

Prescripción de enalapril a la mujer fértil como factor de riesgo de malformaciones congénitas en el primer nivel de atención pública de la Argentina

Enalapril Prescription to Women of Childbearing Age as Risk Factor for Congenital Defects in the Argentine Primary Care Level

RICARDO G. BERNZTEIN¹, IGNACIO DRAKE²

Recibido: 19/08/2010

Aceptado: 29/09/2010

Dirección para separatas:

Dr. Ricardo G. Bernztein
Ministerio de Salud de la Nación
Av. 9 de Julio 1925 - Piso 11
(C1073ABA) CABA
Tel. 54 (011) 4379-9235
e-mail: rbernz@intramed.net

RESUMEN

Introducción

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) en el primer trimestre del embarazo se asocia con un incremento de 2,71 veces del riesgo de malformaciones congénitas mayores (MCM), lo cual genera preocupación debido a que los IECA constituyen uno de los medicamentos prescritos con más frecuencia.

Objetivos

Cuantificar la prescripción de enalapril –un IECA– provisto por el Programa Remediar a mujeres en edad fértil y reflexionar acerca del posible número de MCM que podrían prevenirse.

Material y métodos

El estudio consta de dos diseños: 1. Estudio ecológico: cruce de diagnósticos, prescripciones, beneficiarios de las recetas del Programa Remediar (fuentes secundarias). Población objetivo: mujeres de 15 a 49 años atendidas en 6 mil centros de salud de la Argentina desde 2005 hasta 2006, con diagnóstico de hipertensión y/o prescripción de enalapril. 2. Evaluación sobre un enfoque contrafáctico del impacto que podría tener la reducción de la exposición a IECA en esa población.

Resultados

Se analizaron 15.001.041 Formularios R, universo de recetas grabadas en el año estudiado. Se identificaron 2.085.338 mujeres en edad fértil y se prescribió enalapril al 5,5% de ellas; esto elevaría la cantidad de MCM de 214 (IC 95% 199-229), si se hubieran prescrito otros medicamentos, a 579 con el uso de enalapril (IC 95% 296-863), de modo que con la reducción de la exposición podrían prevenirse alrededor de 365 (IC 95% 97-634) casos/año de MCM en la población cubierta por Remediar.

Conclusiones

La prescripción de IECA a mujeres en edad fértil es frecuente. En esta población se prevendrían numerosos casos de MCM si se evitaran la prescripción y el uso de IECA. Se requiere mayor evidencia para evaluar el riesgo descripto.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:111-116.

Palabras clave >

Enalapril - Anomalías congénitas - Utilización de medicamentos - Prevención

Abreviaturas >

CC	Cardiopatías congénitas	MCM	Malformaciones congénitas mayores
HTA	Hipertensión arterial	OMS	Organización Mundial de la Salud
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	SINTyS	Sistema de Identificación Nacional Tributario y Social
MCM	Malformaciones congénitas mayores		

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas mayores (MCM) son la principal causa de mortalidad infantil en los Estados Unidos y en los países desarrollados. (1) Entre ellas, por su frecuencia y su más alta mortalidad específica,

las cardiopatías congénitas (CC) producen el 30% de las muertes por MCM y el 4% del número total de muertes fetales. (2, 3) De acuerdo con información del Ministerio de Salud de la Nación, en la Argentina nacen en promedio 700.000 niños por año y se estima

La investigación no contó con fuentes de financiamiento.

¹ Médico del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires (Argentina) y Consultor del Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina

² Consultor del Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina

que 6.100 presentan CC, de los cuales el 70% son casos quirúrgicos, el 50% son de alta complejidad y el 25% deben operarse antes de los 28 días de vida. (4)

Un estudio reciente que evalúa la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) durante el primer trimestre del embarazo y la asociación con MCM genera preocupación, (5) debido a que los IECA, para la hipertensión arterial (HTA), se encuentran entre los medicamentos que se prescriben con más frecuencia. (6) La cohorte retrospectiva de 29.507 lactantes –buen diseño y control adecuado de los sesgos de selección, información y confusión– demostró una asociación estadísticamente significativa para cualquier MCM (RR 2,71 IC 95% 1,72-4,27), que no se halló con otros antihipertensivos. El exceso de malformaciones se debió fundamentalmente a CC (RR 3,72 IC 95% 1,89-7,30) y del sistema nervioso central (RR 4,39 IC 95% 1,37-14,02). En cambio, los fetos expuestos a otros antihipertensivos no mostraron un incremento del riesgo respecto de los no expuestos (RR 0,66 IC 95% 0,25-1,75). La exposición a IECA en el primer trimestre, que parecía segura en contraposición al uso durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, (7, 8) aumentó la probabilidad del 2,63% al 7,12% de que el feto presente una MCM. La fuerza de la asociación (estadísticamente significativa y válida) establece causalidad por cumplirse la temporalidad, la especificidad y la plausibilidad biológica. (9)

La preocupación por el trabajo de Cooper se da en el contexto de que según el Sistema Informático Perinatal (SIP) –cubre el 35% de los partos en la Argentina– sólo el 28,3% de los embarazos fueron planificados y sólo el 29% de las embarazadas tuvieron un control prenatal

en el primer trimestre. (10) En los Estados Unidos, casi la mitad de los embarazos son no planificados, (11) por lo cual el problema del uso de IECA en el primer trimestre del embarazo se debe enfocar desde las mujeres en edad fértil.

A fines de 2002, el Ministerio de Salud de la Nación lanzó el Programa Remediar, (12) que instaló en la Argentina la cobertura generalizada y gratuita de medicamentos esenciales ambulatorios, entre ellos el enalapril (un IECA), en el primer nivel de atención pública a la población bajo la línea de pobreza. A la vez, Remediar construyó una base de datos que permitió por primera vez en la Argentina cruzar información sobre diagnósticos, prescripciones o beneficiarios en el primer nivel de atención pública.

La presente investigación se llevó a cabo con los objetivos de cuantificar la prescripción de IECA (enalapril) provisto por el Programa Remediar a mujeres en edad fértil como factor de riesgo de MCM y reflexionar acerca del posible número de MCM que podrían prevenirse si se redujera la exposición a IECA en este grupo poblacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación presenta dos diseños. El primero es ecológico, un estudio de utilización de medicamentos –observacional, descriptivo– con cruce de diagnósticos, prescripciones y beneficiarios en el primer nivel de atención pública de la Argentina. En la Tabla 1 se sintetiza la metodología utilizada para el análisis de la información. Las fuentes de información –Formularios R o recetas del Programa Remediar– son secundarias. La unidad de análisis son las recetas confeccionadas desde marzo de 2005 hasta febrero de 2006 en cerca de 6.000 centros de salud de todo el país. La receta es el instrumento

Tabla 1. Metodología utilizada para el análisis de la información

Fuente	Contenido	Unidad de análisis	Principales indicadores
Formulario R (Receta Remediar)	Diagnóstico codificado; – Tratamiento prescripto; – Datos básicos del paciente (edad, sexo, etc.)	Universo de 15 millones de recetas de febrero 2005 a marzo de 2006	– Frecuencia de <i>Diagnóstico</i> (Recetas con diagnóstico diabetes /Total de recetas); – Frecuencia de <i>Tratamientos prescriptos por diagnósticos</i> – Frecuencia de <i>Tratamientos prescriptos por beneficiarios</i>
Cruce de Formulario R y bases del SINTyS	Identificación de beneficiarios Remediar	Población que recibió medicamento Remediar	– Cantidad de beneficiarios identificados por grupo de edad, provincia, etc.
Formulario B (Registro Mensual de Consumo de Medicamentos y Consultas)	– Consumo por medicamento; – Stock o disponibilidad por medicamento (en meses); – Consultas (totales); y – Recetas Remediar	Total de Formularios rendidos por CAPS, actualizados al presente	– <i>Tasa de prescripción</i> del medicamento-cada 100 consultas; – <i>Disponibilidad</i> (meses de consumo promedio cubierto con el remanente de medicamento disponible en CAPS); – Consultas y Recetas promedio mes; – Tasa de Receta Remediar por consultas

básico de recolección de información que acredita la provisión al paciente cuando en la consulta médica hay prescripción de un medicamento incluido en el botiquín Remediar. Las tasas de prescripción son las prescripciones (Formularios R) / consultas (Formularios B) por grupo poblacional (ajuste realizado por encuestas de evaluación del Programa Remediar).

La población sometida a estudio son las mujeres en edad reproductiva o fértil, es decir, de los 15 a los 49 años según la definición de la OMS. (13) La individualización unívoca de la población beneficiaria se realizó mediante un procedimiento de verificación implementado por el Sistema de Identificación Nacional Tributario y Social (SINTyS) sobre datos de identificación en las recetas.

Se incluyen las recetas realizadas a mujeres de 15-49 años con: 1. Prescripción de enalapril; 2. Diagnóstico de HTA.

Se aplican dos tipos de estudio de utilización de medicamentos: Tipo 1. Estudios de diagnóstico → prescripción (medicamentos) y Tipo 2. Estudios de prescripción → diagnóstico. (14)

El segundo diseño es una evaluación sobre un enfoque contrafáctico del impacto que podría tener la reducción de la exposición a IECA en la prevención de MCM en esa población. Contrafáctico es todo evento que no ha acontecido en el universo actualmente observable por la investigación humana, pero que podría ocurrir. (15) Para estimar el número de MCM que podrían prevenirse se utiliza el sistema PICO para elaborar preguntas clínicas: (16) Pacientes o Población, Intervención, Comparación y Resultado (*Outcome*). El probable impacto se calculó del siguiente modo:

- Pacientes o Población: mujeres de 15 a 49 años, atendidas con medicamentos provistos por Remediar. Aproximadamente el 7,15% de este grupo se embaraza cada año y tiene un hijo vivo.
- Intervención: uso de IECA (enalapril) en mujeres en edad fértil, estimado a partir de los beneficiarios identificados en las bases de Remediar.
- Comparación: mismas poblaciones sin IECA.
- Resultado: prevención de MCM es el número de MCM estimadas con la Comparación menos la Intervención.

Se consideran las MCM no relacionadas con defectos cromosómicos o síndromes genéticos conocidos. La definición de MCM es la utilizada por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. Por la falta de información nacional, se considera el riesgo de MCM publicado. (5) Para los embarazos generales sería del 2,63% y aumenta al 7,12% (2,71 veces) si se utilizan IECA en el primer trimestre del embarazo.

En la evaluación del enfoque contrafáctico se calcularon los intervalos de confianza al 95% para la estimación de proporciones suministrados por Cooper y colaboradores (5) con la siguiente fórmula:

$$\hat{p} - 1.96 \times \sqrt{\hat{p} \times (1 - \hat{p})/n} \leq p \leq \hat{p} + 1.96 \times \sqrt{\hat{p} \times (1 - \hat{p})/n}$$

Si bien los intervalos de confianza se utilizan para estimar el parámetro poblacional dentro de un rango de valores posibles en una muestra específica y bajo una probabilidad determinada, y extrapolar dichos intervalos a otra muestra implica una serie de supuestos que son muy difíciles de equiparar (composiciones demográficas, niveles educativos, controles prenatales, persistencia de tratamientos, etc., similares entre ambas poblaciones), en este trabajo los intervalos de confianza se utilizan solamente para realizar una aproximación a un valor referido a las consecuencias que tiene la utilización de los IECA provistos por el programa Remediar a mujeres en edad fértil.

El trabajo no se sometió a Comité de Ética por tratarse de un estudio ecológico.

RESULTADOS

Se analizaron 15.001.041 Formularios R, universo de recetas grabadas en el año estudiado. Cada 100 consultas de mujeres en edad fértil, hubo 60 prescripciones. En la Tabla 2 se detallan los resultados descriptivos, por el cruce de beneficiarios, diagnósticos y prescripciones en las recetas (unidades de análisis). En el período se identificaron 2.085.338 mujeres en edad fértil –21% de la población de mujeres fértiles argentinas– y a 113.762 de ellas (5,5%) se les prescribió enalapril, con HTA como diagnóstico más frecuente. En las recetas con diagnóstico de HTA, el enalapril es el medicamento más prescripto. Las prescripciones más frecuentes a mujeres de 15-49 años con diagnóstico HTA se muestran en la Figura 1.

La población de mujeres de 15 a 49 años estimada al año 2006 en la Argentina fue de 9.796.768 personas; en el año hubo 696.451 nacidos vivos, por lo cual el 7,15% de las mujeres entre esas edades tienen un nacido vivo cada año. (17)

De las 2.085.338 mujeres de 15 a 49 años identificadas por la provisión de medicamentos por Remediar, si el 7,15% se embarazara y tuviera un nacido vivo en el año, con un riesgo de MCM del 2,63% es factible el nacimiento de 3.921 niños con MCM. En las 113.762 mujeres identificadas en el año con prescripción de enalapril, el riesgo se eleva al 7,12%, por lo cual sería posible el nacimiento de 579 (IC 95% 296-863) niños con MCM, en lugar de 214 (IC 95% 199-229), como podría haber sucedido si se hubieran prescripto otros medicamentos. Con la reducción de exposición al enalapril en el primer trimestre del embarazo podrían prevenirse 365 (IC 95% 97-634) casos/año de MCM en la población cubierta por Remediar.

DISCUSIÓN

El trabajo presenta una serie de aspectos para discutir. En relación con la incidencia de MCM, en la Argentina

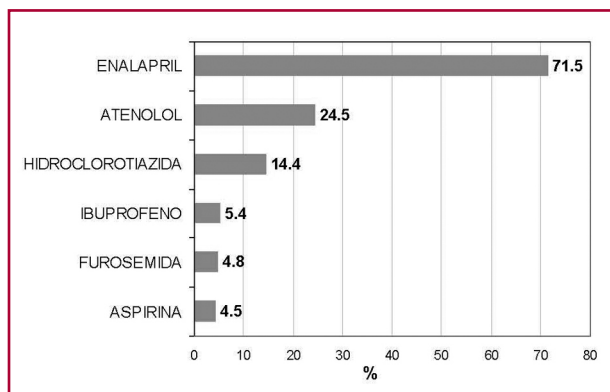


Fig. 1. Frecuencia de prescripción de medicamentos para hipertensión arterial a mujeres de 15-49 años. Fuente: Recetas del Programa Remediar.

no se dispone de información; se sabe en cambio que la tasa de mortalidad infantil por MCM es del 3,3‰ y son causa del 22,7% de las muertes infantiles. (17, 18) Se promueve un registro nacional, pero los únicos datos disponibles provienen de pocas maternidades que forman parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

El trabajo original sobre exposición a IECA en el primer trimestre del embarazo y su asociación con una prevalencia de MCM superior al doble que la de la población general representa sin duda un estudio con información muy valiosa. (5) Cooper y colaboradores, mediante el uso de una detallada base de datos, fueron los primeros en demostrar dicha asociación. Siempre existe preocupación por parte de la población, de los médicos y las autoridades respecto del uso de medicamentos en mujeres en edad reproductiva. Muchas mujeres se embarazan sin planearlo y hay un número mayor de mujeres con enfermedades crónicas que se embarazan y, por lo tanto, reciben medicamentos. Los laboratorios que desarrollan fármacos, por obvias razones éticas, nunca prueban los productos en mujeres embarazadas antes de lanzarlos al mercado. La información disponible sobre teratogénesis se basa en experimentos en animales de difícil interpretación clínica y en la vigilancia epidemiológica, como en este caso. El trabajo es de gran interés en el campo de la teratología humana a pesar de que se considera un estudio "exploratorio", (19, 20) fue incorporado a guías (21, 22) y, por las dificultades

mencionadas, es muy poco probable que aparezcan publicaciones con resultados contrapuestos.

La investigación arroja luz acerca de la magnitud del problema de la prescripción de IECA en la población de mujeres de 15 a 49 años en el primer nivel de atención pública de la Argentina. En el período estudiado, 113.762 mujeres de la población atendida y provista de medicamentos por Remediar estarían con un riesgo, si se embarazaran, 2,71 veces mayor de que sus hijos nazcan con MCM. La población beneficiaria de Remediar no es representativa de la población total de mujeres fértiles argentinas, por lo cual sería un error generalizar al universo nacional. Para conocer el perjuicio ocasionado por los IECA en el primer trimestre del embarazo con un nivel de certeza mayor sería necesario realizar otro tipo de investigación, como un estudio analítico de casos y controles. (23) A nivel nacional, el uso de medicamentos para estudios de mercado está estimado por Intercontinental Marketing Services (IMS), que constata ventas de medicamentos en el canal farmacias. (24) En el período 2005-2006, el segmento cardiológico representaba el 12,1% del mercado total. Los IECA (enalapril, 89% del total) constituyen el 47,2% de las dosis diarias definidas de medicamentos para HTA. Pero Intercontinental Marketing Services tiene la limitación de que no recaba información poblacional.

La clasificación utilizada por el Ministerio de Salud de la Nación considera a las MCM como causas de mortalidad difícilmente reducibles. (17) La alta supervivencia actual con calidad de vida futura normal para

Indicador	Número	%
Formularios R (recetas)		
Total	15.001.041	100
Mujeres de 15 a 49 años	3.697.761	24,7
Mujeres de 15 a 49 años con enalapril	188.585	5,1
Beneficiarios identificados		
Total	8.119.465	100
Mujeres de 15 a 49 años	2.085.338	25,7
Mujeres de 15 a 49 años con enalapril	113.762	5,5
Recetas: diagnóstico → prescripción (*)		
Diagnóstico HTA total	1.560.108	10,4
Diagnóstico HTA en mujeres de 15 a 49 años	218.415	1,45
Diagnóstico HTA en mujeres de 15 a 49 años y prescripción de enalapril	156.166	71,5
Recetas mujeres de 15 a 49 años con enalapril: prescripción → diagnóstico (*)		
Hipertensión arterial		83,0
Diabetes mellitus		5,9
Insuficiencia cardíaca / cardiopatías		1,5

Tabla 2. Resultados descriptivos: beneficiarios, diagnósticos y prescripciones

Fuente: Recetas del Programa Remediar.

HTA: Hipertensión arterial.

(*) La suma no da 100 porque puede haber más de 1 diagnóstico y más 1 medicamento por receta.

la mayoría de las MCM y las CC con cirugías adecuadas, en terapias intensivas neonatales y pediátricas, llevó a afirmar que la mayoría de las defunciones neonatales y pediátricas podrían reducirse mediante la atención neonatal curativa con cuidados intermedios e intensivos. (25) Con este enfoque se implementó el Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas (Resolución 107 de 2008), (4) que muestra el apoyo de sociedades científicas. (26) El enfoque curativo es efectivo: el retraso en las cirugías cardíacas pediátricas tiende a ser eliminado y con buenos resultados, ya que en la Argentina se dispone de instituciones en condiciones de realizar cirugías cardíacas neonatales. (27) Pero es costoso, la Nación a través del Plan Nacer invertirá más de \$ 580 millones para atender las CC. (28) El enfoque preventivo es menos costoso, pero sería efectivo sólo en la medida en que se conocieran causas específicas. En el caso del uso de IECA en el primer trimestre del embarazo, con un enfoque contrafáctico se sostiene que se podrían evitar numerosas MCM anuales. Estimar lo que no ha sucedido es controversial, pero es un enfoque utilizado para la evaluación de causalidad en proyectos sociales y sanitarios. (15)

Debería evitarse la utilización de IECA en la mujer en edad fértil, por las posibilidades de embarazos no planificados. (21) Se debe explicar a las mujeres en edad fértil sexualmente activas y que requieren IECA sobre los riesgos teratogénicos, así como recomendar a las pacientes la suspensión del medicamento ante el primer signo de embarazo (29) y cambiarlo por otro alternativo más seguro. Sin embargo, en los casos en que inadvertidamente se produce un embarazo mientras se está usando IECA, el riesgo de defectos de nacimiento se eleva, lo cual obliga a plantear otras cuestiones, como qué respuesta dar a quien prefiere interrumpir el embarazo. (20)

La disponibilidad de medicamentos en los servicios constituye un objetivo intermedio de las políticas sanitarias. Para alcanzar el objetivo final de aumentar la cantidad y la calidad de vida resulta imprescindible que las acciones de provisión de suministros sean acompañadas por esfuerzos equivalentes en capacitación permanente (educación médica) y sensibilización e información de prescriptores y pacientes. El mismo medicamento que cura también puede enfermar. Eliminar prácticas arraigadas es más difícil que introducir nuevas, lo cual implica que se sigan utilizando recursos valiosos en prácticas que incluso son perjudiciales.

Las MCM por tratamientos teratogénicos son prevenibles. Sin embargo, a muchas mujeres en edad fértil se les prescriben medicamentos potencialmente teratogénicos, sin la documentación de asesoramiento anticonceptivo. (30) Las madres y sus niños sufren un riesgo innecesario debido al desconocimiento. La prescripción de IECA a mujeres en edad fértil demuestra que mayor disponibilidad de medicamentos no siempre es mejor.

Son importantes la planificación familiar, especialmente en mujeres con enfermedades crónicas, el

asesoramiento preconcepcional para la prevención primaria de defectos congénitos y la prescripción de medicamentos responsable a mujeres en edad reproductiva.

Limitaciones

En el estudio se detectaron las siguientes limitaciones:

- El diseño ecológico es susceptible de presentar sesgos. (31)
- Prescripción no es igual a uso.
- Sólo se estudió la prescripción de medicamentos provistos por Remediar.
- Los escenarios contrafácticos sólo permiten elaborar hipótesis.
- El trabajo de Cooper y colaboradores (5) es un estudio exploratorio (19, 32, 33) y se basa en una población distinta. Requiere mayor evidencia.

CONCLUSIONES

La prescripción de IECA a mujeres en edad fértil es frecuente y no puede considerarse segura. Podrían prevenirse numerosos casos de MCM evitando la prescripción y uso de IECA en la población de mujeres en edad reproductiva. Se requiere mayor evidencia para evaluar el riesgo descripto.

SUMMARY

Enalapril Prescription to Women of Childbearing Age as Risk Factor for Congenital Defects in the Argentine Primary Care Level

Background

Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) during the first trimester of pregnancy is associated with a 2.71-fold increase in the risk of major congenital defects (MCDs), a matter of care as ACEIs are one of the most frequent medications prescribed.

Objectives

To quantify the prescription of enalapril –an ACEI– provided by the Remediar Program in women of childbearing age, and to think about the possible number of MCDs that could be prevented.

Material and Methods

The study has two designs: 1. Ecological study with cross comparisons of diagnoses, prescriptions and beneficiaries of the prescriptions of the Remediar Program (secondary sources). Target population: women between 15 to 49 years, treated at 6000 health care centers in Argentina from 2005 to 2006, with diagnosis of hypertension and/or prescription of enalapril. 2. Evaluation of a counterfactual approach of the impact following the reduction of exposure to ACEIs in such population.

Results

From a total of 15,001,041 R-Forms recorded during the year of the study, 2,085,338 women of childbearing age were identified; 5.5% of them received enalapril. Thus, considering

that the number of MCDs expected using another medication would be 214 (95% CI 199-229) and the use of enalapril would increase the number of events to 579 (95% CI 296-863), the reduction of the exposure would prevent about 365 (95% CI 97-634) cases of MCD/year in the population covered by the Remediator Program.

Conclusions

Prescription of ACEIs in women of childbearing age is frequent. A significant number of cases of MCD would be prevented avoiding the prescription and use of ACEIs in this population. More evidence is needed to evaluate this risk.

Key words > Enalapril - Congenital Defects - Use of Medications - Prevention

BIBLIOGRAFÍA

- Petrini J, Damus K, Russell R, Poschman K, Davidoff MJ, Mattison D. Contribution of birth defects to infant mortality in the United States. *Teratology* 2002;66:S3-6.
- Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA; National Birth Defects Prevention Study. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:193-201.
- Freedom R. *Neonatal cardiology. Textbook*. Toronto, Canadá, 1998.
- Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas, Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en URL: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/anexo-III-cardiopatias-congenitas.pdf> Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
- Ferrante D. Promoción de la salud cardiovascular. Atención Primaria de la Salud, *Boletín PROAPS Remediator* 2004;2:14-7. Disponible en URL: <http://www.remediar.gov.ar/pdf/publicaciones/boletines/Boletin%2013.pdf> Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Briggs GG. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:6-21.
- Tabacova S, Little R, Tsong Y, Vega A, Kimmel CA. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:633-46.
- Bradford Hill A, Hill ID. *Principles of medical statistics*. 12th ed. London: Edward Arnold; 1991.
- Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Sistema Informático Perinatal. Anuario 2006. Disponible en URL: <http://www.msal.gov.ar/htm/Site/promin/UCMISALUD/archivos/pdf/Anuario%202006%20EDITADO%20FINAL.pdf> Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998;30:24-9.
- Programa Remediator. ¿Qué es Remediator? Disponible en URL: http://www.remediar.gov.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=7 Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Organización Mundial de la Salud. Glossary of Terms. Disponible en URL: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/en/> Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Figueiras A, Caamaño F, Gestal Otero J. Methodology of Drug Utilization Studies in Primary Health Care. *Gac Sanit* 2000;14:7-19.
- Maldonado G, Greenland S. Estimating causal effects. *Int J Epidemiol* 2002;31:422-9.
- Rotaeche del Campo R, Pérez Irazusta I, Etzeberria Agirre A, Balagué Gea A. Cómo formular preguntas clínicas contestables. *Guías Clínicas* 2010;10. Disponible en URL: <http://www.fisterra.com/guias2/FMC/preguntas.asp> Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación. *Estadísticas Vitales. Información básica- 2005*. Noviembre de 2006. Disponible en URL: <http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/serie5nro49.pdf> Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Analysis of infant mortality from congenital malformations in Argentina during the 2002-2006 period. *Arch Argent Pediatr* 2009;107:203-11.
- Izbizky G, Otaño L. Uso de medicamentos en mujeres en edad fértil: a propósito de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. *Arch Argent Pediatr* 2006;104:385-6.
- Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med* 2006;354:2498-500.
- Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008;51:960-9.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Koren G. Taking ACE inhibitors during early pregnancy: is it safe? *Can Fam Physician* 2007;53:1439-40.
- Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Case-control epidemiological studies: theoretical bases, variants and applications. *Salud Pública Méx* 2001;43:135-50.
- IMS. Venta canal farmacias. Argentina, diciembre 2006.
- de Sarasqueta P. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas y prematuridad en la Argentina: análisis de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr* 2006;104:153-8.
- Maisuls HR. Las cardiopatías congénitas y la mortalidad infantil. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:190-2.
- Magliola R, Althabe M, Moreno G, Lenz AM, Pílan ML, Landry L, et al. Cardiac surgical repair in newborns: five years' experience in neonatal open surgery. *Arch Argent Pediatr* 2009;107:417-22.
- Prensa y propaganda. Noticias. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en URL: http://www.msal.gov.ar/htm/Site/noticias_plantilla.asp?Id=1861 Acceso el 18 de agosto de 2010.
- Frye RL. Update in cardiology. *Ann Intern Med* 2007;147:180-6.
- Schwarz EB, Postlethwaite DA, Hung YY, Armstrong MA. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med* 2007;147:370-6.
- Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Pública de México* 2000;42:533-8.
- Cooper WO. Clinical implications of increased congenital malformations after first trimester exposures to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Nurs* 2008;23:20-4.
- FDA ALERT: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitor) Drugs and Pregnancy. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatient-andProviders/ucm102981.htm> Acceso el 18 de agosto de 2010.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Federico Tobar.