



Medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes en el embarazo

Ubier Eduardo Gómez Calzada

Toxicólogo Clínico

Universidad de Antioquia

Docente Universidad de Antioquia

Marie Claire Berrouet Mejía

Toxicóloga Clínica

Universidad de Antioquia

El embarazo es una condición fisiológica única, que hace que las gestantes sean consideradas poblaciones especiales para el tratamiento farmacológico junto a niños y ancianos. Si bien es cierto que la gran mayoría del personal de salud espera no tener que administrar medicamentos a una gestante por el potencial riesgo de teratogénesis, se presentan enfermedades y comorbilidades que obligan a hacerlo (1).

El período durante el cual un medicamento presenta más riesgo de producir alteraciones congénitas es durante las primeras 8 semanas, pero el riesgo persiste durante toda la gestación, puesto que luego del primer trimestre los fármacos pueden alterar el crecimiento y el desarrollo funcional del feto. Las manifestaciones de toxicidad se pueden ver meses o años después del nacimiento, como ocurrió en el caso de las mujeres cuyas madres recibieron dietilestilbestrol (DES) para prevenir abortos espontáneos durante los primeros tres meses del embarazo; las hijas de estas pacientes presentaron un riesgo mayor de desarrollar sarcoma botrioides durante la adolescencia (2).

La agencia regulatoria en estados unidos, la FDA (Food and Drug Administration, considerando estos aspectos y estudiando los datos obtenidos a través de estudios en animales y humanos desde 1979, desarrolló un sistema de clasificación en cinco categorías de riesgo que le aporta a todo el personal del sector salud una herramienta para determinar la probabilidad de teratogenicidad de los diferentes medicamentos, siendo los del grupo "A" considerados como seguros y los del "X" considerados como contraindicados (3)

Vale la pena resaltar el hecho que la respuesta del embrión a los agentes exógenos depende de su constitución genética y de algunos factores de riesgo de la madre como edad, situación nutricional y comorbilidades (4)

En lo posible se deben seguir una serie de recomendaciones generales para prescribir medicamentos de forma segura durante el embarazo:

- Prescribir sólo lo que sea absolutamente necesario.
- Limitar aún más la prescripción durante el primer trimestre.
- Educar sobre los peligros de la automedicación.
- Evitar el consumo de medicamentos de origen natural.
- Evitar el empleo de medicamentos de reciente aprobación.
- Prescribir en lo posible medicamentos clasificados como A o B (Tabla 1).

En el transporte de fármacos de la circulación materna a la fetal influyen factores maternos como la cantidad de proteínas y porcentaje de grasa, características de la placenta como su espesor, superficie y también del fármaco como su liposolubilidad, porcentaje de unión a proteínas y tamaño molecular (3).

Antes de comenzar a mencionar grupos específicos de fármacos, es importante mencionar algunos de los cambios fisiológicos de la gestación que explican la variabilidad de la respuesta en gestantes (11).

Algunos fármacos y sustancias asociados a teratogenicidad (5,6,7)

Fármacos	Efectos
Vitamina A y derivados del ácido retinoico	Microcefalia, microftalmía, hidrocefalia, defectos del tubo neural, agenesia del vermis cerebeloso, cardiopatías congénitas.
Aminopterina y Metotrexato	Defectos esqueléticos y de extremidades, hipoplasia de huesos craneales, dismorfismo facial, micrognatia.
Fenitoína	Hipoplasia centro-facial, cardiopatía congénita, sinofris, anomalías genitales, labio leporino, retraso mental.
Dietilestilbestrol	Malignización testicular en fetos masculinos, virilización de fetos femeninos, quistes testiculares, hipospadias.
Warfarina	Microcefalia, hipoplasia medio-facial, epífisis punteadas, hipoplasia de uñas y falanges
Aminoglucósidos	Hipoacusia.
Andrógenos y progestágenos	Virilización del feto femenino, quistes testiculares, hipospadias.
Litio	Cardiopatía congénita (anomalía de Ebstein).
Tetraciclina	Hipoplasia de esmalte dental, disminución del índice de crecimiento óseo lineal.
Antitiroideos	Defectos esqueléticos y de extremidades, hipotiroidismo, retraso mental.
Antidepresivos tricíclicos	Defectos de reducción en e miembros.
Ansiolíticos	Labio leporino, paladar hendido, hipotonía, síndrome de abstinencia neonatal.
Danazol	Efecto androgénico sobre el feto femenino.
Barbitúricos	Cardiopatía congénita, fisura palatina, defectos en el desarrollo de las extremidades.
Corticoesteroides	Paladar hendido, cardiopatía congénita, insuficiencia adreno cortical.
Anfetaminas	Paladar hendido, cardiopatía congénita, defecto reductivo de miembros.
Clomifeno	Defectos del tubo neural, embarazos múltiples.
Indometacina y AINES	Cierre precoz del ductus arterioso, hipertensión pulmonar.
Amiodarona	Bradycardia fetal, disfunción tiroidea.
Alcohol	Microcefalia, microftalmos, mejillas aplanadas, hipoplasia del filtro

Tabla 1. Clasificación del riesgo de los medicamentos durante la gestación (FDA) (8,9, 10)

Clasificación	Comentario
A	Ensayos bien controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal es remota.
B	Los estudios en animales no muestran riesgo para el feto pero no hay estudios bien controlados en gestantes, o los hallazgos en animales si muestran riesgo para el feto pero no así en las embarazadas.
C	Los estudios han mostrado efecto teratogénico o embriotoxicidad, pero no hay estudios bien controlados en embarazadas o no se dispone de estudios adecuados ni en gestantes ni en animales.
D	Existe riesgo fetal, sin embargo bajo circunstancias especiales que amenacen la vida y en las que no sea posible emplear fármacos más seguros, el uso del medicamento es aceptable a pesar del riesgo.
X	Los estudios en animales o humanos muestran un riesgo claramente superior a cualquier posible beneficio para el paciente.

Considerando en orden cada uno de los procesos cinéticos en la absorción, se observa que durante la gestación hay una disminución de la motilidad gastrointestinal y del vaciamiento gástrico, así como un aumento del pH gástrico, lo cual puede alterar el porcentaje de formas no iónicas de algunos medicamentos y disminuir la biodisponibilidad; por otro lado vemos como la absorción pulmonar se incrementa, lo cual se explica por el aumento del volumen minuto y del flujo sanguíneo pulmonar(13).

El volumen de distribución de una gran cantidad de medicamentos se aumenta, este hecho es explicado por el aumento del volumen plasmático y el aumento de la grasa corporal. Es importante recordar que durante la segunda mitad de la gestación los lípidos plasmáticos aumentan y la relación LDL/HDL aumenta durante el embarazo; vale la pena resaltar que al disminuir las proteínas plasmáticas aumenta la fracción libre del medicamento, lo cual puede explicar el hecho que en algunas ocasiones se observen efectos farmacológicos más intensos o incluso en ocasiones tóxicos (14).

Con respecto a el metabolismo, se encuentra inducido por efecto de la progesterona, lo cual tiene especial importancia frente a cierto

grupo de medicamentos, por ejemplo los anticonvulsivantes, pues la disminución de sus niveles séricos se asocia con un aumento en la frecuencia de convulsiones (13).

Durante la gestación los procesos de excreción se ven alterados a expensas de la tasa de filtración glomerular, la cual aumenta, haciendo que con algunos grupos de medicamentos se deban hacer ajustes de dosis (14).

Los diferentes medicamentos pueden afectar al feto de diferentes maneras; dentro de los principales mecanismos están: de manera directa causando la muerte, alterando el desarrollo del feto, alterando la unidad feto placentaria al reducir el flujo sanguíneo, desencadenando contracciones que disminuyan el suministro de oxígeno al feto o precipiten el trabajo de parto (3).

Si bien es cierto que dentro de los diferentes grupos terapéuticos existen medicamentos que generan un potencial riesgo al feto, el objetivo del presente artículo es revisar los efectos adversos de los hipolipemiantes y de los antihipertensivos durante la gestación.

Antihipertensivos

La hipertensión se presenta con una frecuencia de un 5% a 10% de las gestaciones, el espectro de esta patología en la gestación es amplio e incluye de manera simplificada:

1. Hipertensión inducida por el embarazo:

- **Preeclampsia:** es la hipertensión específicamente inducida por el embarazo que afecta principalmente a primigestantes, sin antecedentes cardiovasculares o renales, aparece en la segunda mitad de la gestación, se asocia a albuminuria y es reversible en el postparto.

Eclampsia: es la forma más severa de preeclampsia en la que la hipertensión y del daño endotelial, generan encefalopatía hipertensiva con cuadro convulsivo, coma o ambos, en ausencia de enfermedad neurológica previa. Se presenta en aproximadamente el 0,3% de los embarazos.

2. Hipertensión crónica:

Es la elevación de la presión arterial antes del embarazo o antes de las 20 semanas de gestación que persiste en el postparto alejado. Predomina en mujeres alrededor de 30 años, habitualmente múlti-

paras y con antecedentes familiares de hipertensión. Puede corresponder a hipertensión esencial (90% de los casos) o a hipertensión secundaria.

3. Hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada:

El antecedente de hipertensión crónica más la aparición de proteinuria, cuando no existía antes de las 20 semanas de gestación, es diagnóstico de preeclampsia sobreagregada.

4. Hipertensión transitoria:

Corresponde a una hipertensión materna latente, puesta en evidencia por las alteraciones hemodinámicas y funcionales propias del embarazo normal y que desaparece cuando termina la gestación. Se puede presentar de manera transitoria al final del embarazo o en los primeros días del puerperio, sin repercusión hemodinámica ni en la madre ni en el neonato. Puede haber también hipertensión gestacional o hipertensión esencial latente, expresada durante el tercer trimestre, sin proteinuria, que recurre en los embarazos sucesivos y se presenta cada vez más de manera más precoz.

Ya sea en la hipertensión inducida por el embarazo, en la hipertensión crónica en la embarazada, en la hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada o en la hipertensión transitoria gestacional, lo que se busca fundamentalmente es minimizar los riesgos maternos secundarios a cifras elevadas sin comprometer la perfusión de la placenta (11). Algunos datos sugieren que la presión sistólica podría ser un mejor predictor de complicaciones que la diastólica y cifras $>$ de 150 mmHg son una indicación clara para iniciar tratamiento (15).

Dentro de las familias de medicamentos utilizadas para tratar la hipertensión en general se tienen: betabloqueadores, diuréticos tiazídicos, diuréticos del asa, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARAII), bloqueadores de canales de calcio, alfa antagonistas y medicamentos de acción central. Cuando se hace referencia al empleo de antihipertensivos en el embarazo, se debe tener presente que la mayoría de los medicamentos antihipertensivos son categoría C, debido a que cruzan la placenta y modifican la circulación de los vasos sanguíneos uterinos, pero no se ha demostrado que sean teratogénicos.

De los anteriores los medicamentos los que se utilizan con más frecuencia en gestantes son: Alfametildopa, labetalol y bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos. (11).

El mecanismo de acción de la alfametildopa inicia con un proceso de recaptación neuronal y posteriormente es biotransformado a alfa-metil-dopamina. Este precursor ingresa como si fuera dopamina al gránulo adrenérgico y allí es transformado en alfa-metil-noradrenalina por la enzima dopamino- β -hidroxilasa (DBH). La metilnoradrenalina liberada es un agonista de los receptores alfa 2 presinápticos, que cuando se activan inducen una autorregulación negativa, inhibiendo la liberación de noradrenalina con el consiguiente efecto simpaticolítico. El manejo usual de la hipertensión en gestantes ha sido con alfametildopa, pero en ocasiones los resultados no se logran alcanzar; este hecho hace que se consideren otros medicamentos como prazosin y nifedipina, algunos autores plantean la utilidad de los diuréticos a pesar de que estos medicamentos teóricamente han sido asociados con efectos adversos explicados por la disminución del volumen plasmático, gasto cardíaco y por ende de la perfusión uteroplacentaria (16). La dosis usual es de 250 mg VO c/8horas con dosis máximas 3 gramos al día, el inicio de acción es lento, aproximadamente 4 horas.

Los bloqueadores de canales de calcio tipo nifedipina, actúan al inhibir corrientes de calcio a través de la membrana por el bloqueo no competitivo de canales de calcio tipo L voltaje-dependientes. La nifedipina se utiliza por vía oral en casos de urgencia hipertensiva, por su efecto vasodilatador periférico y en arteriolas renales. La nifedipina permite un adecuado control de las cifras tensionales sin afectar el flujo sanguíneo placentario como tampoco la frecuencia cardíaca fetal; sin embargo no son infrecuentes los efectos adversos maternos: náuseas, flushing, cefalea, mareo y palpitaciones. La dosis sugerida en urgencia hipertensiva es de 10 mg por vía oral de nifedipino de liberación convencional, cada 15 a 30 minutos según respuesta, con dosis máxima de 30 mg. En el tratamiento de hipertensión a lo largo de la gestación, se sugiere el uso de nifedipina de liberación modificada, en dosis de 30 a 90 mg en una sola toma para favorecer la adherencia al tratamiento. El aumento en la dosis debe titularse hasta llegar a una dosis máxima de 120 mg/día. Se debe tener en la cuenta que el uso de este medicamento durante el tercer trimestre puede inhibir o retrasar el trabajo de parto por su efecto tocolítico (17).

Hidralazina: antihipertensivo que actúa mediante vasodilatación periférica. La administración intravenosa de este medicamento ha sido la más utilizada para el tratamiento de las crisis hipertensivas, debido al rápido inicio de acción en los primeros 10 a 20 minutos con una duración que se prolonga hasta 8 horas. La dosis venosa inicial es de 5 a 10

mg y en caso de que no se obtenga respuesta se puede repetir cada 15 minutos hasta un total de 30 mg. La vía oral también es adecuada para el tratamiento crónico con dosis de 10 a 20 mg cada 8 a cada 12 horas. El incremento diario máximo es de 10 mg cada 3 a 5 días hasta obtener respuesta. El riesgo con la hidralazina es que tiende a acumularse favoreciendo los episodios de hipotensión.

Tabla 2. Principales antihipertensivos en el embarazo

Alfametildopa	250mg dos veces al día máximo 3 gramos / día
Labetalol	100mg dos o tres veces al día , máximo 1200mg/día
Nifedipina	30-90 mg una vez al día máximo 120mg / día

Modificado de: Management of hypertension in pregnant and postpartum women. Up to date.2010

Prazosina: es un agonista del receptor α_2 presináptico. La insuficiencia renal no afecta la eliminación del medicamento. La dosis antihipertensiva sugerida es 0,5 mg en la noche, aumentando 0,5 mg cada 2-3 días, hasta llegar a 1 mg vía oral cada 8 horas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se contraindican en todas las etapas del embarazo por la potencialidad de malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento intrauterino, hipotensión neonatal grave e hipoplasia pulmonar (18, 19, 20), además de daño renal en el feto, con oligohidramnios, anuria neonatal y muerte fetal secundaria a la falla renal

Los betabloqueadores, a excepción del labetalol, se consideran fármacos de última línea, debido a que existen datos limitados acerca de su seguridad durante el primer trimestre. Se asocian con retraso en el crecimiento intrauterino, hipoglucemia, bradicardia, efectos que pueden ser también explicados y potenciados por la hipertensión. Por el bloqueo beta-2 adrenérgico pueden modificar las contracciones uterinas, teniendo como resultado embarazos prolongados. El labetalol se caracteriza por bloquear no sólo receptores beta sino también alfa adrenérgicos. (11).

En la actualidad es clara la contraindicación del uso de moléculas como atenolol, que se asocian con retraso del crecimiento intrauterino,

así como también IECAS y ARAS por la fetopatía caracterizada fundamentalmente por oligohidramnios, alteraciones cardiovasculares, alteraciones en el sistema nervioso central, cambios craneofaciales e hipoplasia pulmonar (13). Este hecho está evidenciado en estudios como el de Caton y colaboradores del 2009 quienes utilizaron datos de National Birth Defects Prevention Study analizando una muestra de 5021 casos de gestantes expuestas a antihipertensivos, encontrando como principal hallazgo de su estudio la asociación de defectos septales derechos o izquierdos y el uso de antihipertensivos. (16).

Los diuréticos pueden afectar adversamente al feto debido a la disminución del volumen plasmático y no han demostrado disminuir la mortalidad perinatal, por lo que se ha sugerido el no emplearlos en el tratamiento de la hipertensión arterial durante el embarazo. En caso de disfunción ventricular izquierda o edema pulmonar pueden ser útiles, siempre y cuando se utilicen con precaución. Algunos autores plantean que cuando los diuréticos vienen utilizándose en pacientes hipertensas crónicas, no necesariamente deben suspenderse en la gestación, si se hace el seguimiento clínico adecuado (21). La espironolactona tiene un efecto antiandrogénico, lo cual puede tener efecto negativo en el desarrollo sexual del feto.

En general los diuréticos actúan produciendo una natriuresis que disminuye el espacio intravascular. Las tiazidas inhiben la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo distal, mientras que los diuréticos de asa inhiben el cotransporte específico de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ en la rama ascendente del asa de Henle. La amilorida y triamtereno inhiben el intercambiador $\text{Na}^+/\text{protón}$ afectando a la reabsorción de sodio en el túbulo distal y túbulos colectores, mientras que la espironolactona actúa inhibiendo el intercambio Na^+/K^+ inducido por la aldosterona en el túbulo distal. El efecto agudo sobre el volumen intravascular es compensado en parte por el estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona dentro de los efectos adversos que vale la pena resaltar están: hiponatremia hipopotasemia, alcalosis metabólica, gota, hipercalcemia, hiponatremia y el aumento de la resistencia a la acción periférica de la insulina o las cifras de colesterol y triglicéridos más comunes para las tiazidas (22).

Los que defienden el uso de diuréticos en gestantes, mencionan dentro de sus razones que la retención de líquidos asociada a la alfametildopa y el prazosin podría ser evitada por los diuréticos (16).

En un intento por aportar evidencia sobre el riesgo o beneficio, Collins y colaboradores realizaron un metanálisis de 9 ensayos clínicos

con una muestra de 7000 gestantes, en el cual no encontraron efectos adversos en el grupo de mujeres que recibieron diuréticos (23). Estos resultados apoyan la evidencia actual de que Hidroclorotiazida, triamtereno, y amilorida no se consideran teratógenos.

En el caso de hipertensión arterial refractaria a los fármacos tradicionales tipo alfa metildopa, labetalol, hidralazina o nifedipina, el diazóxido se constituye en la última alternativa terapéutica, debido a que se asocia con disminuciones importantes en las cifras de presión arterial, por lo cual requiere la administración de dosis pequeñas tituladas. (24).

Tratamiento de la hipertensión crónica en el embarazo

Metildopa	Terapia de primera línea con base en los estudios de seguimiento a largo plazo que respaldan su seguridad después de la exposición in útero, desde el primer trimestre.
Labetalol	Su prescripción ha aumentado debido a que tiene menos efectos colaterales que el α -metildopa. Parece no tener riesgos para el feto, excepto posiblemente en el primer trimestre.
Otros betabloqueadores	Aceptables con base en datos limitados. Hay reportes de datos de retraso del crecimiento intrauterino con el empleo de atenolol
Clonidina	Datos limitados, sin asociación entre el medicamento y defectos congénitos cuando la materna lo toma en el primer trimestre, pero el número de exposiciones es pequeño.
Bloqueadores de canales de calcio	Datos limitados pero la nifedipina en el primer trimestre no se asoció con aumento de defectos, pero los datos en animales evidenciaron hipoxemia y acidosis.
Diuréticos	No son agentes de primer línea; probablemente son seguros, los datos disponibles no se asociaron con aumento del riesgo de anomalías fetales.
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)	Contraindicados, hay reportes de toxicidad fetal y muerte.

Hipolipemiantes

Como se planteó anteriormente, en la gestación normal dentro de los cambios fisiológicos que evidenciamos hay un aumento de los lípidos; este cambio nos plantea un problema: ¿Cómo tratar a las gestantes con dislipidemia?, ¿Se pueden prescribir con seguridad hipolipemiantes como las estatinas? ¿Son las estatinas teratogénicas?

En la actualidad las estatinas se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la hipercolesterolemia. Su descubrimiento, en la década de los ochenta originó un nuevo paradigma donde se tomó conciencia sobre la importancia que suponía reducir los niveles de colesterol y su relación con la evolución y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Las estatinas son inhibidores selectivos de la 3-hidroxi--metilglutarilcoenzima A (HMGCoA) reductasa, enzima limitante de la velocidad de síntesis de colesterol, por ser responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril CoA a mevalonato, precursor del colesterol. La inhibición de la enzima, aumenta el número de receptores hepáticos para LDL, incrementándose la captación y catabolismo(14). Actualmente existen varios inhibidores de la HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina, cerivastatina pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina Dentro de los efectos adversos para ellos están el aumento de las enzimas hepáticas, miopatías y rabdomilisis.

Diferentes estudios tanto en animales como humanos, han intentado plantear la relación riesgo beneficio de administrar hipolipemiantes en embarazo. Elahi y colaboradores en su estudio publicado en el año 2008 (26), a través de un modelo murino, evidenció cómo la hipercolesterolemia durante la gestación inicia una serie de eventos patológicos en el feto que predisponen a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en la etapa adulta; cuando a los animales se les administraba estatinas, se observaba disminución en los factores de riesgo cardiovasculares de las crías. Catov en el 2007, a través de las conclusiones de su ensayo clínico con 109 gestantes, aportó más evidencia del riesgo de la hipercolesterolemia durante la gestación, pues en su estudio concluyó que este factor metabólico, junto con la inflamación, es un factor de riesgo para parto pre término (27).

El problema de administrar estatinas, es que existe evidencia también de un potencial efecto teratogénico, como el reportado por Kenis y colaboradores en el 2005 para Simvastatina, donde luego de modelos experimentales su administración se asociaba a alteraciones

del trofoblasto (28). Además de lo anterior, la FDA publicó una serie de casos en el 2004, con 178 gestantes expuestas a estatinas durante el periodo de tiempo comprendido entre 1987 al 2001, hallando 20 casos en los que se presentaron alteraciones en sistema nervioso y malformaciones esqueléticas. A pesar de que no se estableció ninguna relación de causalidad, los hallazgos invitaban a usar con precaución esta familia de medicamentos.

Kuster, Homsma y colaboradores en un artículo publicado en Julio de 2010, plantean que a pesar de la controversia en la administración de estatinas y de ser conscientes de la necesidad de disminuir los lípidos plasmáticos, si se piensa en uno de los preceptos básicos de la profesión médica "primum non nocere" (primero no hacer daño), hasta no tener más evidencia sobre la seguridad de las mismas en el embarazo, no se deben continuar prescribiendo (29). En la actualidad otros hipolipemiantes frecuentemente utilizados como fibratos, ezetimibe y ácido nicotínico, también tienen restricciones, así que fuera de las medidas no farmacológicas en el tratamiento de los desórdenes de los lípidos durante la gestación, su empleo estaría restringido a secuestrantes de sales biliares como la colestiramina y a una nueva opción terapéutica como el colesevelam, no disponible en Colombia, que es otra resina fijadora de ácidos biliares categoría B en gestación.

Referencias Bibliográficas

1. Banhidy F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2:100-6.
2. Gidwani GP. Vaginal bleeding in adolescent. *J Reprod Med*. 1984 Jun;29(6):417-20.
3. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci* 2009; 71:1-7 Porter RS, editor.
4. Ward RW. Difficulties in the study of adverse fetal and neonatal effects of drug therapy during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25:191-5.
5. <http://www.safefetus.com>
6. <http://www.americanpregnancy.org/index.htm>

7. <http://www.perinatology.com/exposures/Drugs/FDACA-categories.htm>
8. Cruz M, Bosch J. Aspectos básicos. En: Atlas de síndromes pediátricos. 1ra. ed. Barcelona: Espaxs; 1998.p.15-30.
9. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's Genética Médica. décima ed. Madrid: Marbán Libros; 2001.p. 223-34.
10. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects - A new opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2556-9.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and lactation a reference guide to fetal and neonatal risk. Baltimore : Williams and Wilkins , 1998
12. Cooper, WO, Hernandez-Diaz, S, Arbogast, PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354:2443
13. P Lorenzo, A Velasquez. Farmacología básica y clínica de Velásquez. Capítulo 63. 18a edición. Editorial médica Panamericana.2008
14. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.
15. Mosa'b Al-Balas RPh Pina Bozzo Adrienne Einarson. Use of diuretics during pregnancy. *Canadian Family Physician*. Vol 55: 2009
16. Tsatsaris V; Papatsonis D; Goffinet F; Dekker G; Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001 May;97 (5 Pt 2):840-7.
17. Sibai, BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335:257.
18. Shotan, A, Widerhorn, J, Hurst, A, Elkayam, U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: Experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994; 96:451.

19. Quan, A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006; 82:23).
20. Lee A et al. Cardiovascular and blood disorders during pregnancy: part 1. *Pharm J* 1995; 254:24-7.
21. Lombera Romeroa F; Barrios V; Soria Arcosa; Placer Peralta Luis; Cruz Fernández J. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 66 – 90
22. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomized trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6461):17-23.
23. Hennessy, A, Thornton, C, Makris, A, et al. Parental intravenous optimal therapy trial. A RCT of hydralazine versus mini-bolus diazoxide for hypertensive crises in the obstetric setting. *Hypertension in pregnancy* 2006; 25:22
24. The Merck Manual's Online Medical Library. Whitehouse Station: Merck Research Lab; 2004
25. Elahi M, Cagampang Felino R, Frederick W. Anthony, Curzen , Nick. Statin Treatment in Hypercholesterolemic Pregnant Mice Reduces Cardiovascular Risk Factors in Their Offspring. *Hypertension* April 2008
26. Catov Janeth, Bodnar Lisa, Ness Roberta. Inflammation and Dyslipidemia Related to Risk of Spontaneous Preterm Birth. *American Journal of Epidemiology*.2007
27. I. Kenis., Tartakover-Matalon, N.Cherepnin., L.Drucker, A.Fishman. Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. *Human Reproduction* Vol.20, No.10 pp. 2866-2872, 2005
28. Kusters, et al. Dilemmas in treatment of familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Netherlands Journal of medicine*. 2010