



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Etanercept en el embarazo y lactancia

L. Borrego

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria. España.

PALABRAS CLAVE

Etanercept;
Embarazo;
Lactancia

Resumen

Etanercept es un fármaco biológico, inhibidor del factor de necrosis tumoral indicado para el tratamiento de la psoriasis grave o moderada resistente a otras terapias. Debido a que su empleo cada vez está más extendido, deberíamos conocer sus posibles efectos teratogénicos. Los datos aportados por la literatura y los estudios previos a la comercialización del producto son muy escasos, por lo que se hace necesario profundizar en la presencia de posibles riesgos mediante la experimentación en modelos animales y la realización de estudios prospectivos prolongados en humanos. Con los conocimientos actuales parece ser que la suspensión del tratamiento un mes antes de la concepción daría un margen de seguridad adecuado y la mayoría de las pacientes que se han quedado embarazadas y han suspendido el etanercept, en el momento de conocer su estado, no han tenido complicaciones. Sin embargo, los datos necesarios para recomendar etanercept en el control de la psoriasis de una mujer embarazada son muy escasos y controvertidos.

Dado que no se conocen los efectos de un posible paso de etanercept a la leche materna, en un sistema inmune todavía inmaduro y de acuerdo con el principio riesgo/beneficio, no se debiera recomendar el empleo de etanercept en mujeres en periodo de lactancia.

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

KEYWORDS

Etanercept;
Pregnancy;
Breast-feeding

Etanercept in pregnancy and breast-feeding

Abstract

Etanercept is a biological drug, inhibitor of the Tumor Necrosis Factor indicated for the treatment of severe or moderate psoriasis resistant to other therapies. Because its use is becoming increasingly extended, we should know its possible teratogenic effects. The data provided by the literature and studies prior to the marketing of the product are very limited. Thus, it is necessary to study the presence of possible risks more through experiments in animal models and to conduct prolonged prospective studies in humans. With the current knowledge, it seems that suspension of the treatment from one month prior to becoming pregnant would

provide an adequate safety margin, and that most of the patients who have become pregnant and have suspended etanercept as soon as they knew they were pregnant have not had any complications. However, the data needed to recommend etanercept for the control of psoriasis of a pregnant woman are very limited and controversial.

Since the effects of a possible transfer of etanercept to maternal milk in a still-immature immune system are not known, in accordance with the risk/benefit principle, the use of etanercept should not be recommended in breast-feeding women.

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

Caso clínico

Se trata de una mujer de 40 años de edad, valorada por primera vez en el Servicio de Dermatología en diciembre de 2007, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo II, tiroidectomía total por carcinoma de tiroides, en tratamiento con naproxeno (750 mg al día), metformina, losartán, omeprazol y tiroxina. Está diagnosticada de psoriasis desde los 26 años y de artropatía psoriásica desde 2005; la paciente ha sido tratada con acitretino, que suspendió por cefalea, y ciclosporina A retirada por HTA. Desde enero de 2007 se trata semanalmente con 20 mg de metotrexato subcutáneo, duplicando voluntariamente en los dos últimos meses la dosis con toxicidad cutánea y mucosa, por lo que nos es remitida. Después de reajustar la dosis de metotrexato la paciente presenta una superficie corporal afectada del 40% por lo que se inicia el tratamiento con etanercept 50 mg a la semana con muy buena respuesta cutánea y articular. A las 12 semanas presenta un 10% de la superficie corporal afectada, pudiendo prescindir de los antiinflamatorios. El 5 de septiembre de 2009, tras comprobar que estaba embarazada (fecha de la última menstruación el 28 de julio) suspende el tratamiento con etanercept. La paciente rechaza tratamiento con UVB, por lo que se le pauta helioterapia e hidrocortisona tópica. La paciente cumple mal el tratamiento, manteniendo una superficie corporal afectada durante los dos primeros trimestres del 40-50% (fig. 1), con mejoría progresiva en el tercer trimestre hasta el momento del parto, en el que presenta una afectación del 10%. El embarazo es seguido por el Servicio de Ginecología, controlándose la diabetes con insulina y la HTA con

dietas hiponatrémicas estrictas. En la semana 39 se induce el parto con oxitocina por sospecha de macrosomía. Debido a parto prolongado se realiza cesárea, con un hijo sano de 4.250 gramos, Apgar al minuto y 5 minutos de 8. Debido a la realización de lactancia natural no se administra ningún tratamiento sistémico.

Revisión bibliográfica

La psoriasis es un proceso inflamatorio cutáneo crónico que cursa en brotes de intensidad variable a lo largo de toda la vida, incluyendo la edad fértil. El grado de afectación puede llegar a ser moderado o grave, siendo susceptible de ser manejada con fármacos sistémicos¹. El embarazo es una condición peculiar en la que la terapia empleada para el control de la psoriasis se encuentra limitada por su posible teratogenicidad. Siguiendo el principio *primum non nocere*, en los tratamientos empleados en esta situación prevalece el criterio de inocuidad frente al de eficacia, en perjuicio del control satisfactorio del proceso². Es obvio que, por razones éticas, es imposible disponer de grandes estudios prospectivos de enfermas psoriásicas embarazadas que ofrezcan una evidencia científica sobre la inocuidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad de cualquier medicación empleada durante este periodo. Las recomendaciones de conducta se basan en estudios realizados en animales y en datos acumulados por experiencia clínica tras la publicación de casos esporádicos o almacenados en registros³. Dentro del limitado empleo de tratamientos sistémicos se considera de elección el tratamiento con UVB y, debido a su uso en pacientes trasplantadas, como segunda elección la ciclosporina A. Otros medicamentos como retinoides, metotrexato, psoralenos o micofenolato han demostrado su terato o embriotoxicidad, estando formalmente contraindicado su uso en esta situación^{4,2}.

Etanercept es una proteína de fusión formada por la unión de la porción extracelular del receptor p75 del factor de necrosis tumoral (TNF) y la fracción constante de la IgG1 humana, que actúa bloqueando el TNF α y β . Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la artropatía psoriásica y en la psoriasis moderada o grave del adulto y del niño. Además de estas indicaciones también se utiliza en la artritis reumatoide (AR), AR juvenil y espondilitis anquilopoyética (EA)⁵. Debido a su eficacia es de esperar que cada vez se presenten más mujeres embarazadas expuestas, intencionada o inintencionadamente, a este fármaco¹. Dentro del manejo de pacientes psoriásicas en edad fértil, el deseo de descendencia y la fiabilidad en la realización de una contracepción eficaz son factores que condicionan la elección de la posible



Figura 1 Paciente embarazada de 6 meses con afectación del 40% de la superficie corporal.

terapia^{2,4}. Siguiendo la ficha técnica etanercept no presenta actividad mutagénica en ensayos *in vitro* e *in vivo*, habiéndose administrado dosis equivalentes de 60- 100 veces en ratones y conejos sin presentar daño en el feto^{5,6}. De acuerdo con esta directriz está en la categoría B de la *Food and Drug Administration* (FDA), lo cual significa que no ha mostrado su teratogenicidad en la experimentación en animales.

Cuando se valora el empleo de cualquier medicación en el embarazo debemos tener en cuenta tres situaciones clínicas: el uso en mujeres y varones que deseen futura descendencia, las pacientes que se quedan embarazadas durante la administración del fármaco y, finalmente, si el medicamento es seguro para ser indicado en el control de psoriasis moderada o grave en embarazadas³.

Para la primera situación parece claro que, por el propio metabolismo del fármaco, la duración de su efecto biológico y la fisiología del ciclo menstrual, un periodo de "limpieza" de un mes desde la última administración subcutánea de etanercept hasta el momento de la concepción debe considerarse una garantía para un embarazo sin riesgo añadido por esta medicación^{6,7}. En el registro de seguridad de la *British Society for Rheumatology Biologics Register* (BSRBR) 4 pacientes con artritis reumatoide tratadas con etanercept suspenden el tratamiento de forma electiva en una media de 5 meses antes de la concepción, presentando tres embarazos sin complicaciones y un aborto espontáneo⁸. Aunque el TNF prolonga la supervivencia de las células gonadales masculinas, se desconoce la repercusión clínica que su bloqueo pueda producir con respecto a la espermatogénesis^{9,10}.

Existen pocos casos publicados de pacientes en tratamiento con etanercept que se queden embarazadas, más aún, las publicaciones agrupan casos con otros fármacos inhibidores del TNF, no siendo completamente extrapolables las conclusiones¹¹⁻¹³. El TNF favorece la colagenolisis necesaria para la ovulación, actuando a distintos niveles en la implantación y formación de la placenta, sin conocerse en la actualidad las repercusiones de su bloqueo^{7,14-16}. Parece ser que el bloqueo del TNF podría aumentar la fertilidad en mujeres con "infertilidad inflamatoria", hecho que debe ser explicado claramente a las pacientes, con el propósito de realizar las medidas de anticoncepción de forma rigurosa y eficaz durante la administración del fármaco¹². Aunque etanercept no es una inmunoglobulina, su estructura compartida con estas hace que su paso transplacentario durante el primer trimestre sea muy limitado, pero no así en el segundo y el tercero¹¹. Los pocos datos de seguridad obtenidos son de casos aislados o registros de pacientes reumatológicas con fármacos biológicos, que además de la artropatía psoriásica incluyen AR y EA. Estas pacientes, además del fármaco biológico, pueden recibir tratamiento con antiinflamatorios, corticoides y otros inmunosupresores, no siendo equiparable su manejo al de las pacientes psoriásicas. El registro inglés BSRBR presenta su experiencia en 17 mujeres expuestas a etanercept durante el primer trimestre del embarazo, que tuvieron 10 neonatos sanos, 4 abortos espontáneos y tres abortos electivos. De estos últimos, una paciente en tratamiento con etanercept hasta la semana 20 del embarazo sufrió una cesárea por distrés respiratorio fetal, y a otra, en tratamiento continuo durante todo el embarazo, hubo que realizarle una cesárea complicada con hemorragia postparto. En los dos últimos casos las madres y los niños están sanos y sin secuelas⁸. El registro francés *Club Rhumatisme*

Inflammation recoge los casos de 10 pacientes expuestas durante la concepción y el primer trimestre al etanercept, que tuvieron 7 partos a término sin complicaciones ni anomalías, una terminación electiva en una paciente que tomaba metotrexato y dos abortos espontáneos^{17,18}.

En la base de datos española BIOBADASER se registraron 5 enfermas con seguimiento adecuado tratadas con etanercept durante el primer trimestre del embarazo, que tuvieron tres embarazos sin complicaciones y dos terminaciones electivas del mismo¹⁹. El registro alemán (RABBIT) presenta 22 pacientes en tratamiento con bloqueadores de TNF sin complicaciones²⁰. El registro basado en Hospitales y Universidades Americanas OTIS (*Organization of Teratology Information Specialists*) recoge de forma prospectiva, desde 1999 a 2004, 8 pacientes diagnosticadas de AR tratadas con etanercept durante el primer trimestre del embarazo, tres abortos espontáneos y un solo defecto mayor (trisomía 18 en un aborto espontáneo); no se encontraron diferencias significativas en la presencia de parto prematuro ni de bajo peso neonatal con respecto al grupo control de pacientes con AR sin tratamiento con fármacos biológicos, pero sí con respecto al grupo sin artritis²¹. El mismo registro OTIS estudia de forma prospectiva, durante los años 2005-2006, 22 pacientes expuestas con seguimiento adecuado, 21 recién nacidos sanos y un aborto espontáneo, sin diferencias significativas con el grupo control en número de abortos ni partos prematuros. Se determinaron tres defectos graves en el grupo expuesto (malrotación de estómago, hernia inguinal e hipotiroidismo congénito) y uno en el grupo control (síndrome de Down), sin encontrar diferencias en relación con la medicación²². Aunque está discutida su indicación en las enfermas infértiles "de causa inflamatoria"²³, etanercept se ha empleado fuera de indicación en tres pacientes afectas de aborto recurrente espontáneo de origen inmune, con dos dosis semanales de 25 mg subcutáneos asociados a heparina e inmunoglobulina intravenosa desde un mes antes del ciclo menstrual de la concepción hasta la determinación del latido cardíaco, presentando un aborto a las 8 semanas de gestación y dos recién nacidos sanos²⁴.

Si bien la exposición a etanercept durante la concepción no parece que presente riesgos añadidos a los de la propia enfermedad, su posible indicación como alternativa de tratamiento durante todo el embarazo requiere una mayor consideración. Carter et al²⁵ describen el caso de una paciente diagnosticada de psoriasis cutánea y articular, que recibió durante todo el embarazo 100 mg semanales de etanercept; en el recién nacido se manifestó atresia traqueal, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, ano imperforado e hipospadias, anomalía vertebral en T12 y persistencia del foramen oval, diagnosticándosele una malformación tipo VATER (V: *vertebrae anomalies*; A: *anal anomalies*; T: *tracheal problems*; E: *esophageal problems*; R: *radius or renal defects*), sin defecto en el riñón ni en las articulaciones. Posteriormente revisaron las notificaciones realizadas a la FDA de malformaciones congénitas producidas en pacientes a las que se les administraba inhibidores del TNF, encontrando un porcentaje significativo de anomalías congénitas del espectro VACTEREL²⁶. La limitación del estudio, desconociendo el número de pacientes embarazadas expuestas, así como la propia metodología de recogida de datos por declaración voluntaria de cada caso, supone un sesgo muy importante en la valoración real de los resultados²⁷. Sin embargo,

sí se debe tener en cuenta que, además de mediador de la inflamación, el TNF es diferenciador e inductor celular, que afecta la síntesis hormonal y a la arquitectura placentaria, siendo muy posible que desempeñe papeles relevantes distintos en momentos concretos de la embriogénesis y la diferenciación celular²⁵⁻²⁷. Se ha desarrollado un modelo murino, deficiente en el factor 4 asociado al receptor de TNF (TNFR-associated factors TRAF4) que presenta también anomalías de diferenciación axial, como son las del síndrome VACTEREL^{28,29}. Si bien este modelo no se ha podido extrapolar a otros modelos animales, sí que nos debe advertir sobre las posibles funciones del TNF durante el embarazo en humanos y ser cautos en su empleo²⁷. Con mucho menor rigor científico y sesgos importantes, Chakravarty et al³⁰ realizaron una encuesta entre los reumatólogos norteamericanos, donde se destacaron 15 enfermas expuestas a etanercept, de las que se sabía el resultado de 8 hijos, de los cuales 6 estaban sanos; en un caso se eligió la terminación electiva y en otro, que tenía metotrexato asociado, se produjo un aborto espontáneo. En otra encuesta realizada por Internet, con mayor sesgo aún que la anterior, Cush¹³ mostró 454 enfermas de AR expuestas a inhibidores del TNF- α durante el embarazo, sin poder separar cuántas recibieron etanercept, de las cuales 142 precisaron tratamiento con un bloqueador del TNF durante el mismo, con el resultado de 378 embarazos sin anomalías, 9 prematuros, 25 pérdidas fetales y 5 abortos electivos. Señaló la presencia de tres niños con problemas asociados a la administración de anti-TNF. Además del caso registrado en la Sociedad de Reumatología Inglesa⁹, Otermin et al³¹ y Rosner et al³² han descrito casos aislados tratados con etanercept a dosis estándar durante la mayor parte del embarazo, sin presentar complicaciones. Es muy posible que haya periodos "ventana" durante el embarazo en los que el empleo de inhibidores del TNF- α a unas determinadas dosis sea más seguro que en otros. Es obvio que interesa conocer lo más claramente posible el perfil de seguridad del etanercept durante el embarazo; para ello se necesita el registro prospectivo de casos controlados, valorar periodos de seguimiento del desarrollo de los recién nacidos expuestos más prolongados y realizar modelos de teratogenicidad y embriotoxicidad en otras especies, con mayor número de animales que los aportados para conseguir la comercialización del producto³³. Mientras tanto, el uso juicioso de etanercept en el embarazo debe seguir una valoración muy estricta de relación riesgo/beneficio, debiendo ser extremadamente cautos en su indicación, no recomendando su empleo en mujeres embarazadas, y advirtiendo a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante la terapia con esta medicación¹².

Con respecto a la lactancia se desconoce si etanercept se elimina en la leche humana y, dado su tamaño, su absorción por vía intestinal en un sistema digestivo maduro debe ser muy pobre; sin embargo, debido a que las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche humana y que cuando se administró por vía subcutánea a ratas en periodo de lactancia se excretó a través de la leche y se detectó en el suero de las crías, es de suponer que se elimine por esta vía. Dado que no sabemos el posible efecto de etanercept en un sistema inmune aún inmaduro, y considerando el margen de seguridad en la actualidad de la lactancia artificial, no estaría justificado exponer a un neonato a etanercept en caso de que se decidiera este tratamiento en una madre lactante^{2,3,5}.

Puntos clave

- En la programación de un posible embarazo debe considerarse un "periodo de lavado" de un mes desde la última administración de etanercept subcutáneo hasta la concepción.
- Según los datos disponibles la administración del etanercept hasta el reconocimiento de un embarazo no supone un riesgo añadido.
- En el momento actual existen muy pocos datos, y son controvertidos, como para recomendar el tratamiento con etanercept en una mujer embarazada.
- Según el criterio riesgo/beneficio no se debe recomendar etanercept a una mujer en periodo de lactancia.

Conflicto de intereses

L. Borrego ha participado en ensayos clínicos de los laboratorios Wyeth, Serono y Schering-Plough. No obstante, declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martín B, Sánchez-Carazo JL, Pérez-Ferriols A, Laguna C, Oliver V, Alegre V. Etanercept en la psoriasis. Experiencia clínica. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:540-5.
2. Weatherhead S, Fobson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*. 2007;334:1218-20.
3. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology, Obstet Gynecol*. 2009;113:166-88.
4. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:295-315.
5. Resumen de características del producto: Enbrel. European Medicine Agency (EMA) 2009 (Consultado 29/06/2009). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-es.pdf>
6. Etanercept [package insert]. Seattle, WA: Immunex Corporation and Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals; 2002. (Consultado 29/06/2009). Acceso: http://www.enbrel.com/pdf/enbrel_pi.pdf
7. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46:366-e8.
8. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ, and the British Society of Rheumatology Biologics Register: Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a nation population register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2701-2.
9. Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a TNF-alpha antagonist. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:629-40.
10. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:395-9.
11. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:695-8.
12. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis Rheum*. 2006;54:2353-5.

13. Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 S4:18-23.
14. Yui J, García-Lloret M, Wegmann TG, Guilbert LJ. Cytotoxicity of tumour necrosis factor- α and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. *Placenta*. 1994;15:819-35.
15. Robertson SA, Care AS, Skinner RJ. Interleukin 10 regulates inflammatory cytokine synthesis to protect against lipopolysaccharide-induced abortion and fetal growth restriction in mice. *Biol Reprod*. 2007;76:738-48.
16. Hunt JS, Chen HL, Miller L. Tumor necrosis factors: pivotal components of pregnancy? *Biol Reprod*. 1996;54:554-62.
17. CRI Club Rumatisme Inflammation (Consultado 29/06/2009). Disponible en: http://www.crinet.com/recherche/fichesPratiques/index_fiche_antitnf.asp
18. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, et al; CRI (Club Rumatismes et Inflammation). Exposure to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009;76:28-34.
19. Joven BE, García-González AJ, Ruiz T, Moreno E, Cebrián L, Valero M. Pregnancy in women receiving anti-TNF therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum*. 2005;9:S349.
20. Strangfeld A, Listing J, Rau R, Schneider M, Hierse F, Krause A. Pregnancy outcome after exposure to biologics: results from the German Biologics Register RABBIT. *Arthritis Rheum*. 2007;9:S311.
21. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF- α medications: The OTIS Rheumatoid Arthritis in Pregnancy Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:S479-S80.
22. Johnson DL, Jones KL, Chambers CD. Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: The OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum*. 2008;58:S682. Póster completo. (Consultado 29/06/2009). Disponible en: <http://www.otispregnancy.org/hm/inside.php?sid=7&id=40>
23. Wallace DJ. The use of etanercept and other tumor necrosis factor- α blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol*. 2003;30:1897-9.
24. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2008;60:8-16.
25. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor- α inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006;33:1014-7.
26. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635-41.
27. Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol*. 2009;36:465-6.
28. Shiels H, Li X, Schumacker PT, Padrid PA, Sperling A, Thompson CB, et al. TRAF4 deficiency leads to tracheal malformation with resulting alterations in air flow to the lungs. *Am J Pathol*. 2000;157:679-88.
29. Pagnier CH, Masson R, Kedinger V, Textoris J, Stoll I, Chenard MP, et al. Impaired neural tube closure, axial skeleton malformations, and tracheal ring disruption in TRAF4-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:5585-90.
30. Chakravarty EF, Sánchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30:241-6.
31. Otermin I, Elizondo G, Zabaleta J, Amigot A. Etanercept y embarazo. *An Sst Sanit Navar*. 2007;30:491-3.
32. Rosner I, Haddad A, Boulman N, Feld J, Avshovich N, Slobodin G, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1508.
33. Nonclinical Pharmacology and Toxicology Review of BLA 98-0286. Data on file at the FDA. 1998. (Consultado 29/06/2009). Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/etanimm110298r5.pdf>.