



**Casa abierta al tiempo**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA**  
**METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

4 de agosto del 2022

### **INFORME DE SERVICIO SOCIAL**

**Nombre:** Marco Antonio Olivera López

**Matrícula:** 2152028103

**Correo electrónico:** 2152028103@alumnos.xoc.uam.mx

**Teléfono:** 53951954 **Celular:** 5545946002

**Domicilio:** Privada de los Cipreses #27 Lomas del Sol Huixquilucan. México

**Lugar y periodo de realización:** Red-Génesis Colonia Los Rosales Culiacán  
Sinaloa del 27 julio del 2021 al 30 de noviembre del 2021

**Licenciatura:** Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud en Química Farmacéutica Biológica.

**Proyecto:** Revisión de la farmacodinamia y farmacocinética del Etanercept como inmunomodulador en las técnicas de reproducción asistida para prevenir abortos.

**Asesor:** M. en C. Rebecca Córdova Moreno

**Introducción:** La pérdida recurrente de un embarazo debido a una práctica de aborto es un problema clínico con el que se ha tenido que enfrentar una proporción importante de parejas quienes desean tener hijos. En la actualidad existen diversas terapias con el propósito de ayudar a prevenir esta angustiada situación, en este estudio se describirá como actúa el Etanercept como inmunomodulador para identificar si puede perfilarse como un inmunomodulador durante las técnicas de reproducción asistida. El Etanercept es un medicamento que consta de una proteína de fusión utilizada en el tratamiento de enfermedades de osteoporosis que actúa, siendo una de las más efectivas dentro del grupo de los antagonistas en receptores de necrosis tumoral (TNF), dicho grupo forma parte

de los más estudiados por su participación en procesos pro-inflamatorios, necrosis y apoptosis celular. El siguiente trabajo se encargará de revisar los antecedentes de las cualidades que tiene el Etanercept sobre su farmacodinamia, farmacocinética y rutas moleculares para poder aprovechar sus sitios de acción y que se pueda adecuar a un perfil como inmunomodulador con el fin de proporcionar asistencia a mujeres que se encuentren en una situación de vulnerabilidad durante las técnicas de reproducción asistida y se puedan prevenir abortos.

**Objetivo General:** Describir la farmacocinética y farmacodinamia del Etanercept.

**Objetivos Específicos:** Revisar la efectividad del Etanercept como inmunomodulador, al aumentar las tasas de implantación, embarazo clínico y para prevenir abortos en pacientes con antecedentes de pérdidas gestacionales recurrentes y células NK.

**Metodología:** Revisión de la literatura del perfil completo (farmacodinamia y farmacocinética) del Etanercept como inmunomodulador. Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, transversal, quasi experimental, multicéntrico, en dos centros de Reproducción de México (Red Génesis, Culiacán y Los Mochis) durante enero 2016 - diciembre 2021. En parejas con infertilidad secundaria, por pérdidas gestacionales recurrentes, de etiología inmunológica por contar con una biopsia de endometrio con células NK positiva. Candidatas a una fertilización in vitro (FIV) con inyección intra citoplasmática de espermatozoides (ICSI), y diagnóstico genético pre implantatorio (PGT-a). En las cuales se uso de Etanercept y se evaluó el éxito, mediante la determinación cuantitativa de la fracción beta (hCG) en sangre  $>5$  mUI/ml, 7 días posterior a la transferencia embrionaria (implantación), la presencia de saco gestacional por ultrasonido transvaginal (embarazo clínico) y la resolución obstétrica (recién nacido vivo)

**Actividades Realizadas:** Adquisición de información respecto a las técnicas de reproducción asistida y la farmacocinética y farmacodinamia del Enbrel. Revisión de la bibliografía de forma remota sobre la actividad del Enbrel como inmunomodulador.

**Descripción:** En el presente trabajo se realizó una investigación con la bibliografía más importante disponible en cuanto al Enbrel al actuar como inmunomodulador; además de que con la colaboración de Red-Génesis se recabó información reciente respecto a estas prácticas. Coloquialmente el etanercept es un medicamento producido por Pfizer que consiste en una proteína de fusión cuyo principal funcionamiento radica sobre su capacidad de inhibir el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) quien estimula la liberación de moléculas involucradas en la

degradación tisular y consecuentemente la actividad osteoplastia para tratar la artritis reumatoide o la artritis psoriasica, cabe resaltar que dicho factor también tiene relación directa con la expresión de anticuerpos y debido a este y otros factores es que se le utiliza en mujeres durante las técnicas de reproducción asistida que es cuando se encuentran mas vulnerables. Varias investigaciones en diversos centros de salud han recabado este papel que puede jugar el Enbrel como inmunomodulador dando que si se logra una diferencia en cuanto a la prevención de abortos si se toman en cuenta diversos factores para con los embarazos: edad de la embarazada, si ya había tenido hijos anteriormente, si ya se había sometido a un tratamiento que inhibiera el TNF-  $\alpha$ , si ya había abortado con anterioridad, la compatibilidad que presentara su cuerpo con el medicamento o si continuaba con el tratamiento durante más o menos tiempo. Con lo anterior se ofrece continuar con la investigación para así concretar datos orientados a un grupo más específico y determinar si el Enbrel es una alternativa segura con el fin de prevenir abortos.

**Objetivos y Metas Alcanzados:** Se logró cumplir el objetivo general del proyecto que consistia en definir la actividad del Etanercept y su papel como inmunomodulador para tratamientos a futuro.

**Resultados:** El análisis de los estudios abordados en este trabajo mostró como en su mayoría el Etanercept al igual que otros tratamientos anti-TNF presentan una ayuda parcial, pues hay que considerar en todo momento las condiciones de los embarazos donde los más importantes factores de riesgo son: la edad de la paciente, la respuesta que tiene, si ya se había sometido a un tratamiento similar, si contaba previamente con infertilidad secundaria o si no era morfológicamente apta para el tratamiento, entre otros.

**Conclusiones:** muchos de los estudios de caso utilizados como material complementario no eran coincidentes con el estudio realizado en México, debido a que los efectos que se conocen de la variabilidad que presenta el Etanercept son diversos. Por lo tanto no se pueden establecer aun conclusiones exactas sobre el uso seguro del etanercept como método 100% eficaz para prevenir abortos durante una terapia en el embarazo, donde se requiere mayor investigación en el campo específico para que pudiese ser establecido como tratamiento regular.

**Recomendaciones:** Se recomienda incentivar la investigación del Enbrel como inmunomodulador a un grupo específico de mujeres para poder esclarecer el alcance que tiene aun si se trata de una ayuda parcial o complementaria para con las técnicas de reproducción asistida.

**Bibliografía:** 1. Wyeth-Lederlé. (2020). Resumen de las características del producto proporcionadas por el fabricante. Etanercept, 40. De ec.europa.eu Base de datos.

2. Christine R. Culy, Gillian M. Keating. (2002). Etanercept An Updated Review of its Use in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Juvenile Rheumatoid Arthritis. ADIS Drug Evaluation, 62(17), 2493-2537. De ADIS Journal Base de datos.

3. R. L. Yung. (2001). Etanercept Immunex. NCBI; PubMed Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11816834/>

4. Taylor et al.. (1996). A Pathogenetic Role for TNF $\alpha$  in the Syndrome of Cachexia, Arthritis, and Autoimmunity Resulting from Tristetraprolin (TTP) Deficiency. Immunity, 4, 445-454. De pubChem Base de datos.

5. Yassin Dawson. (2011). Lo esencial en Farmacología. España: Elsevier pp. 216

6. Pestka et al (2018) Interferon  $\lambda$ s: guardians of the front-lines. Recuperado de <https://www.invivogen.com/sites/default/files/invivogen/resources/documents/invivo-gen-insight-newsletter-interferon2018.pdf>

7. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. (2020). Etanercept Solución inyectable. Manual de Usuario proporcionado por el fabricante. Pzifer Manufacturing, 36., De Pfizer Base de datos.

8. José Manuel López Tricas. (2011). Informe sobre Etanercept (ENBREL®). De info-farmacias.com Sitio web: <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/medico-farmacuticos/informes-tecnicos/etanercept-para-la-artritis-reumatoide-informe-tecnico>.

9. Wen-Min Chu. (2012). Tumor Necrosis Factor. Cancer Letters, 14, 1014-1016. De Elsevier Base de datos

10. Osslund, Christi L. Clogston, Shon Lee Crampton, Randal B. Bass. (2007). Etanercept: Uses, Interactions, Mechanism of Action. 2021, de Drug Bank Sitio web: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00005>

11. Zhang, J.-M., & An, J.. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. NIH Public Access, 45, 27-37. De PubChem Base de datos.

12. Winger EE, Reed JL. (2008). Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Intravenous Immunoglobulin Improves Live Birth Rates in Women with Recurrent Spontaneous Abortion. American Journal of Reproductive Immunology, 60, 8-16, De Blackwell Munksgaard Base de datos.

13. Brucker MC, King TL. (2015). The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. CEU, 00, 308-316. 1, De Journal of Midwifery & Women's Health Base de datos.
14. Giroir BP, Peppel K, Siva M, Beutler B. . (noviembre 1992). The biosynthesis of tumor necrosis factor during pregnancy: studies with a CAT reporter transgene and TNF inhibitors . National Library of Medicine, 8, 533-539. 1, De PubMed Base de datos.
15. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. (2004). . Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF alpha medications: the OTIS rheuma toid arthritis in Pregnancy Study. Arthritis Rheum. Pubmed, 50, 10-16. De ncbi Base de datos.
16. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. (2005). Safety of ANTI-TNF-a medications in Pregnancy. Journal of the American Academy of Dermatology, 52, 196, De PubMed Base de datos.
17. Koskvik HS, Magnussen AM, Skomsvoll JF. (2005). One year follow-up of etanercept exposed pregnancies. Ann Rheum Dis, 64, 449, De PubMed Base de datos
18. Sills ES, Perloc M, Tucker MJ, Kaplan CD, Palermo GD. (2001). 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, 46, 366, De PubMed Base de datos.
19. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TE. (2003). The use of disease modifying anti-rheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of child bearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. J Rheum, 30, 241, De PubMed Base de datos.
20. Joven BE, Garcia-Gonzales AJ, Ruiz T et al. (2005). Pregnancy in women receiving anti TNF therapy. Arthritis Rheum, 52, 349, De PubMed Base de datos.
21. Rump JA, Usadel S, Schonborn H. (2004). Pregnancy and etanercept. Two cases and follow-up. Ann Rheum Dis, 63, 18, De PubMed Base de datos.
22. Feyertag J, Dinhof G, Salzer H, Dunky A. (2004). Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. Ann Rheum, 63, 198, De PubMed Base de datos.
23. Carter JD, Valeriano J, Vasey B. (2006). Tumor necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship?. J Rheumatol, 33, 1014, De PubMed Base de datos.

24. Hyrich KL, Watson KD, Dixon WG, Silman AJ, Symmons DPM. (2006). Pregnancy experience in women with rheumatic diseases exposed to biologic agents: results from the BSR biologic register. *Ann Rheum Dis*, 65, 321, De PubMed Base de datos.
25. C. H. Roux, O. Brocq, V. Breuil, C. Albert and L. Euler-Ziegler. (2006). Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Advance Press Publication Rheumatology*, 46, 695-698, De PubMed Base de datos.
26. Shaw-Smith C. (2006). atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *Journal of Medical Genetics*, 43, 545-554, De PubMed Base de datos.
27. Li X, Wu PL, Zhu JW, Xue Q, Yang HX. (2021). Effect and mechanism of TNF- $\alpha$  and etanercept on the invasion ability of extravillous trophoblast cell in URSA patients. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 10, 705-710. ., De ncbi Base de datos.
28. Simon PC, Vallano A. (2013). Fármacos que inhiben el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y embarazo [Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  medications and pregnancy]. *Med Clin Barcelona*, 21, 257. ., De Epub Base de datos.
29. Ohams M, Jerzak M, Górski A. (2015). . Effects of sildenafil citrate and etanercept treatment on TNF- $\alpha$  levels in peripheral blood of women with recurrent miscarriage. *Ginekol Pol*, 86, 520., De PubMed Base de datos.
30. Woon EV, Day A, Bracewell-Milnes T, Male V, Johnson M. (2020). Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis.. *J Reprod Immunol*, 13, 142. ., De Epub Base de datos.
31. Clark DA. (2010). Anti-TNF $\alpha$  therapy in immune-mediated subfertility: state of the art. *J Reprod Immunol*, 85, 15-24. ., De Epub Base de datos.
32. Rump JA, Schönborn H. (2010). Conception and course of eight pregnancies in five women on TNF blocker etanercept treatment. *Z Rheumatol*, 69, 903., De Springer Links Base de datos.
33. Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. (2011). Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*, 70, 823., De PubMed Base de datos.

34. Catherino WH. (2020). Reproductive endocrinology and infertility. GoldmanL, Schafer AI, 26, 223, De Elsevier Base de datos.
35. John W. Huffman. (2015). Pregnancy, de Encyclopedia Britannica Sitio web: <https://www.britannica.com/science/pregnancy>
36. Allersma, Thomas; Farquhar, Cindy; Cantineau, Astrid E. P.. (2013). Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. University Medical Center of Groningen, 8, 6-9. , De Cochrane Database of Systematic Reviews Base de datos.
37. P.Devroey A. Van Steirteghem. (2004). A review of ten years experience of ICSI. Human Reproductive Update, 10, 19-28., De Oxford Academic Press Base de datos.
38. Sarah Keller. (2020). Preimplantation Genetic Testing (PGT)., de Washington University Physicians Sitio web: <https://fertility.wustl.edu/treatments-services/genetic-counseling/preimplantation-genetic-testing-pgt/>
39. Aline Pfefferle, Benedikt Jacobs, Alvaro Haroun-Izquierdo, Lise Kveberg, Ebba Sohlberg, Karl-Johan Malmberg. (2020). Deciphering Natural Killer Cell Homeostasis. Frontiers in Immunology, 11, 812., De National Library of Medicine Base de datos.
40. Niklas K. Björkström, Hans-Gustaf Ljunggren and Jakob Michaëlsson . (2016). Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. Nature Reviews Immunology, 16, 310-320, De PubMed Base de datos.
41. Ashley Moffet-King. (2002). Natural Killer Cells and Pregnancy. Nature Publishing Group, 2, 656-664., De Elsevier Base de datos.
42. Marge Berer. (1993). Population and family planning policies: women-centred perspectives. Reproductive Health Matters, 1, 4-12., De Scielo Base de datos.
43. Laurence A. Cole. (2009). New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. ReproductiveBiology and Endocrinology, 7, 1-8., De BioMed Central Journal Base de datos.
44. Hideto Yamada. (2003). Pre-conceptional natural killer cell activity and percentages as predictions of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome cerotype. American Journal of reproductive immunology, 50, 351-354., De Oxford Base de datos.
45. Kenneth Croitoru, Clark D.A.. (2001). Th1/Th2 imbalance due to cytokine-producing NK,T and NK-T cells in murine pregnancy decidua in success or failure

of pregnancy . Am. J. Reproduction Immunology, 45, 257-265., De PubMed Base de datos.

46. Spong, C.Y. . (2013). Defining "term" pregnancy: Recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. JAMA, 13, 2445-2446. ., De NIH Base de datos.

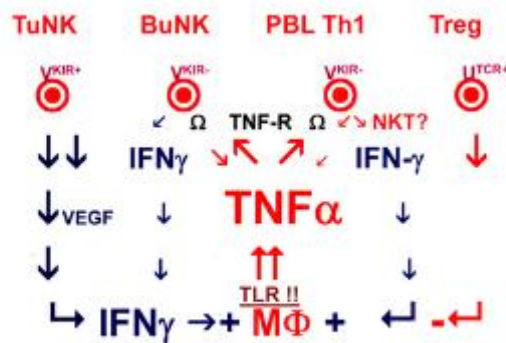
47. Maria Luisa Berreiro García. (2006). Embarazo. En Embarazo, Parto y Puerperio(17-18). Sevilla: Technografic.

48. Juan Ramirez. (2002). Fisiologia Fetal., de Universidad Veracruzana Sitio web: <https://acortar.link/F6J1K4>

49. Todd Gersten. (2021). Produccion de globulos rojos., de Medline Plus Sitio web: <https://acortar.link/aGXnki>

50. Alberts B., Johnson A., Lewis J. (2002). Helper T Cells and Lymphocyte Activation. En Molecular Biology of the Cell(24-25). EEUU: Garland Science.

**Anexos:** Figuras, Tablas y Gráficas.



**TNFα + IFNγ + TLR → mFGL2 → THROMBIN → C5a + FIBRIN**

Figura 1. Modelo mostrando el rol central del TNFα en la activación celular durante un embarazo fallido.(Clark, 2010)



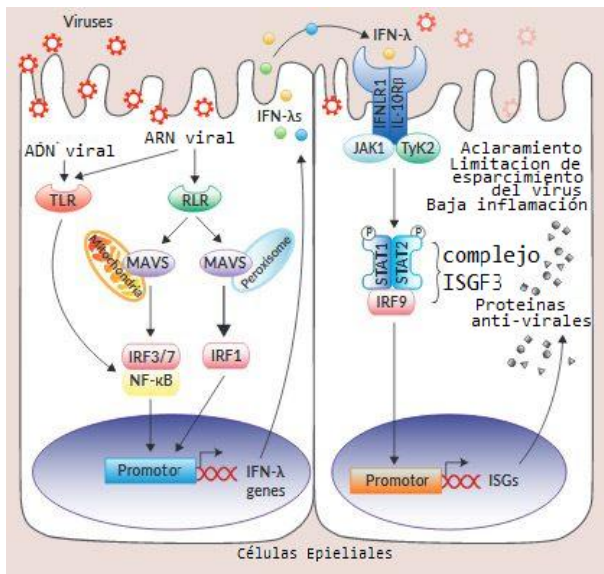


Figura 2. Muestra el proceso que juegan los interferones y en su acción antiviral dentro de la célula. (Pestka et al, 2018)

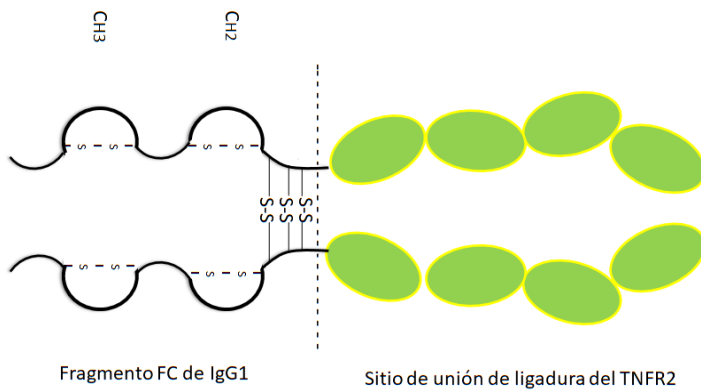


Figura 3. Composición del Etanercept a nivel molecular con 934 aminoácidos, su fórmula es  $C_{2224}H_{3475}N_{621}O_{698}S_{36}$  [Oslund, 2007]



Figura 4. Empaque comercial de Enbrel distribuido por Pfizer

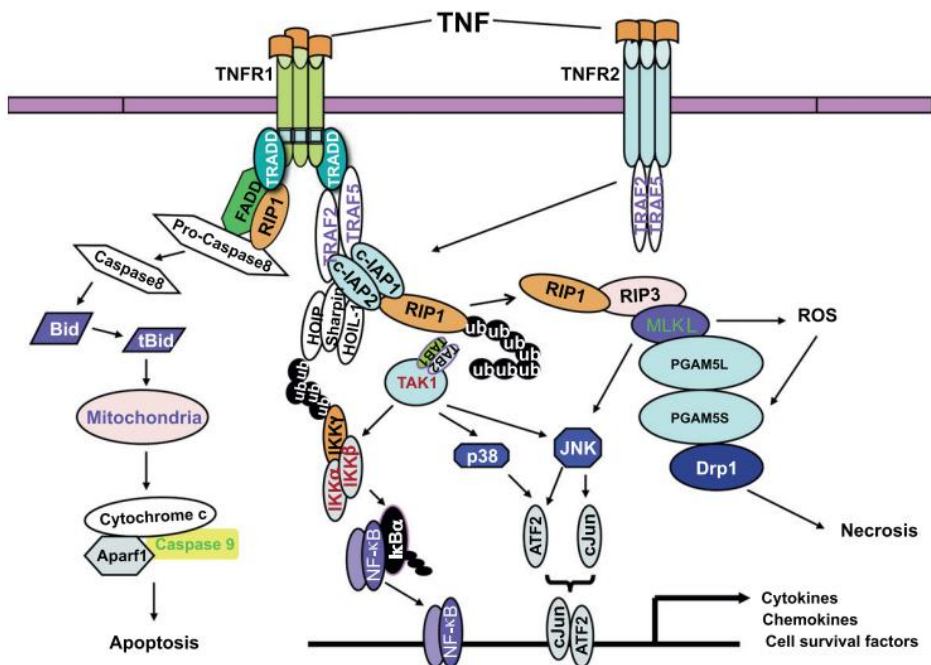


Figura 5. Modelo de señalización del TNF durante el proceso de inflamación, apoptosis y necrosis. El proceso de inflamación es dado por la expresión de citoquinas pro inflamatorias, donde son activadas dándose una señalización por parte de TNF hacia la quinasa Ikappaβ y el factor nuclear kappa B (IKK/NF-κβ) con la proteína activada mitogénica (MAPK). [Chu, 2012]

**Probabilidad aproximada de dar a luz a un bebé vivo luego de someterse a FIV**

**47.8% para mujeres menores de 35 años**

**38.4% para mujeres entre 35-37 años**

**26% para mujeres de 38-40 años**

**13.5% para mujeres de 41-42 años**

Tabla1. Porcentajes de éxito estimado de dar a luz a un bebe vivo tras someterse a una FIV

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Voluntarios Sanos</b>	<b>Pacientes con Atritis Reumatoide</b>
Cmax(mg/L)	1.46	1.1
AUC(mg*h/L)	235	154 <sup>a</sup>
tmax(h)	51	69
t1/2(h)	68	102
CL(L/h)	0.132	0.160

n=349

Tabla 2. Propiedades Farmacocinéticas del Etanercept en dos estudios separados con voluntarios sanos y pacientes con artritis reumatoide quienes recibieron una dosis de 25 mg. [Culy, 2002]

<b>Infección en sitios de inyección</b>	<b>37-34%</b>
Infecciones	35 y 64%
Rinitis	12-16%
Nauseas	9-15%
Dolores de cabeza	17-24%
Infecciones respiratorias superiores	29-35%

\*n=349

Tabla 3. Muestra la tolerancia en pacientes adultos que recibían inyección para el tratamiento de artritis reumatoide medida en porcentajes del número de sujetos que presentaron dichos malestares. [Culy, 2002]

Casos	Tiempo de exposición	Embarazos	Nacimientos exitosos	Abortos	Terminaciones terapéuticas	Malformaciones
Chambers, 2004	Primer trimestre	29	7	3		Trisomia 18 + aborto
Sills, 2001	9 meses	1	1	0		
Chakravarty, 2003		15	6	0		1
Joven, 2005	Semanas 5-14	4	1	0		1
Rump, 2004	Primer mes	1	1	0		
Feyertag, 2004	9 meses	1	1	0		

Tabla 4. Muestra los casos de embarazos reportados en pacientes quienes llevaban un tratamiento previo de Etanercept para tratar la artritis reumatoide.(Roux, 2006)

Casos	Tiempo de exposición	Enfermedad	Embarazos	Nacimientos exitosos	Abortos	Terminaciones terapéuticas	Malformación
Joven, 2005	Primer mes	AP*	1	1	0	0	
Joven, 2005	9 semanas	AIJ*	1	1	0	0	
		AP*					Asociación
Carter, 2006	9 meses		1	0	0	0	VACTERL*
Kosvik, 2005	3 semanas	AP*	5	3	2	0	
Hyrich, 2006	concepción	ER*	16	13	0	3	

Tabla 5. Muestra los casos de embarazos reportados en pacientes quienes llevaban un tratamiento previo de Etanercept para tratar diferentes tipos de artritis. (Roux, 2006)

\*AP=Artritis Psoriática, \*AIJ=Artritis Idiopática Juvenil, \*ER=Enfermedades Reumáticas varias; principalmente artritis reumatoide. \*Asociación VACTERL=conjunto de malformaciones de nacimiento: anomalías vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, anomalías traqueales, artresia esofágica, anomalía renal, otras anomalías en la extremidades. (Shaw-Smith C. 2006)

Embarazos		
Grupos	Tratamiento	Participantes
1	Anti-TNF y Metotrexano (MTX) y/o leflunomida (LEF) durante la concepción	21
2	Anti-TNF durante la concepción	50
3	Anti-TNF antes de la concepción	59
4	Control (Sin antiTNF)	10

Tabla 6. Métodos utilizados durante estudio de caso para analizar la efectividad de los tratamientos anti-TNF en 130 mujeres embarazadas. (Verstappen, 2011)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Número de embarazos	21	49	59	10
Edad (media)	29.7	34.4	32.6	32.5
Nacimientos exitosos	10	32	46	10
Porcentaje de nacimientos por grupo	48%	64%	78%	100%

Tabla 7. Resultados del estudio luego de terminados los embarazos de los 4 grupos de mujeres embarazadas. (Verstappen, 2011)

Edades	Sin Mdx	Con Mdx
30-35 años	38	38
35-37 años	34	34
38-40 años	30	30
41-42 años	28	28
>42 años	20	20

Tabla 8. Muestra las edades de los embarazos estudiados en dos centros médicos con dosis de Etanercept en grupos bajo medicación (con Mdx) y libres de medicación (sin Mdx)

POSITIVAS		
Edades	Sin Mdx	Con Mdx
<35 años	63%	68%
35-37 años	59%	65%
38-40 años	47%	50%
41-42 años	32%	36%
>42 años	20%	25%

Tabla 9. Porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta positiva sin y con la medicación de Etanercept durante el embarazo.

### NEGATIVAS

Edades	Sin Mdx	Con Mdx
<35 años	37%	32%
35-37 años	41%	35%
38-40 años	53%	50%
41-42 años	68%	64%
>42 años	80%	75%

Tabla 10. Porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta negativa sin y con la medicación de Etanercept durante el embarazo

Edades	Sin Mdx	Con Mdx
<35 años	50%	58%
35-37 años	65%	95%
38-40 años	79%	87%
41-42 años	22%	90%
>42 años	25%	80%

Tabla 11. Porcentaje de pacientes sin y bajo medicación que dieron respuesta positiva durante su embarazo en el primer trimestre de gestación.

Edades	Sin Mdx	Con Mdx
<35 años	38%	54%
35-37 años	55%	91%
38-40 años	57%	80%
41-42 años	11%	90%
>42 años	0%	80%

Tabla 12. Porcentaje de pacientes sin y bajo medicación que dieron respuesta positiva durante su embarazo en el segundo trimestre de gestación.

Edades	Sin Mdx	Con Mdx
<35 años	29%	50%
35-37 años	45%	91%
38-40 años	57%	73%
41-42 años	0%	80%
>42 años	0%	80%

Tabla 13. Porcentaje de pacientes sin y bajo medicación que dieron respuesta positiva durante su embarazo en el tercer trimestre de gestación.

<b>SIN Mdx</b>			
	Primer	Segundo	Tercero
<35 años	50%	38%	29%
35-37 años	65%	55%	45%
38-40 años	79%	57%	57%
41-42 años	22%	11%	0%
>42 años	25%	0%	0%

Tabla 14. Resumen de los porcentajes de embarazos durante los 3 trimestres quienes no estaban bajo acción de ningún medicamento (SinM)

<b>Con Mdx</b>			
	Primer	Segundo	Tercero
<35 años	58%	38%	29%
35-37 años	95%	55%	45%
38-40 años	87%	57%	57%
41-42 años	90%	11%	0%
>42 años	80%	0%	0%

Tabla 15. Resumen de los porcentajes de embarazos durante los 3 trimestres quienes no estaban bajo acción de ningún medicamento (ConMdx)

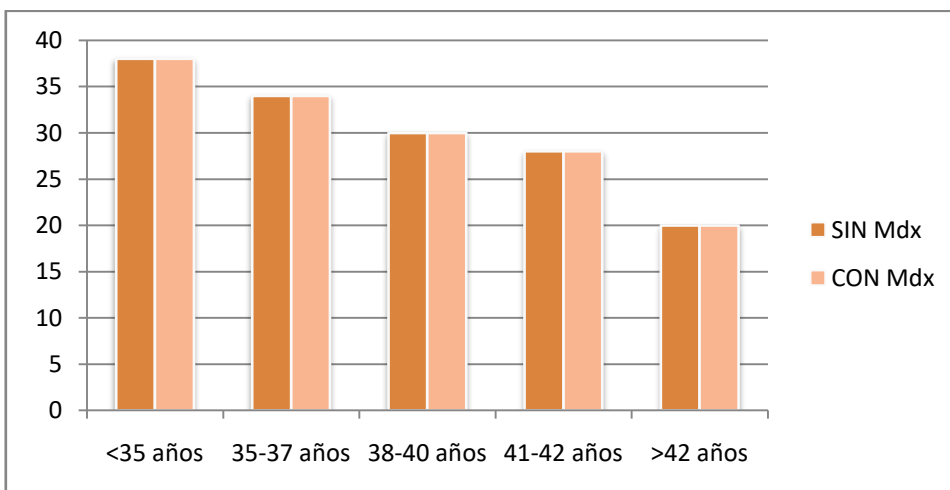


Grafico 1. Muestra los rangos de edad de los embarazos estudiados con dosis de Etanercept en grupos bajo medicación (con Mdx) y libres de medicación (sin Mdx).

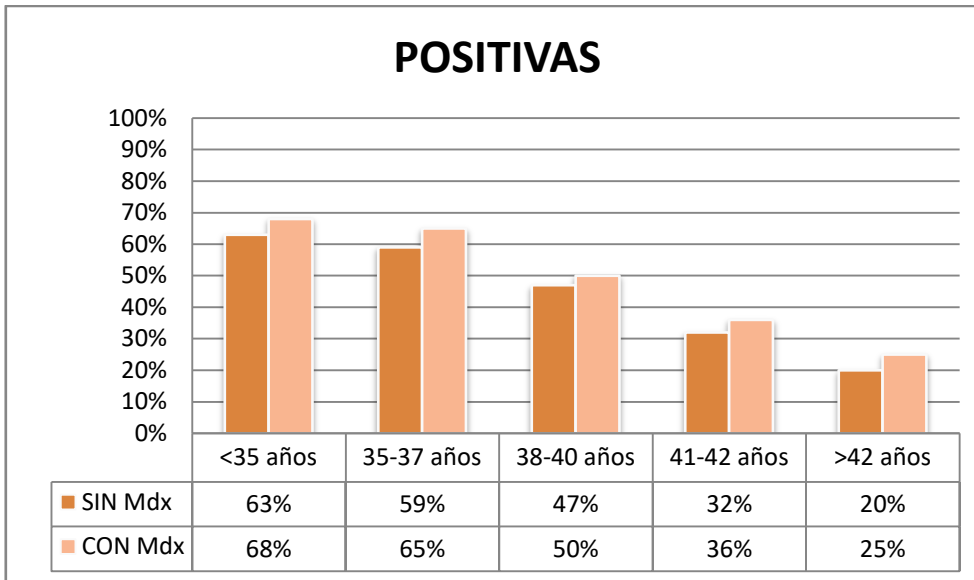


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta positiva sin y con la medicación de Etanercept durante el embarazo.

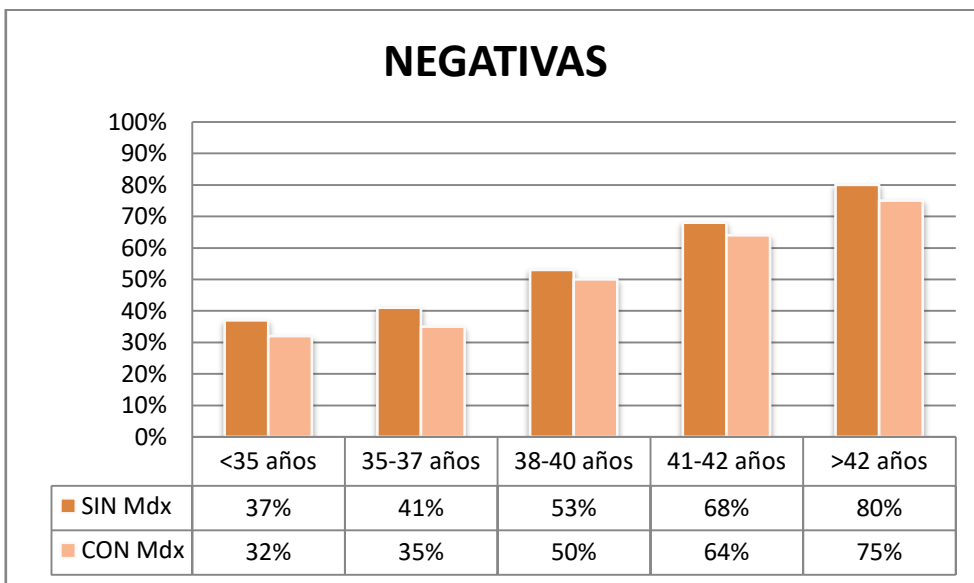


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes que tuvieron una respuesta negativa sin y con la medicación de Etanercept durante el embarazo.



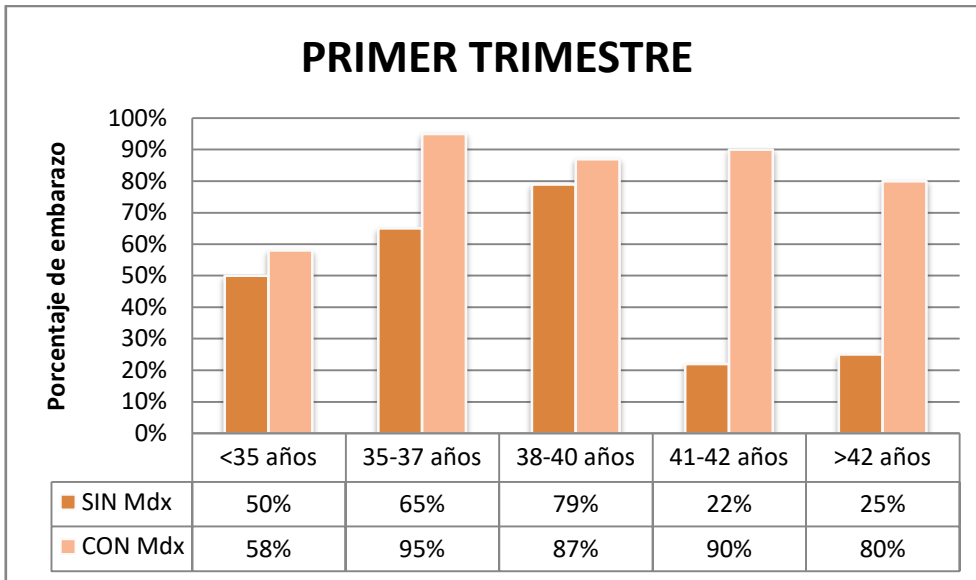


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes sin y bajo medicación que dieron respuesta positiva durante su embarazo en el primer trimestre de gestación.

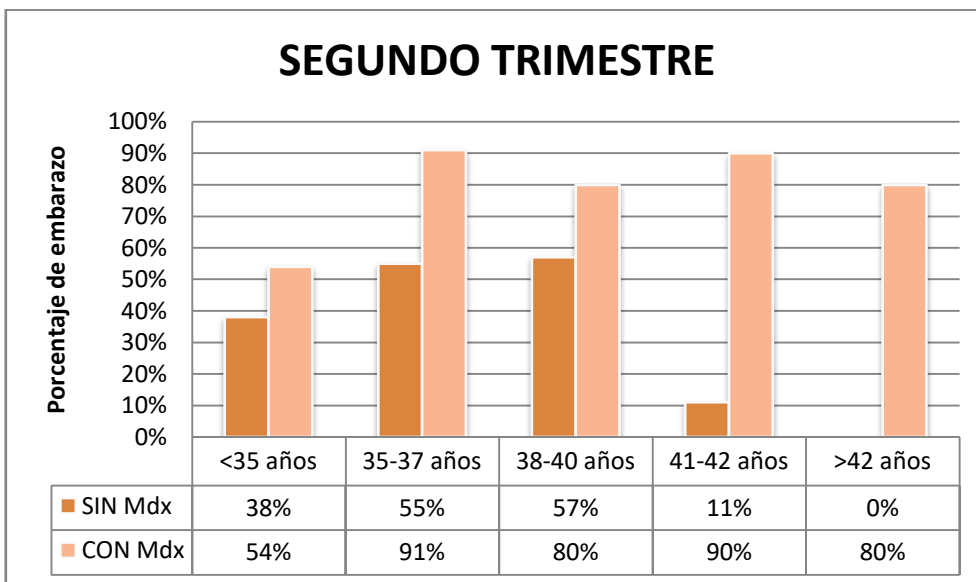


Gráfico 5. Porcentaje de pacientes sin y bajo medicación que dieron respuesta positiva durante su embarazo en el segundo trimestre de gestación.

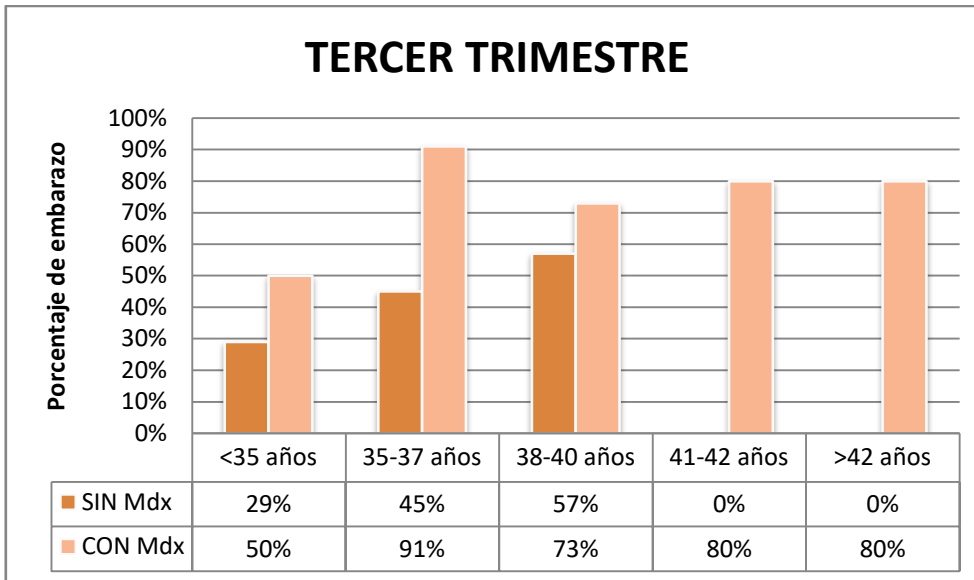


Gráfico 6. Porcentaje de pacientes sin y bajo medicación que dieron respuesta positiva durante su embarazo en el tercer trimestre de gestación.

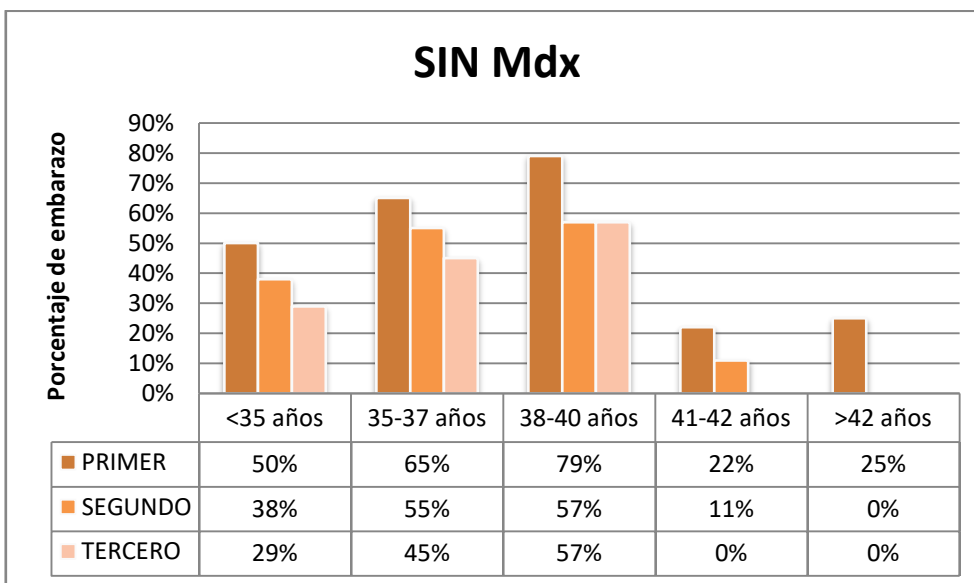


Gráfico 7. Resumen de los porcentajes de embarazos durante los 3 trimestres quienes no estaban bajo acción de ningún medicamento (SinMdx)

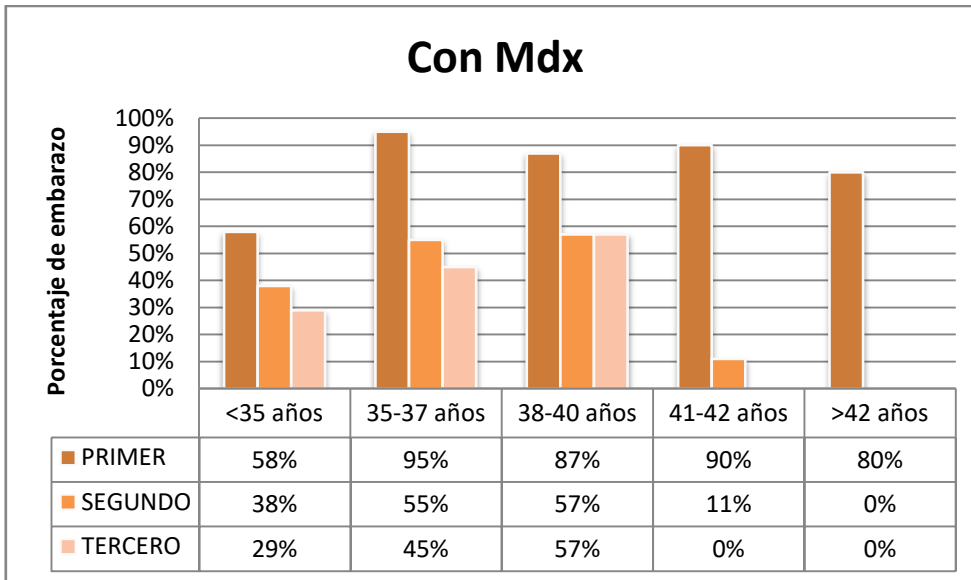


Gráfico 8. Resumen de los porcentajes de embarazos durante los 3 trimestres quienes no estaban bajo acción de ningún medicamento (ConMdx)