



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



## Tratamiento de la psoriasis moderada-grave con etanercept en pacientes con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana

D. Barco\*, L. Puig y A. Alomar

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

### PALABRAS CLAVE

Psoriasis;  
Artritis psoriásica;  
VIH;  
Sda;  
Factor de necrosis tumoral;  
Anti-TNF;  
Etanercept

### KEYWORDS

Psoriasis;  
Psoriatic arthritis;  
HIV;  
AIDS;  
Tumor necrosis factor;  
Anti-TNF drugs;  
Etanercept

### Resumen

La psoriasis cutánea y articular suele presentar un curso más complicado en los pacientes infectados crónicamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no sólo por las particularidades clínicas en este contexto, sino por el estado inmunológico del sujeto y las interacciones potenciales que pueden tener los tratamientos sistémicos con la terapia antirretroviral. Parece que la disminución del factor de necrosis tumoral (TNF) sérico puede mejorar el curso de algunas infecciones crónicas, motivo por el cual se postula que los bloqueadores del TNF podrían suponer una nueva modalidad terapéutica eficaz en los pacientes infectados por el VIH con psoriasis. Presentamos el caso de un varón con seropositividad para el VIH que presentó, tras la administración de etanercept, una respuesta favorable de la psoriasis cutánea y articular, sin producirse efectos adversos remarcables ni variaciones en el recuento de linfocitos CD4+ o en la carga viral, y revisamos la literatura disponible.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Treatment of moderate-severe psoriasis with etanercept in patients with chronic human immunodeficiency virus infection

### Abstract

Cutaneous and articular psoriasis usually have a more complicated course in patients chronically infected by human immunodeficiency virus (HIV), not only for its particular presentation in these subjects, but also because of their modified immunological scenario and potential drug interactions with antiretroviral therapy. Because of tumor necrosis factor (TNF) downregulation may improve the evolution of chronic infections, some authors support biological TNF blockers as an effective and safe therapeutical approach for the treatment of psoriasis in patients with HIV infection. We present the case of a man with cutaneous and articular psoriasis and chronic HIV infection who responded successfully to etanercept, and we make a review of the literature. There were no adverse events or changes in CD4+ lymphocyte and viral load all along the treatment.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dbarco@santpau.cat (D. Barco)

## Introducción

En los pacientes con infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la psoriasis puede presentar características clínicas y terapéuticas distintas a las de la población seronegativa. Debido a las particularidades inmunológicas presentes en la infección por el VIH el tratamiento de la psoriasis deberá iniciarse con fármacos tópicos y considerarse la terapia sistémica posteriormente. En caso de seropositividad para el VIH se recomienda intentar fotoquimioterapia asociada al tratamiento con antirretrovirales en primer lugar y acitretino si no se observa respuesta<sup>1</sup>. En tercer lugar se recomienda la administración de metotrexato o ciclosporina, y el uso de bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>1</sup>.

El TNF- $\alpha$  tiene un papel destacado en la fisiopatogenia de la psoriasis, en la respuesta inmunitaria frente al VIH y en la progresión de esta infección. Se dispone de datos que apoyan la eficacia y la seguridad del tratamiento de la psoriasis cutánea y/o articular con fármacos anti-TNF, y algunos estudios refieren que el bloqueo de esta molécula con tratamientos biológicos podría enlentecer la progresión del estado de inmunodeficiencia asociado a la infección por el VIH. Por estos motivos etanercept podría ser una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de la psoriasis en pacientes seropositivos para el VIH en quienes estén contraindicadas o no hayan resultado efectivas otras opciones terapéuticas. Presentamos el caso de un paciente con infección crónica por el VIH y psoriasis cutánea y articular tratada con éxito con etanercept.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 49 años con historia de psoriasis en placas grave con afectación del tronco y de las áreas acras de los miembros (*Psoriasis Area Severity Index* [PASI] 19,5) con onicodistrofia intensa y artritis en las rodillas y en las muñecas. En su historia clínica destaca el consumo de 12 cigarrillos/día, enolismo moderado, hepatitis A en la juventud y epilepsia. En el momento de la visita no tomaba ningún tratamiento farmacológico. La psoriasis fue tratada inicialmente con corticoides tópicos, derivados de la vitamina D, queratolíticos y acitretino 25 mg/día. Este último fue suspendido tras 8 semanas de tratamiento debido a intolerancia gastrointestinal (náuseas y vómitos). Posteriormente se procedió al ingreso hospitalario del paciente para recibir fotoquimioterapia sistémica (PUVA). Durante su ingreso se descubrió seropositividad para el VIH, que el paciente desconocía. Se inició tratamiento antirretroviral con lamivudina, zidovudina y efavirenz con seguimientos clínicos periódicos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Los recuentos de linfocitos CD4+ (36/mm<sup>3</sup>) y el de copias del VIH (2.040/ml) se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento. Pese al tratamiento con PUVA y corticoides tópicos no se obtuvo respuesta clínica en 6 semanas. Se optó entonces por metotrexato a una dosis de 10 mg/semana, con buena respuesta, y se procedió al alta hospitalaria. El tratamiento con metotrexato tuvo que suspenderse al cabo de un mes por aumento de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] 89 U/l; alanina aminotransferasa [ALT] 60 U/l). En ese momento el valor del PASI era de 10,4. Ante

la falta de respuesta a las terapias sistémicas y a la persistencia de la clínica se valoró la administración de un fármaco biológico. En el cribado rutinario la radiografía torácica resultó normal y el test de Mantoux negativo en dos ocasiones. No se detectaron anticuerpos frente a los virus de la hepatitis B o C. En ese momento el paciente dio consentimiento informado para iniciar el tratamiento con efalizumab. Este agente tuvo que ser suspendido tras la tercera inyección debido a una generalización de las lesiones cutáneas (PASI 20,9), con aparición de pústulas y artritis en las rodillas y las muñecas. Pese a la instauración del tratamiento con ciclosporina a una dosis de 3 mg/kg/día durante dos meses la clínica cutánea progresó (PASI 27,9) y el paciente era incapaz de deambular debido a la artritis. En ese momento los análisis de rutina mostraban los siguientes resultados: AST 58 U/l; ALT 94 U/l; gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) 439 U/l, copias de ARN de VIH 2.040/ml. En octubre de 2005 se inició tratamiento con etanercept a una dosis de 25 mg/dos veces por semana con el consentimiento del paciente. Al cabo de dos semanas había desaparecido la clínica articular y en 4 semanas se había producido una franca mejoría de las lesiones cutáneas (PASI 12,8). Tras dos meses de tratamiento apareció un nuevo brote de psoriasis (PASI 25,2) que requirió un aumento de la dosis a 50 mg dos veces por semana. En ese momento el control analítico revelaba los siguientes resultados: AST 89 U/l, ALT 61 U/l, GGT 319 U/l, copias de ARN de VIH 222.000/ml. Un mes más tarde las lesiones habían blanqueado y se redujo la dosis de etanercept a 50 mg/semana. Con esta dosis el paciente se mantuvo sin lesiones cutáneas ni clínica articular durante 10 meses. Los niveles de enzimas hepáticas fueron disminuyendo progresivamente hasta situarse en los rangos de normalidad 10 meses después de iniciar el tratamiento antirretroviral. En septiembre de 2006 el paciente presentó un absceso dentario que resolvió sin complicaciones con amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg/8 horas durante 10 días. Después de este control el paciente cesó por su cuenta el tratamiento antirretroviral y no acudió a las visitas del Servicio de Enfermedades Infecciosas, siguiendo la administración de etanercept. En noviembre de 2006, en un control en el dispensario de Dermatología, el paciente permanecía sin lesiones cutáneas, pero aquejó disfagia y pérdida ponderal de 5 kg en el último mes. En la analítica se apreciaban los siguientes datos: leucocitos  $2,19 \times 10^9/l$ , linfocitos CD4+ 6/mm<sup>3</sup>, copias de ARN de VIH 539.000/ml. Ante la sospecha de una esofagitis candidiásica se practicó una esofagogastroduodenoscopia que confirmó el diagnóstico; se suspendió el tratamiento con etanercept y se inició la administración de fluconazol 100 mg/día durante 10 días. Asimismo se reintrodujo la terapia antirretroviral con lamivudina, efavirenz y zidovudina. En diciembre de 2006 el recuento de linfocitos CD4+ era de 12/mm<sup>3</sup> y las copias de ARN de VIH de 1.890/ml. Después de tres meses sin tratamiento se produjo un rebrote de las lesiones de psoriasis (PASI 10) y se reintrodujo etanercept a 50 mg/semana. Esta dosis no consiguió mejorar la clínica cutánea (PASI 23,4 al cabo de 8 semanas de tratamiento), por lo que se incrementó a 50 mg/dos veces por semana. Tras 4 meses de tratamiento con esta dosis se produjo un blanqueamiento completo y la dosis de etanercept se disminuyó a 50 mg/semana. El paciente siguió sin lesiones cutáneas hasta diciembre de 2007, cuando presentó un brote (PASI 16,5) que se controló

doblando la dosis nuevamente durante 8 semanas. En la actualidad el paciente sigue blanqueado y en tratamiento con etanercept 50 mg/ semana, sin haber vuelto a presentar en ningún momento clínica articular. No se han observado nuevos efectos adversos remarcables, a excepción de un urticulo que remitió con ácido fusídico oral 500 mg/ 12 horas durante 7 días. Los recuentos linfocitarios y de copias de ARN de VIH se han mantenido estables a lo largo del tratamiento, como corresponde a la respuesta habitual a los fármacos antirretrovirales.

## Discusión

Debido a que la psoriasis cutánea y/ o articular en pacientes con infección crónica por el VIH suele tener un curso más severo<sup>1-4</sup>, no es raro que para su control deban administrarse terapias como metotrexato, ciclosporina, acitretino y/ o fototerapia. El metotrexato y la ciclosporina son inmunodepresores inespecíficos que pueden aumentar el riesgo de infecciones oportunistas (en especial el primero)<sup>1</sup> y facilitar la progresión de la infección por el VIH. Además debe tenerse en cuenta que el riesgo de mielosupresión causada por el metotrexato puede resultar particularmente elevado en los pacientes seropositivos, y que estos habitualmente están sometidos de forma simultánea a diversos tratamientos farmacológicos, en cuyo caso pueden presentar interacciones medicamentosas cuando se añaden terapias sistémicas para la psoriasis. La terapia tópica con corticoides y/ o derivados de la vitamina D se considera el tratamiento de elección para la psoriasis leve-moderada del paciente infectado por el VIH o el VHC. En la psoriasis moderada-grave la primera opción terapéutica recomendada en pacientes infectados por el VIH es la fototerapia (UVB o PUVA) y el tratamiento antivirico, puesto que la primera no modifica la carga viral ni el número de linfocitos CD4+ y la segunda se ha relacionado con una mejoría de la clínica cutánea, probablemente en relación con la disminución del TNF- $\alpha$  que produce<sup>1</sup>. En los casos en que no se observe respuesta terapéutica con fármacos antirretrovirales y fototerapia se optará por el tratamiento anti-psoriásico sistémico, debiendo considerarse en primer lugar acitretino y, posteriormente, inmunomoduladores como ciclosporina, metotrexato y los inhibidores del TNF- $\alpha$ <sup>1</sup>. Aunque acitretino y la fotoquimioterapia suelen emplearse como primeras opciones terapéuticas, no resultan efectivos en un porcentaje notable de sujetos, y no poseen beneficio alguno sobre la afectación articular de la enfermedad. En las publicaciones referentes al tratamiento de la psoriasis en pacientes seropositivos para el VIH, metotrexato se relacionó inicialmente con infecciones oportunistas y deterioro agudo de los pacientes, hechos que no se observaron con ciclosporina<sup>1</sup>.

Los anti-TNF son inmunomoduladores de acción más específica sobre la cascada inflamatoria implicada en la patogenia de la psoriasis. A pesar de su mecanismo de actuación generalmente están contraindicados en el contexto de una enfermedad infecciosa activa o no tratada. Se sabe que pueden aumentar el riesgo de infecciones oportunistas y de reactivación o desarrollo de la tuberculosis y otras infecciones granulomatosas. No obstante, en pacientes con infección crónica no progresiva por el VIH que pudieran ser objeto de

seguimiento estrecho podrían suponer una opción terapéutica efectiva para las manifestaciones cutáneas y articulares de la psoriasis. Debido a la importancia del TNF en la patogenia de la psoriasis y de la infección por el VIH, en los últimos años se ha centrado la atención en las terapias biológicas en pacientes seropositivos. Hay evidencia suficiente para considerar el TNF- $\alpha$  como una de las moléculas con un papel destacado en la patogenia de la psoriasis<sup>5</sup> y también en la propagación de la infección por VIH, sus manifestaciones clínicas y el descenso de linfocitos CD4+<sup>1,6</sup>. En efecto, se han detectado niveles elevados de TNF- $\alpha$  en el suero de pacientes infectados por el VIH en todos los estadios de la enfermedad y en el contexto de infecciones oportunistas<sup>6</sup>, especialmente en la tuberculosis<sup>3,7</sup>. Estos datos han conducido a algunos autores a postular que el bloqueo y la disminución del TNF- $\alpha$  sérico podrían enlentecer la replicación del VIH y la progresión del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida, y mejorar el curso de enfermedades infecciosas oportunistas como la tuberculosis<sup>3</sup>.

Los casos publicados sobre el uso de fármacos anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con infección crónica por el VIH sugieren que se trata de una terapia segura y efectiva. Disponemos de mayor número de publicaciones referentes al uso de infliximab. Cepeda et al publicaron una serie de 8 pacientes infectados por el VIH con niveles de linfocitos CD4+ mayores a 200 células/ mm<sup>3</sup>, una carga viral inferior a 60.000 copias/ mm<sup>3</sup> y con enfermedades reumatológicas tratadas con anti-TNF (adalimumab, infliximab o etanercept). En ninguno de los casos se observaron cambios remarcables en los recuentos de linfocitos ni en la carga viral, produciéndose en todos una mejoría de la enfermedad que justificó la terapia<sup>8</sup>. Beltrán et al también observaron que el tratamiento con infliximab de un paciente infectado crónicamente por el VIH y con enfermedad de Crohn no produjo variaciones en las cifras de linfocitos CD4+ ni en la carga viral (siempre inferior a 200 copias/ mm<sup>3</sup>)<sup>9</sup>. Sellam et al presentaron dos casos de artritis psoriásica en pacientes infectados por el VIH que respondieron a la infusión de infliximab, sin presentarse a lo largo del tratamiento infecciones oportunistas ni variaciones atribuibles a la terapia biológica en los recuentos de copias de ARN de VIH ni de linfocitos CD4+. En uno de estos casos la terapia se inició a pesar de presentar una elevada carga viral y una intensa depleción linfocitaria (300.000 copias/ ml y 16 células/ mm<sup>3</sup>, respectivamente), sin observarse efectos adversos remarcables en los 4 años de seguimiento<sup>10</sup>. Bartke et al aportan también un caso de psoriasis cutánea y articular grave en un paciente seropositivo, en el que la administración de infliximab mejoró espectacularmente ambas manifestaciones sin producirse disminución alguna de linfocitos<sup>4</sup>. Pese a los resultados clínicos publicados de pacientes seropositivos tratados con infliximab, se ha observado que la administración de este fármaco puede producir una depleción de los niveles de linfocitos CD4+ debido a un aumento en la apoptosis de estas células<sup>11</sup>. Estos datos y la persistencia de niveles séricos del fármaco hasta dos meses después de la infusión (con la mayor dificultad para el control de los efectos adversos que conlleva) sugieren emplearlo con prudencia en los pacientes infectados por el VIH.

Por lo que se refiere a etanercept, se dispone de pocos datos acerca de su efectividad y seguridad en sujetos infectados crónicamente por el VIH<sup>2,7,12,13</sup>. Wallis et al presentaron casos de tuberculosis pulmonar en pacientes infectados

por el VIH, que fueron tratados con éxito empleando etanercept como terapia adyuvante, sin experimentar un aumento de la tasa de efectos adversos ni modificaciones en el recuento de copias de ARN del VIH<sup>3</sup>. Aboulafia et al aportan el caso de un paciente infectado por el VIH ( $CD4+ < 0,05 \times 10^9$  células/l; copias de ARN de VIH 4.200/ml) tratado con antirretrovirales que presentó una artritis psoriásica no controlable con hidroxicloroquina, minociclina, sulfasalazina y corticoides orales que respondió de forma muy notable a etanercept 25 mg dos veces por semana durante 6 semanas. En este sujeto los recuentos de linfocitos  $CD4+$  y de copias de ARN de VIH se mantuvieron estables durante el tratamiento, aunque tuvo que suspenderse debido a episodios repetidos de infecciones bacterianas<sup>12</sup>. Linardaki describió un caso de psoriasis cutánea y articular resistente a metotrexato y ciclosporina en un paciente seropositivo, tratado con éxito y sin efectos adversos con etanercept durante dos años junto con el tratamiento antirretroviral de base. Se produjo una excelente respuesta clínica al mes de iniciar el fármaco. Durante la terapia los niveles de linfocitos  $CD4+$  permanecieron por encima de las 450 unidades/ $mm^3$  y la carga viral fue indetectable<sup>2</sup>. Finalmente, Mikhail et al aportaron un caso de psoriasis pustulosa de von Zumbusch con artropatía en un sujeto infectado por el VIH que respondió a etanercept con 50 mg a la semana. Tanto la clínica cutánea como la articular desaparecieron rápidamente, y tras 20 semanas de tratamiento los linfocitos  $CD4+$  permanecían en 633 células/ $\mu l$ , con una carga viral indetectable<sup>7</sup>.

Etanercept poseería un mecanismo de acción más "fisiológico" que otros anti-TNF, puesto que se une de forma rápida y reversible al TNF, de manera similar a lo que ocurre en el caso del receptor soluble p75. La asociación y la disociación entre etanercept y TNF- $\alpha$  tiene lugar de forma muy rápida, y el TNF disociado sigue manteniendo su bioactividad<sup>14</sup>. Además, etanercept posee un perfil menos inmunodepresor, ya que únicamente suprime algunos genes relacionados con el sistema inmune, mientras que infliximab inhibe muy intensamente varios de ellos asociados con las respuestas inmunes tipo 1.

En cuanto a la farmacocinética de los anti-TNF es importante recordar que etanercept es el agente biológico bloqueante de TNF con la semivida más corta (aproximadamente 4 días), en comparación con los aproximadamente 15 días de adalimumab y los 9 días de infliximab (que se administra por vía intravenosa a dosis muy altas). Este hecho permite que el manejo del paciente en tratamiento con etanercept sea más eficiente, ya que puede ser suspendido, perdiéndose su efecto rápidamente en caso de presentarse un efecto adverso o una condición que obligue a recuperar de forma rápida la homeostasis del TNF y la respuesta inmunitaria (cirugía, embarazo, infecciones o vacunaciones, entre otras)<sup>14</sup>. El perfil farmacocinético de etanercept permite que pueda ser empleado como tratamiento intermitente en el manejo de la psoriasis sin que se produzca un fenómeno de rebote o un cambio en la morfología de la psoriasis, una pérdida de la eficacia en los retratamientos (como ocurre con adalimumab o infliximab) o un aumento del riesgo de reacciones adversas por la administración del fármaco (como es el caso de infliximab)<sup>14</sup>. El tratamiento prolongado con etanercept (durante hasta 96 semanas) no se ha relacionado con una síntesis de anticuerpos neutralizantes ni una

pérdida progresiva de la eficacia. Tampoco parece ser necesario aumentar la dosis o disminuir el intervalo de administración para mantener la respuesta clínica obtenida, a diferencia de lo que ocurre en la administración a largo plazo de infliximab o adalimumab<sup>14</sup>.

El conjunto de características farmacocinéticas de etanercept sugiere que podría tratarse del agente biológico óptimo para ser empleado en pacientes que requieran un control preciso y rápido del tratamiento, como por ejemplo la población infectada crónicamente por el VIH.

El paciente que presentamos respondió rápidamente a la administración de etanercept, tanto en las manifestaciones articulares como en las cutáneas de su psoriasis. Durante el tratamiento no se produjeron acontecimientos adversos significativos, excepto un absceso dentario de rápida resolución con tratamiento antibiótico oral y que no requirió la suspensión del fármaco. Por lo que se refiere a la esofagitis candidiásica y al aumento de copias de ARN vírico debe tenerse en cuenta que ambas se presentaron en el contexto del cese de la terapia antirretroviral, con la consiguiente disminución de la función inmunitaria del paciente y de los recuentos linfocitarios. La esofagitis candidiásica es una infección oportunista que aparece en pacientes con una función inmunitaria comprometida y, en nuestro caso, fue el signo que permitió descubrir el abandono del tratamiento antiviral por parte del paciente, que prosiguió con la administración de etanercept debido a la eficacia que había venido demostrando. Con la supresión de este y la reinstauración del tratamiento antirretroviral, asociada al tratamiento específico de la infección fúngica, esta última se resolvió rápidamente y sin secuelas.

En el paciente presentado el recuento de linfocitos  $CD4+$  y la carga viral se mantuvieron estables durante el tratamiento con etanercept, de acuerdo con la respuesta habitual a la terapia antirretroviral. Así pues, en este caso, al igual que en otros previamente publicados de pacientes con psoriasis infectados por el VIH y tratados con etanercept, no se aprecian variaciones remarcables en el número de linfocitos  $CD4+$ , aumento en la carga viral del VIH durante la administración de etanercept<sup>2,3,12</sup>, ni tampoco un incremento en la incidencia de infecciones oportunistas<sup>13</sup>.

En conclusión, etanercept parece representar una opción terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de la psoriasis cutánea y articular en pacientes infectados crónicamente por el VIH. Posee además un perfil farmacocinético óptimo que permite emplearlo como terapia intermitente y de rápido manejo en pacientes complejos. Aunque, teóricamente, los fármacos anti-TNF pueden tener un efecto favorable sobre la carga viral y el nivel de linfocitos  $CD4+$  es necesario disponer de estudios más amplios, para observar si el curso de la infección se puede ver modificado por la administración de etanercept u otros fármacos bloqueadores del TNF.

## Puntos clave

- El TNF- $\alpha$  tiene un papel destacado en la fisiopatogenia de la psoriasis y también en la propagación de la infección por el VIH, las manifestaciones del sida y el descenso de los linfocitos  $CD4+$ .

- El tratamiento con fármacos anti-TNF podría enlentecer la replicación del VIH, la progresión del sida, y mejorar el curso de infecciones oportunistas como la tuberculosis.
- Parece que el tratamiento con etanercept en pacientes infectados crónicamente por el VIH es eficaz y seguro, y no se ha relacionado con variaciones en los recuentos de linfocitos CD4+ ni en la carga viral del VIH.
- No hay evidencia de que etanercept aumente la tasa de infecciones oportunistas en pacientes infectados crónicamente por el VIH.
- De entre los tratamientos anti-TNF, etanercept parece reunir el perfil farmacocinético ideal debido a su rápida unión y separación al TNF soluble, lo que permite un manejo clínico del paciente más preciso.

## Conflicto de intereses

D. Barco y A. Alomar declaran no tener ningún conflicto de intereses. L. Puig ha participado en ensayos clínicos y ha percibido honorarios en concepto de asesoría y conferencias por parte de Wyeth.

## Bibliografía

1. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE, et al; for the National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009 (en prensa).
2. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol*. 2007;34:1353-5.
3. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horter L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and micro-biology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS*. 2004;18:257-64.
4. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2004;150:784-6.
5. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38:241-51.
6. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:ii18-ii24.
7. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 2008;144:453-6.
8. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-Tumor Necrosis Factor therapy in HIV positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2007 (en prensa).
9. Beltrán B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1670-1.
10. Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousière M, Villoutreix C, Lacombe K, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*. 2007;74:197-200.
11. Filippi J, Roger PM, Schneider SM, Durant J, Breitmayer JP, Benzaken S, et al; Groupe d'Etude Niçois Polyvalent en Infectiologie (GENPI). Infliximab and human immunodeficiency virus infection: Viral load reduction and CD4+ T-cell loss related to apoptosis. *Arch Intern Med*. 2006;166:1783-4.
12. Aboulaia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs U. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:1093-8.
13. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol*. 2006;45:689-92.
14. Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Chimenti S, Giannetti A, Girolomoni G, et al. Etanercept provides a more physiological approach in the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2008;21 Suppl 2:S1-14.