIMAB: PRESENTACIÓN DE 5 CASOS

POSITIVE OUTCOME IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PEMPHIGUS VULGARIS REFRACTORY TO
CONVENTIONAL TREATMENTS: A REPORT OF FIVE CASES



OCT - DIC 2019 | VOL. 100 N°4

Artículo original | Original article

Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (4): 15-25

Publicado en línea 2019, diciembre 30 / Published online 2019 Dec 30

Pénfigo vulgar refractario a tratamientos convencionales, con respuesta positiva a Rituximab: presentación de 5 casos

Autores | Contacto

Autores: Rossello VE¹, Brusa JR², Andrade MN³, Alfaro MF⁴, Van Caester LR⁵, López Gamboa VR⁶, Herrero M⁷, Papa MB⁸ y Pereyra S⁹.

1. Jefa de residentes del Servicio de Dermatología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina
2. Residente de 2° año de Dermatología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, ámbito de práctica Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Especialista en Medicina Interna
3. Residente de 3° año de Dermatología Clínica Universitaria Reina Fabiola, ámbito de práctica Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
4. Residente de 3° año de Dermatología Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Especialista en Medicina Interna
5. Dermatólogo, Córdoba, Argentina
6. Especialista en Dermatología y Medicina Interna. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina
7. Anatomopatóloga, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
8. Jefa del Servicio de Dermatología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina
9. Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 03/06/2019

Recibido primer Corrector: 24/11/2019

Recibido segundo corrector: 15/12/2019

Aceptado para su Publicación: 19/12/2019

Hospital Córdoba

Dirección: Libertad 2051

email: vale_r19@hotmail.com

RESUMEN

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollar crónica de etiología autoinmune, en la cual el diagnóstico y tratamiento precoz disminuye la morbimortalidad de los pacientes. Actualmente se utilizan corticosteroides de primera línea asociados a inmunosupresores. Sin embargo, se ha visto que el uso de Rituximab como terapéutica de primera elección en los países desarrollados ha disminuido las reacciones adversas, con lo que mejora la calidad de vida de los pacientes. Se presentan cinco pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar refractario a tratamientos convencionales que requirieron tratamiento con Rituximab.

PALABRAS CLAVE:

Rituximab, pénfigo vulgar, Anti CD20, linfocitos B, autoinmunidad

SUMMARY

Pemphigus vulgaris is an autoimmune chronic blistering disease. Its early diagnosis and treatment help reduce patient mortality and morbidity. Corticosteroids associated with immunosuppressants remain the standard treatment for pemphigus vulgaris. However, the use of Rituximab as first-line therapy in developed countries has been effective in reducing adverse effects improving the quality of life of patients. We report five patients with a diagnosis of pemphigus vulgaris refractory to conventional treatments requiring treatment with Rituximab.

KEY WORDS:

Rituximab, pemphigus vulgaris, anti-CD20, lymphocytes B, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo vulgar (PV) es una dermatosis de etiología autoinmune, poco frecuente, con una incidencia de 0,1 – 0,5 cada 100 habitantes, sin distinción de sexo, con un pico entre los 40 y los 60 años.¹ Se caracteriza por formación de ampollas, que afecta la piel y/o mucosas.¹⁻⁹ La formación de ampollas intraepidérmicas está causada por autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina G (Ig G) producidos por los linfocitos B contra las proteínas desmosómicas desmogleína 1 (Dsg-1) y desmogleína 3 (Dsg-3), que causan acantolisis.^{3, 5, 10-13} En cuanto al diagnóstico de PV, se basa en la presentación clínica, histopatología, inmunofluorescencia directa (IFD) de piel lesional y/o perilesional o inmunofluorescencia indirecta (IFI).^{5,7} Para evaluar evolución, seguimiento y conducta terapéutica, es de suma importancia tener en cuenta ciertos parámetros clínicos (Tabla I).⁷ El tratamiento está dirigido al control de la inmunidad alterada en la membrana basal, para el cual se utiliza corticoterapia asociada a ahorradores de corticoides.^{2, 14} Asimismo, se ha visto que el Rituximab (Rtx), un fármaco anti CD20, tiene buena respuesta y evita los efectos secundarios de otras terapéuticas.^{14, 2} Sin embargo, por su alto costo en nuestro medio y por no estar aprobado por entes reguladores de medicamentos, se reserva para casos refractarios, mientras que en países desarrollados es un tratamiento de primera línea.⁴ Se presentan cinco pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que requirieron tratamiento con Rtx.

Caso clínico N° 1

Paciente de sexo masculino, de 34 años de edad, sin antecedentes personales patológicos. Consultó por presentar ampollas flácidas, erosiones, algunas de ellas recubiertas de costras serohemáticas en tronco, miembros superiores e inferiores, comprometiendo rostro y mucosa bucal, con afectación de >50% de superficie corporal de 3 meses de evolución. Comenzó tratamiento con meprednisona 1 mg/kg/día vía oral (VO) asociado a azatioprina 3,5 mg/kg/día durante 3 meses sin respuesta adecuada, por lo cual se rotó a micofenolato de mofetilo (MF) a dosis de 45 mg/kg/día VO, con lo cual tampoco obtuvo respuesta óptima después de 12 meses. Posteriormente realizó el primer ciclo de Rtx, pero por motivos sociales no completó el esquema autoinmune pautado. Sin embargo, se evidenció mejoría clínica, sostenida durante 7 meses. Luego evolucionó con afectación psico- emocional y brotes de PV muco-cutáneo, por lo que realizó 4 pulsos de ciclofosfamida (CF) endovenosa (EV), de 500 mg cada uno cada 15 días, y continuó con dosis de 150 mg/día VO por 3 años sin interrumpir el MF. Presentó interurrencias de candidiasis oral, herpes zóster, acné corticoideo nódulo-quístico y hábito cushingoide. Por persistencia de brotes en piel y mucosas, se insistió en recomenzar tratamiento con Rtx continuando al mismo tiempo con MF y CF. Actualmente, el paciente lleva siete años desde el comienzo de su enfermedad. Retomó el primer ciclo con Rtx y realizó segundo ciclo al sexto mes; actualmente está por realizar un tercer ciclo, manteniendo la remisión de su patología, a pesar de haber tenido un esquema irregular de la medicación (Foto 1).

Caso clínico N° 2

Paciente de sexo femenino de 36 años de edad, derivada de otra institución por presentar ampollas y erosiones localizadas en tronco, asociada a gingivitis erosiva y erosiones en paladar. Comenzó tratamiento con meprednisona VO 0,75 mg/kg/día durante 6 meses en dosis decrecientes, asociado a azatioprina 3,5 mg/kg/día durante 18 meses. Evolucionó con alteración de transaminasas y elevación de bilirrubina directa. Por este motivo se disminuyó la dosis de azatioprina, y presentó nuevo brote de

PV, por lo cual se rotó a MF 45 mg/kg/día VO con respuesta parcial. Cuatro meses después presentó brote en cuero cabelludo y se reinició tratamiento con meprednisona a dosis de 0,5 mg/Kg/día VO; evolucionó con afectación de mucosa genital. Se realizaron 3 pulsos de CF 500 mg EV cada 15 días con mejoría parcial, y continuó con lesiones mucosas (lengua, faringe, paladar blando y genital), por lo cual se decidió solicitar tratamiento con Rtx. Actualmente lleva 4 años desde el comienzo de su enfermedad, con el tercer ciclo de Rtx completo según esquema autoinmune reumatológico y con estabilización de su enfermedad (Foto 2).

Caso clínico N° 3

Paciente de sexo femenino, 43 años de edad, con antecedente patológico de obesidad. Consultó por presentar erosiones en mucosa yugal y lesiones secundarias a ampollas destechadas en tronco y miembros superiores e inferiores con compromiso del 40 % de superficie corporal. Comenzó tratamiento con meprednisona a razón de 0,75 mg/ kg /día VO con dosis decrecientes en el lapso de seis meses, asociado a azatioprina 3,5 mg/ kg/día VO, la cual mantuvo durante tres años y medio. Sin embargo, suspendió el tratamiento sin alta médica por decisión propia al evidenciar buena evolución. A los dos años, presentó brote de PV en cuero cabelludo, tronco, rostro y mucosa yugal. Ante esta evolución, volvió a la consulta y se indicó MF 45 mg/kg/día VO asociado nuevamente a corticoterapia. A pesar de cumplir tratamiento con MF por 2 años, continuó con brotes en miembros superiores e inferiores, tronco, mucosa yugal y gingivitis erosiva, por lo que se indicaron 4 pulsos de ciclofosfamida, con mejoría transitoria. Ante la persistencia de la patología, se indicó Rtx según esquema autoinmune reumatológico, asociado a MF. Actualmente la paciente cumplió tres ciclos y se encuentra en remisión de su enfermedad, sin requerir otra medicación (Foto 3).

Caso clínico N°4

Paciente de sexo masculino de 40 años de edad, con diagnóstico previo de pénfigo vulgar, tratado intermitentemente con corticoterapia. Se encontraba internado en el Instituto del Quemado por presentar brote severo, donde fue realizada la interconsulta dermatológica. Al examen físico se evidenciaron erosiones secundarias a ampollas destechadas con compromiso de más del 60% de la superficie corporal total, asociado a queratitis inflamatoria. Se realizó un pulso de Ig EV a razón de 2 gr/kg dividido en 3 días y posteriormente se añadió azatioprina a razón de 3,5 mg/kg/día VO. A los cuatro meses, debido a un síndrome anémico se rotó a MF 45 mg kg/día VO. Dos meses después presentó rebrote, por lo que inició CF 100 mg/día VO, sin respuesta terapéutica a los 6 meses. Ante este cuadro, se indicaron Rtx 3 ciclos de esquema autoinmune reumatológico, con remisión de su enfermedad. Sin embargo, evolucionó con ceguera total como secuela de su enfermedad. A los 10 años se encuentra sin enfermedad activa y sin medicación (Foto 4).

Caso clínico N°5

Paciente de sexo femenino de 38 años de edad, cursaba embarazo de 16 semanas de gestación, cuando consultó por presentar erosiones secundarias a ampollas destechadas en mucosa bucal y labios, asociadas a erosiones en rostro, miembros superiores e inferiores, región lumbo-sacra, pubis, abdomen y cuero cabelludo, con compromiso de >60% de superficie corporal. Con diagnóstico de pénfigo vulgar, comenzó tratamiento con meprednisona 0,75 mg/kg/día VO asociado a azatioprina 3,5 mg/kg/día VO por 10 meses. Ante el nacimiento de su hijo, quien no tuvo alteraciones cutáneas, y sin adecuada respuesta a la medicación, se rotó a MF 45mg/kg/día VO. A los cuatro meses de tratamiento

con MF continuó con lesiones cutáneas y con compromiso de mucosa nasal y vulvar. Se indicó Rtx realizando 2 ciclos de esquema autoinmune con remisión completa (Foto 3.b). Interrumpió el tratamiento por 18 meses y comenzó nuevamente con lesiones, por lo cual se indica reiniciar con Rtx (Foto 5).

En todos los pacientes se realizó biopsia cutánea con estudio histopatológico e inmunofluorescencia directa, con lo cual se llegó al diagnóstico de pénfigo vulgar. Se solicitaron estudios protocolizados para comenzar tratamiento inmunosupresor.

DISCUSIÓN

El Rituximab (Rtx) es un anticuerpo monoclonal^{1-4,14-16} quimérico, murino, humano,^{1,3} dirigido contra el antígeno CD20 del linfocito B. Fue utilizado por primera vez en dermatología en el año 2001 para el tratamiento del pénfigo paraneoplásico asociado a linfoma de Hodgkin folicular.^{1,2}

El mecanismo de acción por el cual actúa el Rtx en el PV es por depleción de los linfocitos B productores de autoanticuerpos en sangre periférica. La unión al antígeno CD 20 produce apoptosis de los mismos mediante mecanismos de citotoxicidad mediados por anticuerpos, lisis mediada por complemento e interrupción de mecanismos de señalización. El antígeno CD 20 se expresa en los linfocitos pre-B y en las células pre plasmáticas, no así en células madre (*stem cell*) hematopoyéticas ni en las células plasmáticas de vida media larga. Inhibe las células plasmáticas de vida media corta productora de los autoanticuerpos dirigidos contra las Dsg.^{1,4,12-13} La depleción de células B ocurre dentro de los primeros tres días con reducción del 90 % de las células CD 20^{3,1} y la reconstitución comienza a los 6-9 meses posteriores a la infusión de Rtx.^{1,3,12-13} La respuesta terapéutica retardada en la mucosa oral en casos de PV puede deberse a la persistencia de células plasmáticas de vida media larga que no expresan CD 20 y continúan produciendo autoanticuerpos contra las proteínas desmosómica de tipo Dsg-3.¹⁶

Según informes previos, se ha visto que la recaída es variable y ocurre entre 6 y 24 meses posterior a la terapia con Rtx⁸, la cual sería consecuencia de las células B de memoria y células plasmáticas autorreactivas, que continúan generando autoanticuerpos o células T autoreactivas.⁴⁻¹¹ El seguimiento de Dsg-1 es útil para valorar el curso de la enfermedad posterior a la terapia.¹²

En relación con el esquema de las dosis para terapia dermatológica, se utilizan protocolos estandarizados para oncología y reumatología. En vista de que está aprobado el uso de Rtx para el linfoma de Hodgkin de células B y para artritis reumatoidea (AR), se extrapolan las dosis para el PV. En el esquema para linfoma se utiliza 375 mg / m² semanalmente por 4 semanas (esquema oncológico) y para AR se indican 1000 mg de Rtx en el día 1 y el día 15, lo cual equivale a un ciclo del esquema autoinmune.^{1,3,11,14} Los protocolos más difundidos, particularmente el de Pascal Jully, utilizan el esquema reumatológico.

La terapia estándar del PV sigue siendo la corticoterapia^{1,3,6,13} asociada a ahorradores de corticoides como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida e inmunoglobulina EV.^{1,12-13} Sin embargo, la falta de remisión y los efectos adversos han llevado al estudio de tratamientos alternativos.¹² A partir de múltiples investigaciones, se demostró que el Rtx es efectivo para el pénfigo recalcitrante y que podría utilizarse como tratamiento de primera línea, permitiendo no sólo la disminución de las dosis acumulativas de corticoides sino también inducir remisión de la enfermedad.^{1,12,13-15} En la literatura

de la última década se han reportado casos alrededor de 400 pacientes con pénfigos refractarios mediante el uso fuera de prospecto (*off label*) como tratamiento de 2ª o 3ª línea. Se ha obtenido remisión completa entre el 76% y 86% de los casos con el 1º ciclo de Rituximab.¹ En nuestro país no ha sido aprobado por los entes reguladores de medicamentos, pero sin embargo se está utilizando en un número creciente de pacientes con excelente respuesta.³

Hasta la fecha no hay consenso con respecto a los regímenes de dosis de tratamiento, debido a la escasez de ensayos clínicos que evalúen su eficacia.^{2, 7} El protocolo utilizado para AR (esquema autoinmune) ha sido seleccionado debido a su efecto similar al protocolo de linfoma, resultando en un menor costo económico.¹ Joly *et al* sugirieron que las dosis de mantenimiento cada 6 meses presentan mejores resultados que a intervalos de 12 meses.⁸ Los autores del presente artículo sugieren realizar un ciclo el primer mes, otro a los 6 meses y repetir a los 12 meses, en base a la farmacodinamia del Rtx.

Es necesario conocer los efectos adversos asociados a esta terapia, los cuales se deben al agotamiento de las células B reguladoras, indispensables para la conservación de la auto tolerancia. Previa su administración, se sugiere la

preparación de los pacientes según Tabla II.^{3, 4, 8, 17} En vista de que las reacciones adversas más frecuentes son los que suceden durante la infusión y pueden ser hipotensión, prurito^{3, 4}, taquicardia, exantema³, angioedema, vómitos, mialgia,¹³ cefalea, fiebre se sugiere premedicación (difenhidramina, dexametasona, paracetamol y metoclopramida).⁴ Suelen manifestarse entre 30 y 120 minutos posteriores al inicio de la infusión;¹³ por este motivo, es recomendable administrar la medicación en un período de cuatro a cinco horas.³ Otros efectos adversos más graves que pueden acontecer son la reactivación de infecciones como herpes simple, herpes zóster y citomegalovirus,^{1, 12} y en menor frecuencia, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.^{1, 12, 16} Entre las complicaciones no infecciosas, pueden ocurrir trombosis venosa,^{4,16} hipogamaglobulinemia,⁴ linfopenia,¹³ neutropenia, anemia hemolítica, pielonefritis,¹²⁻¹³ necrosis epidérmica tóxica por fármacos^{3, 12} y leucoencefalopatía multifocal progresiva.^{3, 4, 16}

Para finalizar, aunque el precio elevado de esta medicación podría representar un obstáculo, consideramos que, aun así, puede competir con los tratamientos convencionales,⁴ pues su uso permite disminuir tanto los costos en salud como los efectos secundarios de otras terapéuticas. Por estos motivos proponemos considerar Rtx como tratamiento de primera línea.

Se presenta la serie de casos de PV refractarios a tratamientos convencionales sistémicos, con muy buena respuesta al tratamiento biológico, en la que se muestra la carga económica, farmacológica y en la calidad de vida de los pacientes, cuando la medicación de primera línea no es la habilitada inicialmente.



Tabla I. Definiciones clínicas útiles para el manejo de pacientes con PV⁷

- Control de la actividad de la enfermedad: tiempo en el que dejan de formarse nuevas lesiones y las antiguas empiezan a sanar.
- Fin de la etapa de consolidación: mínimamente dos semanas sin presencia de nuevas lesiones y/o el 80 % de lesiones previas curadas. Marca el inicio para la disminución de corticoides.
- Remisión completa en terapia: Ausencia de lesiones nuevas o establecidas mientras el paciente está recibiendo la mínima dosis de su terapia.
- Remisión completa sin terapia: Ausencia de lesiones nuevas o establecidas durante 2 meses cuando al paciente se le indicó suspender toda la terapia.
- Recaída o brote: Aparición de ≥ 3 nuevas lesiones en un mes, que no sanan espontáneamente en una semana, o la extensión de lesiones ya establecidas en un paciente que logró el control de la enfermedad.
- Terapia mínima: Prednisona (o su equivalente) $\leq 10\text{mg/día}$ y/o terapia adyuvante mínima.

Tabla II. Preparación para inmunosupresión^{3,4,8,17}(adaptada de Rev Arg Reumatol. 2014; 25 (2): 8-26.)

- 1) Examen físico – Fondo de ojo – Control ginecológico – Odontológico
- 2) Screening TBC: Radiografía de tórax y PPD
- 3) Laboratorio:
 - o Hemograma, hepatograma, función renal
 - o Serologías:
 - -HIV
 - -VDRL
 - -Enfermedad de Chagas
 - -Toxoplasmosis
 - -Sarampión
 - -HBV
 - -HAV
 - -HCV
- 4) Actualizar estado de vacunación:
 - o Vacunas inactivas: Pueden indicarse durante el tratamiento
 - -Antigripal: 1 dosis anual
 - -Antineumocócica: 1 dosis de PCV y a los 2 meses PPSV, con refuerzo a los 5 años de PPSV
 - -Tétanos
 - o Vacunas activas: Deben administrarse con cuatro semanas de anticipación, al inicio de la terapia
 - -Triple viral
 - -Anti varicela
 - -BCG
 - -Fiebre amarilla
 - -Fiebre tifoidea
 - -Anti poliomielítica
 - -Anti herpes zóster

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana TBC: tuberculosis, PPD: prueba cutánea de derivado proteico purificado, VDRL: laboratorio de investigación de enfermedades venéreas, HBV: virus hepatitis B, HAV: virus hepatitis A, HCV: virus hepatitis C, PCV: vacuna conjugada polivalente, PPSV: vacuna polisacárida neumocócica, BCG: Bacilo de Calmette Guerin.



Foto 1a. Erosiones recubiertas de costras serohemáticas que comprometen más del 50% de la superficie corporal. 1b. Posterior al tercer ciclo de Rituximab



Foto 2a. Gingivitis descamativa. 2b. Posterior a tercer ciclo de Rituximab



Foto 3a. Erosiones que comprometen más del 40% de la superficie corporal. 3b. Posterior a tercer ciclo de Rituximab



Foto 4a. Erosiones recubiertas de costras que comprometen más del 60 % de la superficie corporal con compromiso de conjuntiva ocular. 3b. Posterior al tercer ciclo de Rituximab



RFoto 5a. Compromiso de mucosa bucal y labios asociado a compromiso cutáneo. 5b. Posterior a segundo ciclo de Rituximab

REFERENCIAS

- Otal M, Acuña Julia J, Mercau S, Fernandez Bussy R, Molteni A G y Ramón A. Pénfigo vulgar refractario. Buena respuesta a rituximab. Act Terap Dermatol 2018; 41: 97.
- Hamadah I, Chisti M A, Haider M, Binamer Y, Alajlan S, Aleyouni I et al. Rituximab/IVIg in pemphigus – a 10-year study with a long follow-up J Dermatolog Treat.2018; 11: 1-22.
- Hebert V y Joly P. Rituximabin pemphigus. 2018 Jan; 10(1): 27-37.
- Giors G V, Torre A C, Volanteri V I, Kolwalczuk A y Galimberti R. Rituximab en pénfigo, ¿una alternativa terapéutica? Argent. 2013; 19(2): 106-111.
- Pollmann R, Schmidt T, Eming R y Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. Clin Rev Allergy Immunol.2018; 54(1): 1-25.
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. 2017, 20; 389(10083): 2031-2040.
- Murrell D F, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz L A et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb 10. Disponible en pii: S0190-9622(18)30207-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- Saleh M A. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. J Am Acad Dermatol. 2018, 79(1): 97-103.
- Trujillo Padilla S L, Peña Ortiz J, Peralta Pedrero M L, Zambrano Díaz M T, Rodriguez Acar M C y Adaptación de la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de pacientes adultos ambulatorios con pénfigo vulgar. Dermatología Rev Mex 2011; 55(5): 259-266.
- Musette P y Bouaziz J D. B Cell Modulation Strategies in Autoimmune Diseases: New Concepts. Front Immunol. 2018, 13; 9: 622.
- Alaibac M. Ultra-Low Dosage Regimen of Rituximab in Autoimmune Blistering Skin Conditions. Front Immunol. 2018, 18; 9: 810.
- Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R y Daneshpazhooh M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. Int Immunopharmacol. 2018, 54: 131-138.

13. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris. *Ther Clin Risk Manag.* 2018, 27; 14: 757-778.
14. Morgado-Carrasco D, Giavedoni P, Fustá-Novell X e Irazo P. FR-Rituximab una revolución en el tratamiento del pénfigo. *Actas Dermosifiliogr.* 2017. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.06.010>.
15. Sanchez J, Ingen-Housz Oro S, Chosidow O, Antonicelli F y Bernard P. Rituximab as Single Long-term Maintenance Therapy in Patients with Difficult-to-Treat Pemphigus. *Jama Dermatol.* 2018 1; 154(3): 363-365.
16. Greenblatt D T, Benton E C, Groves R W y Setterfield J F. Crescendo response to rituximab in oral pemphigus vulgaris: a case with 7-year follow-up. *Clin Exp Dermatol.* 2016, 41(5): 529-532.
17. Jordan R y Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol.* 2014; 25 (2): 8-26.