



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

"Seguridad y eficacia de las estatinas en enfermedades cardiovasculares durante el embarazo: Revisión sistemática"

ZAIRA NEREIDA HERBERT ANAYA

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Jaime Antonio Borjas García
Medicina Interna y Nefrología

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam
Medicina Interna y Reumatología

CODIRECTORA METODOLÓGICA
M. C. María Isabel Patiño López

Marzo 2022



Seguridad y eficacia de las estatinas en enfermedades cardiovasculares durante el embarazo: revisión sistemática por Zaira Nereida Herbert Anaya se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](#)



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

"Seguridad y eficacia de las estatinas en enfermedades cardiovasculares durante el embarazo: Revisión sistemática"

No. de CVU 895726; ORCID 0000-0002-2117-0725

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Jaime Antonio Borjas García Medicina Interna y Nefrología

ORCID 0000-0002-14740283

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam Medicina Interna y Reumatología

No. de CVU 284188; Identificador de ORCID 0000-0002-73138022

CODIRECTORA METODOLÓGICA

M. C. María Isabel Patiño López

No. de CVU 789195; Identificador de ORCID 0000-0002-0142-2227

SINODALES

Dr. Carlos Abud Mendoza

Presidente

Dr. Carlos Abud Mendoza

Sinodal

Dr. Juan Carlos Toro Ortiz

Sinodal

Dr. Gildardo Vidal Morales

Sinodal suplente

Marzo 2022



1. Intención aplicativa:

Licenciatura ()

Especialidad (X)

Maestría ()

Doctorado ()

Dictaminado por:

Comité de Investigación con fecha: 8 de Diciembre 2021

Comité de Ética en Investigación con fecha: 21 de Febrero del 2022

Número de autorización: 7-22

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Antecedentes	1
Justificación	6
Pregunta de investigación.....	7
Métodos y estrategia de búsqueda:	8
Búsqueda de información sistematizada (bis):.....	16
Resultados	17
Discusión	41
Conclusiones	44
Bibliografía	46

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en el mundo y su prevalencia en mujeres jóvenes en edad reproductiva es cada vez mayor. Adicionalmente se ha visto un aumento de embarazos con elevado riesgo materno fetal, secundario tanto al aumento de factores de riesgo cardiovascular como a enfermedades propias del embarazo, sobre todo aquellas con un trasfondo de daño endotelial como lo son los trastornos hipertensivos del embarazo y particularmente preeclampsia. Es importante recordar que el embarazo es un estado natural protrombótico; la teoría actual de la fisiopatología de la preeclampsia sugiere una invasión superficial del trofoblasto, con remodelación inadecuada de las arterias espirales, lo que conduce disfunción endotelial y desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, con vasoconstricción, isquemia e insuficiencia placentaria; dando lugar a las características clínicas del trastorno.

Aunque la mala perfusión de la placenta es exclusiva del embarazo, existen muchas similitudes y factores de riesgo en común con la enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis de las arterias espirales uteroplacentarias se presenta en el 20% al 40% de los casos de preeclampsia y se asemeja a las primeras etapas de la aterosclerosis. Adicionalmente, las mujeres jóvenes en edad reproductiva presentan mayor tasa de enfermedades autoinmunes consideradas además factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia; las pacientes con anticuerpos antifosfolípidos presentan una alta tasa de aterosclerosis y probablemente altas tasas de desarrollo temprano de aterosclerosis uteroplacentaria.

Las estatinas son los fármacos más comúnmente utilizados para prevención primaria en enfermedad cardiovascular y dislipidemia. Y han sido propuestas como tratamiento y prevención de múltiples enfermedades entre las que destaca los trastornos hipertensivos del embarazo. Sin embargo debido a la anterior categorización como fármaco "categoría X" por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) su utilización durante el embarazo ha sido limitada.

Objetivo principal:

Descripción de la seguridad y eficacia del uso de estatinas en en pacientes con alto riesgo cardiovascular durante el embarazo.

Diseño de estudio:

Revisión sistemática cualitativa

Criterios de Inclusión:

1. Ensayos clínicos controlados
2. Revisiones sistemáticas
3. Informe de casos aislados
4. Series de casos
5. Estudios observacionales

Criterios de Exclusión:

1. Estudios en otro idioma diferente a inglés y español
2. Estudios en los que se hayan incluido a pacientes que tengan diagnóstico de cardiopatía isquémica.
3. Estudios en los que se hayan incluido a pacientes que tengan diagnóstico de enfermedad vascular cerebral.
4. Estudios en animales

Análisis de información:

Para la evaluación de los artículos se utilizarán los instrumentos de valuación GRADE y OPMER, y se realizará un concentrado de datos representativos.

Factibilidad:

Recursos humanos:

Los investigadores Zaira Herbert Anaya y Jaime Antonio Borjas García buscarán términos de búsqueda en los títulos y resúmenes con el fin de identificar artículos relevantes para proceder a su recuperación, posteriormente analizarán los manuscritos recuperados para identificar los artículos con criterios de inclusión.

Recursos materiales:

Los recursos materiales tanto computadora como acceso a internet serán proporcionados por el investigador.

Capacitación de personal:

Todos los involucrados deberán tomar el taller de revisiones sitemáticas.

ANTECEDENTES:

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en E.U.A y el mundo. Las mujeres jóvenes menores de 55 años en particular están experimentando un aumento en los factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. (1) Numerosos estudios han informado una mayor prevalencia de obesidad y dislipidemia en los países industrializados. En E.U.A los resultados de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) muestran un aumento en la prevalencia de obesidad (índice de masa corporal (IMC > 30) en mujeres de 20 a 39 años de todos los grupos étnicos del 20.7% entre 1988 y 1994 al 34% entre 2007 y 2008. (2)

Las estatinas o inhibidores de la α -hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) son la clase de fármaco más comúnmente utilizado para el tratamiento de hiperlipidemia y han demostrado ser eficaces en prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular.(3) Por lo que en consecuencia al aumento en la prevalencia de obesidad, dislipidemia y riesgo cardiovascular se ha incrementado la prescripción de estatinas en mujeres en edad reproductiva. Desde que se comercializaron por primera vez las estatinas se han considerado contraindicadas en el embarazo; la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) anteriormente clasificaba a las estatinas en la categoría X (contraindicadas durante el embarazo). Esto según los datos en animales que mostraron un potencial efecto teratogénico a dosis altas y la preocupación de que pudieran alterar la biosíntesis del colesterol en el feto. Sin embargo los datos de casos en humanos son escasos y los reportes que se tienen son de estudios de cohortes pequeños e informes de casos. El comparar mujeres expuestas a estatinas, que además suelen padecer comorbilidades, con un grupo control adecuado dificulta la interpretación de estos estudios. Entre las comorbilidades se encuentra la diabetes, que está fuertemente asociada con las principales malformaciones congénitas. (2,4–7)

Los estudios en humanos más grandes se han hecho con mujeres que utilizaban estatinas por alguna indicación médica y que desconocían el embarazo. Un estudio de cohorte que incluyó 886, 996 mujeres embarazadas de las cuales 1152 (0.13%)

utilizaron estatinas durante el primer trimestre debido a que presentaban enfermedad cardiovascular y desconocían el embarazo, sin observar un aumento significativo de teratogenicidad. Por lo que en agosto de este año la FDA ordenó retirar la etiqueta de fármacos contraindicados en el embarazo.(8)(1)

A medida que aumenta la prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluida la hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial y obesidad en mujeres en edad reproductiva. Así como el aumento de embarazos en mujeres con mayor edad; 35-37 años, edad considerada como de mayor riesgo materno fetal y a medida que se amplían las indicaciones de tratamiento con estatinas es necesario conocer el perfil de seguridad de estos fármacos tanto en mujeres que pueden estar embarazadas inadvertidamente, como en mujeres con enfermedades cardiovasculares con indicaciones específicas de tratamiento con estatinas durante el embarazo como puede ser la hipercolesterolemia familiar. Cabe mencionar que se ha reportado que hasta el 50% de los embarazos son no planeados.(9) Adicionalmente estudios recientes han sugerido un posible papel de las estatinas en la prevención de preeclampsia (PE) como resultado de los efectos pleiotrópicos sobre la lesión endotelial y la inflamación. Es importante mencionar que actualmente la principal causa de morbilidad materno fetal son los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), dentro de los que se encuentran la hipertensión gestacional y PE, presentes hasta en el 4 a 10% de los embarazos en el mundo. (10)(11)

Además los trastornos hipertensivos del embarazo anteriormente eran considerados afecciones obstétricas limitadas al embarazo, sin embargo actualmente existe evidencia creciente que sugiere que las mujeres que desarrollan PE presentan un mayor riesgo de Enfermedad Cardiovascular a edades más tempranas comparadas con aquellas que no la desarrollan. Las intervenciones que se sabe que disminuyen la morbilidad cardiovascular, como las estatinas, han llamado la atención y recientemente se han mostrado prometedoras en la prevención y tratamiento de PE. (12–20)

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA) enzima responsable de la conversión a mevalonato, inhibien competitivamente su acción disminuyendo la producción de colesterol. La disminución del colesterol intrahepático aumenta la expresión de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la recaptación de los lípidos circulantes. (21)

Se clasifican de acuerdo a sus propiedades farmacológicas en primera, segunda y tercer generación. Las estatinas tienen un anillo de lactona abierto o cerrado, que es el resto activo de esta familia de fármacos. Este anillo de lactona confiere una semejanza estructural a la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa. Las estatinas de primera generación, que incluyen lovastatina, pravastatina y fluvastatina, son las menos potentes. Las estatinas de segunda generación incluyen simvastatina y atorvastatina y actualmente son las más utilizadas. Las estatinas de tercera generación, como la rosuvastatina, tienen la mayor potencia. Las estatinas también se clasifican en hidrofílicas, en las que incluimos a pravastatina y rosuvastatina y las lipofílicas como simvastatina, atorvastatina y fluvastatina. Las estatinas se absorben rápidamente después de la administración oral y la mayoría se une en gran medida a las proteínas plasmáticas. Las semividas de eliminación de simvastatina (2 horas), fluvastatina (1.2 horas) y pravastatina (1.8 horas) son cortas en comparación con las de las estatinas de segunda y tercera generación: atorvastatina (14 horas), rosuvastatina (19 horas). Las estatinas lipofílicas atraviesan fácilmente los hepatocitos y otras células a través de la difusión pasiva, mientras que las estatinas hidrofílicas requieren transporte activo y son más hepatoselectivas. (5) Se considera que la lipofilicidad de las estatinas es bastante importante ya que la hepatoselectividad de las estatinas está relacionada con su lipofilia. La difusión pasiva a través de las membranas de las células de los hepatocitos es la principal responsable de la captación hepática de estatinas lipofílicas, mientras que los agentes hidrófilos son captados por procesos activos mediados transportadores. Las estatinas lipofílicas tienen más probabilidades de metabolizarse vía del citocromo P450. (22)

Previamente se creía que el beneficio cardiovascular de las estatinas era únicamente debido a su capacidad de reducción del colesterol y estabilidad de la placa aterosclerótica, sin embargo se han identificado propiedades pleiotrópicas. Actúan sobre la pared vascular (células endoteliales, células del músculo liso, placa de ateroma) y sobre las células sanguíneas circulantes (plaquetas, monocitos, macrófagos) a través de diversos mecanismos moleculares. Los principales efectos pleiotrópicos son antioxidantes, antiinflamatorios, antitrombóticos y protectores vasculares; estabilización de la placa de ateroma, mejora de la función endotelial) Los efectos de las estatinas sobre el estrés oxidativo (nicotinamidaadenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, óxido nítrico sintetasa, hemooxigenasa (HO) y angiogénesis pueden ser valiosas en el tratamiento de la preeclampsia.(10,21–23)

Finalmente es importante mencionar que durante el embarazo existe un aumento fisiológico de las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG), debido al incremento de la resistencia a insulina, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario, aunque sus valores de referencia no se conocen con exactitud, los niveles de TG pueden aumentar hasta 300 mg / dL, y el CT puede llegar hasta 350 mg / dL. Cuando la concentración de colesterol supera el percentil 95 (hipercolesterolemia familiar (HF) e hipercolesterolemia materna transitoria), existe una predisposición al estrés oxidativo en los vasos fetales, lo que expone al recién nacido a una mayor formación de grasas y un mayor riesgo de aterosclerosis. Sin embargo, el tratamiento hasta fechas recientes consistía en una dieta y suspensión de fármacos hipolipemiantes. (5,7,24–28) La hipertrigliceridemia materna más prevalente se debe a causas secundarias, como diabetes, obesidad y fármacos. El caso de hipertrigliceridemia materna severa por causas genéticas es menos prevalente, con potencial riesgo mayor de complicaciones materno-fetales, como pancreatitis aguda (PA), preeclampsia, trabajo de parto prematuro y diabetes gestacional. La pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia es una complicación del embarazo poco frecuente pero potencialmente letal, para la madre y el feto, suele ocurrir durante el tercer trimestre o en el posparto inmediato, y no existen protocolos específicos para su diagnóstico y tratamiento. (29,30)

En conclusión, es fundamental que la dislipidemia durante el embarazo se evalúe cuidadosamente, no solo por las complicaciones a corto plazo, sino también por la morbimortalidad a largo plazo tanto de la madre como del recién nacido. Es por ello que la comprensión del uso estatinas, sus riesgos y beneficios, así como la individualización de cada paciente son de vital importancia para su uso durante el embarazo.

JUSTIFICACIÓN:

En la actualidad existen múltiples enfermedades catalogadas como problema de salud pública entre ellas destacan las enfermedades crónico degenerativas como son Diabetes mellitus, hipertensión arterial esencial y síndrome metabólico. Sin embargo también existen enfermedades asociadas al sexo y la edad que son tan frecuentes como las anteriores y que conllevan alto grado de morbilidad, como son las enfermedades relacionadas al binomio materno fetal; siendo los más frecuentes los trastornos hipertensivos del embarazo. Considerados un problema de salud pública mundial, ya que se presentan en el 5 al 10% de todos los embarazos y actualmente se sabe que no solo presentan una elevada morbimortalidad materno-infantil a corto plazo, sino que conllevan un alto impacto en morbilidad a largo plazo en mujeres jóvenes.

Hoy en día existen múltiples fármacos que se han utilizado en enfermedades sistémicas y cardiovasculares cuyo uso durante el embarazo ha sido limitado por el perfil de seguridad y teratogenicidad de estos. Entre los cuales destacan las estatinas que además de las indicaciones ya establecidas en enfermedad cardiovascular y dislipidemia en mujeres no embarazadas. Durante el embarazo han sido propuestas como opciones terapéuticas debido a su potencial efecto antiangiogénico en múltiples patologías como los trastornos hipertensivos del embarazo, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, entre otras. Sin embargo actualmente no existe suficiente evidencia científica que respalde el uso o contraindicación de las estatinas durante el embarazo.

Con estos antecedentes, consideramos necesario y como objetivo principal establecer indicaciones puntuales del uso de estatinas durante el embarazo implicando su farmacodinamia seguridad y beneficios para prevención o tratamiento de enfermedades con alta morbilidad como son Preeclampsia, dislipidemia y propiamente en riesgo cardiovascular durante el embarazo, así como sus efectos potenciales a largo plazo en estas mujeres.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Es seguro y eficaz el uso de estatinas en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular durante el embarazo?

PREGUNTA PICO:

Población	Intervención	Comparación	Resultado
<ul style="list-style-type: none">Embarazo Mujeres embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo, dislipidemia, riesgo cardiovascular o Síndrome de Antifosfolípidos.	<ul style="list-style-type: none">Estatinas	<ul style="list-style-type: none">Sin tratamiento	<ul style="list-style-type: none">MorbilidadTeratógenos Disminución de complicaciones cardiovasculares. Disminución de niveles séricos de colesterol. Evaluar tasa de malformaciones fetales.

MÉTODOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

HIPÓTESIS:

•Las estatinas son eficaces y seguras en el tratamiento de diversas enfermedades de alto riesgo cardiovascular durante el embarazo.

OBJETIVOS:

- **Objetivo general:**

Descripción de la seguridad y eficacia del uso de estatinas en en pacientes con alto riesgo cardiovascular durante el embarazo.

- **Objetivos específicos:**

1. Eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo.
2. Eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes embarazadas con dislipidemia.
3. Eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes embarazadas con enfermedades de alto riesgo materno fetal como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

- **Objetivos secundarios:**

1. Descripción de la tasa de malformaciones congénicas asociado al uso de estatinas durante el embarazo.
2. Descripción de los efectos antiangiogénicos de las estatinas en los trastornos hipertensivos del embarazo.

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN SISTEMATIZADA (BIS):

Este es un trabajo de revisión sistemática por medio del cual se realizaron estrategias de búsqueda básica, avanzada e historial de búsqueda, en los cuales se combinaron con operadores booleanos. Se aplicaron filtros de acuerdo a la tipología.

BÚSQUEDA	ESPAÑOL	INGLÉS
BÁSICA	(Embarazo AND Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas)	("Pregnancy"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh])

BÚSQUEDA	ESPAÑOL	INGLÉS
AVANZADA	(Embarazo OR Gestación) AND (Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas OR Estatinas OR Estatinas HMG-CoA OR Inhibidor de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas OR Inhibidor de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasa OR Inhibidor de las Hidroximetilglutaril-CoA	(Pregnancies OR Gestation) AND (Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors OR Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitors, OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase OR Reductase Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA OR HMG-CoA

	<p>Reductasas OR Inhibidores de HMG CoA Reductasa)</p>	<p>Reductase Inhibitor OR HMG CoA Reductase Inhibitor OR Statin OR Statins, HMG-CoA OR HMG-CoA Statins OR Statins, HMG CoA OR Inhibitors, HMG-CoA Reductase OR Inhibitors, HMG CoA Reductase OR Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitors OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl- CoA Reductase OR Reductase Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl- CoA OR HMG-CoA Reductase Inhibitor OR HMG CoA Reductase Inhibitor OR Statin OR Statins, HMG-CoA OR HMG-CoA Statins OR Statins, HMG CoA OR Inhibitors, HMG-CoA Reductase OR Inhibitors, HMG CoA Reductase OR Reductase Inhibitors, HMG-CoA OR HMG-CoA Reductase Inhibitors OR HMG CoA Reductase Inhibitors OR Inhibitors,</p>
--	--	---

		Hydroxymethylglutaryl- Coenzyme A OR Hydroxymethylglutaryl- Coenzyme A Inhibitors OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl- CoA OR Hydroxymethylglutaryl- CoA Inhibitors OR Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl CoA OR Hydroxymethylglutaryl- CoA Reductase Inhibitor OR Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitor OR Reductase Inhibitor, Hydroxymethylglutaryl- CoA OR Statins)
--	--	---

La BIS se realizó durante Diciembre 2021 a Febrero 2022 en fuentes de información electrónicas especializadas como PubMed, Trip database, Biblioteca Virtual en Salud [BVS] y multidisciplinarias como Wiley online.

FUENTES DE INFORMACIÓN	TIPO DE BÚSQUEDA	FILTROS
PubMed	Básica y Avanzada	Ninguno
Trip database	PICO	Controlled trials, primary Research
BVS	Básica y Avanzada	Ninguno
Wiley online	Básica	Revistas

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

1. Ensayos clínicos controlados
2. Informes de casos aislados
3. Series de casos
4. Estudios observacionales

En los que se incluyan a pacientes embarazadas con alguna enfermedad de alto riesgo cardiovascular, como: dislipidemia, trastornos hipertensivos del embarazo enfermedades de alto riesgo materno fetal como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Así como estudios en que se incluya como alguno de sus objetivos seguridad y riesgo de malformaciones congénitas asociadas a estatinas. Con restricción de idioma en inglés y español y sin restricción de fecha de publicación.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

1. Estudios en otro idioma diferente a inglés y español
2. Revisiones Sistemáticas
3. Estudios en los que se hayan incluido a pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica.
4. Estudios en los que se hayan incluido a pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral.
5. Estudios en animales.
6. Estudios in vitro en tejidos humanos.

Además se excluyeron aquellos artículos que no mencionaran el objetivo de este estudio en el título o resumen, que no tuvieran al menos una palabra clave para la búsqueda.

EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA:

Para dar mayor confiabilidad al estudio realizado se empleó el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), con la finalidad de poder establecer la calidad de los artículos seleccionados para esta investigación. Bajo esta metodología, se puede conocer aquellos trabajos que tienen niveles de calidad más altos.

De acuerdo a este sistema se toma como base la calidad de los trabajos tomando en cuenta los siguientes factores:

- Limitaciones en el diseño.
- Inconsistencia de resultados.
- Incertidumbre de evidencia directa.
- Imprecisión de resultados.
- Sesgo de publicación o notificación.

Los criterios que se consideraron para que el nivel de calidad aumentara fueron:

- Fuerte asociación de resultados.
- Muy fuerte asociación de resultados.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Con base en esos criterios se estableció la calidad de los trabajos, asimismo también se utilizó el sistema (OPMER), cuya finalidad es evaluar el nivel de calidad metodológica utilizada en la elaboración del artículo médico, tomando como base la separación entre lo que es el contenido del artículo y su parte metodológica. Para ello se toma como base los siguientes criterios:

- Objetivo ampliamente descrito.

- Población (adecuado proceso de selección de los sujetos, sin sesgos).
- Metodología (determina variables y su descripción).
- Estadística (análisis adecuado).
- Resultados (determinar si fueron extraídos de un diseño estadístico confiable y adecuado).

Con base en esos criterios, se tuvo presente entonces una escala valorativa del 0 al 20, siendo 20 la valoración de más alta calidad, y partir de 15 se considera un texto bien confeccionado. Si tiene menos de 10 puntos se considera que tiene una baja calidad académica. Con base en todos esos criterios, se espera precisamente poder alcanzar una mayor calidad en la selección de los artículos destinados a la revisión sistemática.

RESULTADOS:

Se obtuvieron los siguientes resultados con las diferentes combinaciones de descriptores:

Cuadro 1 Estrategias de búsqueda utilizadas

Bases de Datos	Estrategia de Búsqueda	Resultados	Descartados	Seleccionados	Duplicados	Recuperación	Total
Metabuscadores							
Pubmed	("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh] 55/7. ("Pregnancy"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors" [Pharmacological Action] 84/7.	139	125	16	8	8	8
Biblioteca Virtual en Salud	(PREGNANCY) AND (STATINS) 6/4. Filter Applied: Past 10 years, Cardiovascular Diseases.	6	3	3	0	3	3
Trip database	("Pregnancy"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	5	3	3	3	0	0
Wiley online	("Pregnancy"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]	13	11	2	2	0	0

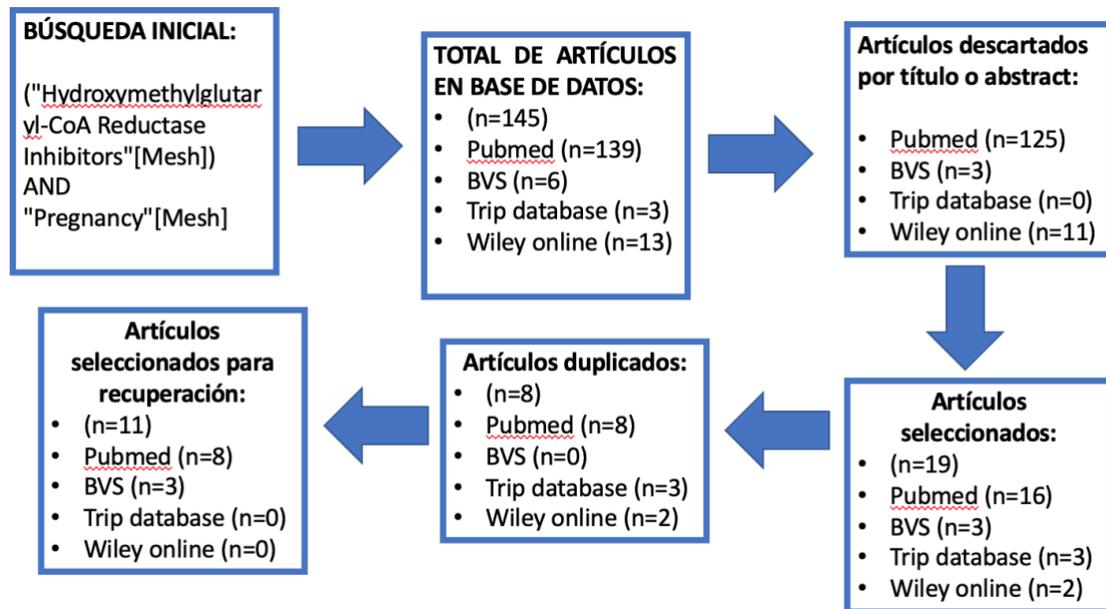
Al realizar nuestra búsqueda se encontraron un total de 145 artículos, de los cuales 139 fueron encontrados en la base de datos Pubmed, 6 en la base de datos de BVS, 3 en Trip database y 8 en Wiley online de los cuales descartamos por título y resumen 125 de la base de datos de PUBMED, 3 artículos de BVS. Dos revisores

independientes revisaron los títulos y resúmenes siguiendo los criterios definidos por la pregunta PICO. Los artículos se consideraron para revisión de texto completo cuando los dos revisores acordaron que respondía al objetivo de esta revisión. Seleccionamos un total de 19 artículos, 16 en Pubmed y tres BVS.

Al ingresarlos en el programa de Zotero encontramos 8 duplicados en la base de PubMed, 2 en la base de Trip database, 2 en Wiley online y ninguno en la BVS, con lo que finalmente obtuvimos un total de 11 artículos, 8 artículos en Pubmed y 3 en la BVS. Fue posible recuperar 11 artículos.

El proceso desde la búsqueda inicial hasta llegar a los artículos incluidos se muestra en la figura 1.

Figura 1. Proceso de búsqueda



Posteriormente fueron evaluados en la escala de GRADE donde se encontraron 5 artículos de alta calidad, 4 de calidad moderada y 2 de baja calidad.

En escala de OPMER se encontraron solo 6 considerados como bien estructurados metodológicamente, 3 con calidad moderada y 2 con baja calidad académica.

El cuadro 2 resume los resultados encontrados. Describiendo los estudios originales en las Bases de Datos, así como los autores principales, el año de publicación, tipo

de estudio, descripción, metodología usada y los resultados estadísticos encontrados y finalmente las dos valoraciones de calidad estadística previamente mencionadas, GRADE y OPMER.

Cuadro 2 Resumen de resultados

N°		Autores	Año	Tipo de Estudio
1		Marianne Klevmoen, Martin P Bogsrud , Kjetil Retterstøl, et al	2021	Research Support
Título	Objetivo	Resultados	GRADE	OPMER
Pérdida de años de tratamiento con estatinas durante el embarazo y la lactancia en mujeres con hipercolesterolemia familiar (HF)		Se incluyeron en el análisis 102 mujeres con HF (n = 70 noruegas y n = 32 holandesas). La duración total de los períodos sin estatinas relacionados con el embarazo se estimó para 80 mujeres cuando los datos estaban disponibles, y fue una mediana (mín.-máx.) de 2,3 (0-14,2) años. El tiempo perdido de tratamiento con	Moderada calidad	12

		<p>estatinas se estimó para 67 mujeres cuando los datos estaban disponibles, y fue una mediana (mín-máx) de 18 (0-100) % con una edad media (DE) de 31 (4,3) años en el último embarazo. Más mujeres amamantaron en Noruega (83 %) y durante más tiempo [8,5 [1-42] meses] en comparación con los Países Bajos [63 %, $p = 0,03$; 3,6 (0-14) meses, $p < 0,001$]. Ochenta y seis por ciento de las mujeres informaron la necesidad de más información sobre el embarazo y la lactancia en relación con la HF.</p>		
--	--	--	--	--

N°		Autores	Año	Tipo de Estudio
----	--	---------	-----	-----------------

2		A Ahmed, DJ Williams, V Cheed, LJ Middleton, S Ahmad, K Wang, AT Vince, P Hewett, K Spencer, KS Khan, JP Daniels	2019	Ensayo clínico controlado doble ciego con placebo
Título	Objetivo	Resultados	GRADE	OPMER
Pravastatina en preeclampsia de inicio temprano: un ensayo aleatorizado, ciego y controlado con placebo		Los niveles medios de sFlt-1 en plasma materno en los primeros 3 días después de la aleatorización; pravastatina (n = 27) y placebo (n = 29) fue de 292 pg/ml (IC del 95 %: -1175 a 592; P = 0,5), y en los días 1 a 14 fue de 48 pg/ml (IC del 95 %: -1009 a 913; P = 0,9). La duración del embarazo en el grupo de pravastatina fue similar después de la aleatorización comparada con placebo (índice de riesgo 0,84; IC del 95 %: 0,50–1,40; P = 0,6). La mediana de tiempo desde la	Alta calidad	16

		<p>aleatorización hasta el parto fue de 9 días (rango 5-14 días) para el grupo de pravastatina y de 7 días (4-11 días) para el grupo placebo. Hubo tres muertes perinatales en el grupo placebo y ninguna muerte o evento adverso grave atribuible a la pravastatina. No se encontró evidencia de que la pravastatina reduzca los niveles de sFlt-1 en plasma materno una vez que se había desarrollado la preeclampsia de inicio temprano. La pravastatina parece no tener efectos perinatales adversos.</p>	
--	--	---	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
3	Theunis C Botha ¹ , Gillian J Pilcher ² , Karen Wolmarans ³	2018	Estudio Multicéntrico,

	, Dirk J Blom 3 , Frederick J Raal 2		cohorte retrospectivo
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
Estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes y resultados del embarazo en la hipercolesterolemia familiar homocigótica: una revisión retrospectiva de 39 embarazos	No se presentaron complicaciones cardíacas maternas o muertes durante los embarazos ni durante el primer año posparto. Veinticinco embarazos fueron expuestos a la terapia de reducción de lípidos, de los cuales 18 fueron expuestos a la terapia con estatinas, antes o durante el embarazo. Se observaron 33 (84%) embarazos llevados a término, 3 (8%) partos prematuros y 3 (8%) abortos espontáneos. Las complicaciones asociadas con el embarazo en estas pacientes con HoFH no difirieron de las reportadas durante los embarazos de mujeres por lo demás sanas.	Baja calidad	9

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
-----------	----------------	------------	------------------------

4	Maged M. Costantine, MD Kirsten Cleary, MD Mary F. Hebert, PharmD, FCCP Mary D'Alton, MD Gary Hankins, MD	2014	Ensayo piloto, multicéntrico, doble ciego, controlado
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
<p>Seguridad y farmacocinética de pravastatina utilizada para la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas de alto riesgo: un ensayo piloto controlado aleatorio.</p>	<p>Diez mujeres en el grupo de pravastatina y Diez en el grupo de placebo completaron el ensayo. No hubo diferencias entre los 2 grupos en las tasas de efectos secundarios; anomalías congénitas u otros eventos adversos o eventos graves como muerte materna, fetal o neonatal. La depuración renal de pravastatina fue mayor durante la gestación comparado con el posparto. Cuatro del grupo de placebo desarrollaron PE en comparación con ninguna en el grupo de pravastatina. Aunque la pravastatina redujo las concentraciones de colesterol materno, las concentraciones de colesterol del cordón umbilical y el peso al nacer del niño no fueron diferentes entre los grupos. La mayoría de las concentraciones plasmáticas de pravastatina</p>	Alta calidad	16

	materna y del cordón umbilical en el momento del parto estaban por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo. El uso de pravastatina se asoció con un perfil angiogénico del embarazo más favorable.		
--	--	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
5	U Winterfeld,a A Allignol,b A Panchaud,a LE Rothuizen,a P Merlob,c B Cuppers-Maarschalkerweerd,d T Vial,e S Stephens,f M Clementi,g M De Santis,h A Pistelli,i M Berlin,j G Eleftheriou,k E Man'á ková',l T Buclina	2013	Estudio prospectivo controlado observacional multicéntrico.
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
Resultado del embarazo tras la exposición materna a las estatinas: un estudio prospectivo multicéntrico	249 embarazos expuestos y 249 controles. La diferencia en la tasa de defectos congénitos entre los grupos expuestos a estatinas y de control fue pequeño y estadísticamente no significativo (odds ratio [OR] 1,5 % versus 2,7 %; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 0,5–4,5, P = 0,43). En un modelo de Cox ajustado, la	Moderada calidad	15

	<p>diferencia entre las tasas de aborto espontáneo también fue no significativa (cociente de riesgos instantáneos 1,36, IC del 95 %: 0,63–2,93, P = 0,43). El parto más temprano fue más frecuente en embarazos expuestos (16,1 % versus 8,5 %; OR 2,1, IC 95 % 1,1–3,8, P = 0,019). No obstante, la mediana de la edad gestacional al nacer (39 sdg; rango de 37–40 versus 39 semanas 38–40. El peso al nacer (3280 g, rango; 2835–3590 versus 3250 g, rango; 2880– 3630) no difirió entre embarazos expuestos y no expuestos. Este estudio no detectó un efecto teratogénico de las estatinas. Su poder estadístico sigue siendo insuficiente para cuestionar las recomendaciones actuales de interrupción del tratamiento durante el embarazo.</p>		
--	---	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
6	Maged M. Costantine, MD; Holly West, DHEd, PA-C; Katherine L.	2021	Estudio piloto,

	Wisner, MD, MS; Steve Caritis, MD; Shannon Clark, MD; Raman Venkataramanan, PhD; Catherine S. Stika, MD; Erik Rytting, PhD; Xiaoming Wang, PhD		multicéntrico, ciego, controlado
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
Un ensayo clínico piloto aleatorizado de pravastatina versus placebo en pacientes embarazadas con alto riesgo de preeclampsia	<p>Diez mujeres asignadas al grupo de pravastatina y 10 asignadas al grupo placebo. No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en las tasas de eventos adversos o adversos serios, anomalías congénitas o problemas maternos y umbilicales.</p> <p>Los resultados del embarazo y neonatales fueron más favorables en el grupo de pravastatina. Todos los recién nacidos pasaron su potencial de respuesta evocada auditiva del tronco encefálico o pruebas de detección auditivas similares. La concentración máxima promedio y los valores del área bajo la curva fueron más del doble después de una dosis diaria de 20 mg en comparación con una dosis diaria de pravastatina de 10</p>	Alta calidad	16

	mg, pero el aclaramiento oral aparente, la vida media y el tiempo para alcanzar la concentración máxima fueron similares, lo que concuerda con la farmacocinética lineal e independiente de la dosis informada anteriormente de pravastatina en sujetos no embarazadas.		
--	---	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
7	Moritz Döbert , Anna Nektaria Varouxaki , An Chi Mu , Argyro Syngelaki , Anca Ciobanu , Ranjit Akolekar , Catalina De Paco Matallana , Simona Cicero , Elena Greco , Mandeep Singh , Deepa Janga , Maria del Mar Gil , Jacques C. Jani , José Luis Bartha , Kate Maclagan , David Wright	2021	Ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
Pravastatina versus placebo en embarazos con alto riesgo	Se incluyeron 1120 mujeres con embarazos únicos con riesgo alto de PE a término para recibir pravastatina en una dosis de 20 mg/d o placebo desde la	Moderada calidad	11

<p>de preeclampsia a término</p>	<p>semana 35 a la 37 de gestación hasta parto o 41 semanas.</p> <p>La PE se presentó en el 14,6 % (80 de 548) de las participantes en el grupo de pravastatina y en el 13,6 % (74 de 543) en el grupo de placebo, 1,08 [IC 95 %, 0,78–1,49]; P= 0,65). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de resultados secundarios; hipertensión gestacional, muerte fetal, el desprendimiento de placenta, parto pretérmino, muerte neonatal o la morbilidad neonatal. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos y los niveles de factor de crecimiento placentario sérico y las concentraciones de sTFI 1. No hubo diferencias significativas entre los grupos en los resultados adversos neonatales u otros eventos adversos.</p>		
---	--	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
----	---------	-----	-----------------

8	<p>Brian T Bateman,^{1, 2} Sonia Hernandez-Diaz,³ Michael A Fischer,¹ Ellen W Seely,⁴</p> <p>Jeffrey L Ecker,⁵ Jessica M Franklin,¹ Rishi J Desai,¹ Cora Allen-Coleman,¹ Helen</p>	2015	Ensayo de cohorte
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
<p>Estatinas y malformaciones congénitas: estudio de cohortes</p>	<p>Una cohorte de 886 996 embarazos con recién nacidos vivos, entre 2000 y 2007. Un total de 1152 (0,13%) mujeres estuvieron expuestas a estatinas durante el primer trimestre. En los análisis no ajustados, la prevalencia de malformaciones en los recién nacidos fue del 6,34 % en comparación con el 3,55 % en el grupo no expuesto (riesgo relativo 1,79, intervalo de confianza del 95 % 1,43 a 2,23). En el análisis de los factores de confusión, DM2 representó un aumento en el riesgo (1,07, 0,85 a 1,37). No hubo aumentos estadísticamente significativos en ninguna de las malformaciones congénitas evaluadas ajustar los factores de confusión. Este estudio no encontró un efecto</p>	Alta calidad	16

	teratogénico significativo del uso materno de estatinas durante el primer trimestre. Sin embargo, estos hallazgos deben replicarse en otros estudios grandes, así como los efectos a largo plazo.		
--	---	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
9	Jui-Chun Chang, MD, 1 Yen-Ju Chen, MD, 2 , 3 , 4 I-Chieh Chen, PhD, 2 Wei-Szu Lin, MS, 2 Yi-Ming Chen, MD, PhD, 2 , 3 , 5 , 6 , 7 and Ching-Heng Lin, PhD		Cohorte retrospectivo
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
Resultados perinatales después de la exposición a estatinas durante el embarazo	Edad media fue de 32 +/- 4. El análisis multivariable mostró que las madres expuestas a las estatinas tenían riesgos significativamente mayores de desarrollar PE o eclampsia (RR, 2,78 [IC del 95 %, 1,66-4,65]) y sus hijos tenían riesgos significativamente mayores de parto pretérmino (PPT) (RR, 1,99 [IC 95 %, 1,46-2,71]), BPN (RR, 1,51 [IC 95 %, 1,05-2,16]), y tener una puntuación de Apgar al	Alta calidad	16

	<p>minuto más baja (RR, 1,83 [IC 95 %, 1.04-3.20]). Después de ajustar por edad materna y comorbilidades se mostró que la anomalía congénita no se asocia a la exposición a estatinas (RR, 1,24 [IC 95%, 0,81-1,90]), y sólo se asoció con diabetes pregestacional (RR, 2,29 [IC 95%, 1,38-3,80]) después de ajustar por edad materna y comorbilidades. Para las mujeres sin diabetes o hipertensión, la exposición a las estatinas se asoció con PPT (RR, 1,88 [IC del 95 %, 1,28-2,75]). Cuando las estatinas se clasificaron en hidrofílicos y lipofílicos, el análisis multivariable mostró que ambos tipos estaban asociados con PPT.</p>		
--	--	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
10	Eleftheria Lefkou, ¹ Apostolos Mamopoulos, ¹ Themistoklis Dagklis, ¹ Christos Vosnakis, ¹ David Rousso, ¹ and Guillermina Girardi ²	2016	Casos y controles

Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
<p>La pravastatina mejora los resultados del embarazo en el síndrome antifosfolípido obstétrico refractario a la terapia antitrombótica</p>	<p>Se investiga el uso de pravastatina en SAF refractario a LDA + HBPM en pacientes con alto riesgo de resultados adversos en el embarazo. Se estudiaron veintiún mujeres con SAF que desarrollaron PE y/o RCIU durante el tratamiento con LDA+HBPM. Un grupo de control de 10 pacientes recibió solo LDA+HBPM. Un grupo de casos que recibió pravastatina (20 mg/día) además de LDA+HBPM al inicio de la PE y/o RCIU. Se evaluó la perfusión uteroplacentaria, la progresión de la PE (hipertensión y proteinuria) y los resultados fetales/neonatales. En el grupo control, todos los partos ocurrieron antes de término y solo sobrevivieron 6 de 11 recién nacidos. De los 6 neonatos sobrevivientes, 3 mostraron un desarrollo anormal. Los pacientes que recibieron tanto pravastatina como LDA+HBPM mostraron un aumento del flujo sanguíneo placentario y mejoría</p>	<p>Moderada calidad</p>	<p>12</p>

	de la PE. Además se asoció a mayor nacimientos vivos cerca a término.		
--	---	--	--

N°	Autores	Año	Tipo de Estudio
11	McGrogan Anita, julia bola de nieve, Raquel Charlton	2017	Estudio Observacional
Descripción del Estudio	Resultados	GRADE	OPMER
La exposición a estatinas durante el primer trimestre del embarazo se asocia con comunicación interventricular fetal	280 mujeres fueron expuestas a estatinas. Las anomalías cardíacas congénitas estuvieron presentes en 14 (5,0 %) de los embarazos expuestos a estatinas y en 5282 (1,4 %) de los embarazos no expuestos. La exposición a estatinas en el primer trimestre se asoció con un mayor riesgo de defecto del tabique ventricular (odds ratio ajustado [OR] 3,3, intervalo de confianza [IC] del 95 % 1,8-6,0, p < 0,001). Esta asociación se confirmó en un análisis utilizando una cohorte emparejada por puntuación de propensión (OR 4,7, IC del 95 %: 2,0-10,8, p < 0,001).	Baja calidad	9

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS:

En los 11 estudios se incluyeron un total de 911,738 embarazadas, todos incluyeron pacientes mayores de 18 años, solo 4 artículos refirieron la edad promedio de sus participantes de 31 años \pm 4. De los 11 artículos originales seleccionados, 9 son ensayos clínicos controlados, un estudio de casos y controles y un estudio transversal observacional.

De los estudios seleccionados, el 18% (2/11) fueron en referencia al tratamiento hipolipemiante en mujeres gestantes con diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo), casi la mitad hacían referencia a enfermedad hipertensiva del embarazo (5/11; 45%) y de ellos todos estudiaron pacientes con preeclampsia (PE) y un estudio incluyó pacientes con PE y Síndrome Antifosfolípidos Obstétrico (SAAF). (11,31–36)

Finalmente cinco estudios (45%) hablaron sobre seguridad y teratogenicidad de las estatinas. (20,34,37–39) Todos los estudios sobre efectos benéficos de las estatinas incluyeron como estatina a la pravastatina y todos fueron comparados con placebo. De los estudios de perfil de seguridad y teratogenicidad, la estatina que refirieron como la más utilizada fue atorvastatina. (37,39)

De los estudios de alta calidad metodológica; casi la mitad hacían referencia a enfermedad hipertensiva del embarazo (5/11; 45%). (11,31,34,37) Los estudios se dividieron en dos ensayos clínicos controlados doble ciego, dos ensayos piloto multicéntricos doble ciego y un estudio de casos y controles.

La enfermedad hipertensiva del embarazo a la que se hizo referencia fue preeclampsia (PE), los 5 estudios definieron PE de acuerdo a la definición establecida por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) definida como la presencia de hipertensión de nueva aparición (>90 mm Hg diastólica) y proteinuria de nueva aparición en 2+ en una tira reactiva estándar para orina, confirmada por una relación proteína/creatinina puntual >30 mg/mmol o >300 mg total proteína en una muestra de orina de 24 horas.

Un estudio incluyó pacientes con PE tardía referida como aquella que aparece después de la semana 34 de gestación, un estudio incluyó pacientes con alto riesgo de desarrollar PE tardía y tres estudios incluyeron pacientes como PE temprana definida como aquella que apareció entre las 24+0 y 31+6 semanas de gestación (sdg) y todos los estudios incluyeron pacientes con feto único viable y sin anomalías mayores. (11,31,34–36)

Las dosis utilizadas variaron de 10 a 40 mg. Un estudio utilizó 10 mg, 2 estudios utilizaron 20 mg de pravastatina y solo un estudio utilizó 40 mg. Sólo un estudio utilizó pravastatina desde el inicio del embarazo con resultados favorables. El cual fue sobre síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico, el estudio fue un estudio de casos y controles y fue el único estudio en utilizar más fármacos en el grupo de casos; es decir a las pacientes del grupo de pravastatina se le dio además el tratamiento estándar de SAF con dosis bajas aspirina (LDA) y heparina de bajo peso molecular (HBPM). (36)

El resto de los estudios iniciaron tratamiento con pravastatina durante el último trimestre del embarazo, y no la combinaron con algún otro fármaco. La media de días de administración de pravastatina; sólo un estudio reportó la media de duración de tratamiento la cual fue de 9 días. Ningún estudio reportó su uso durante el puerperio. Y todos los estudios fueron comparados con placebo.

Los resultados favorables en PE se reportaron en el 60% (3/5) de los estudios, definidos como disminución de la incidencia de PE al momento del parto, parto prematuro (PPT), edad gestacional al momento del parto, peso al nacer y perfil de lípidos en la sangre materna y del cordón umbilical, niveles circulantes de la tirosin cinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1) siendo el objetivo principal en uno de ellos. De los estudios con resultados favorables en todos se definió como mejoría clínica y bioquímica de sus objetivos principales. De estos solo uno definió mejoría de PE como mejoría en cifras tensionales y proteinuria ; <130/80 mmHg y < 300 mg. (34,36,40)

Finalmente el 40% (2/5) no encontraron ninguna diferencia en los resultados primarios entre los grupos comparados con placebo; de ellos los objetivos primarios fueron parto con PE y disminución de niveles de sFlt-1. (31,35)

De los estudios referentes a HFHo se calificaron como de baja y moderada calidad metodológica. Sobre la metodología se encontró una cohorte retrospectiva la cual tuvo como objetivo evaluar los resultados del embarazo en pacientes con HFHo, muchas de las cuales recibieron estatinas con o sin otra terapia para hipolipemiente. El segundo estudio fue observacional e incluyó el análisis 102 mujeres con HF a quienes se les realizó un cuestionario en línea con el objetivo de determinar la duración de los períodos sin tratamiento hipolipemiente en mujeres con HFHo secundario a embarazo y lactancia. La duración total de los períodos sin estatinas relacionados con el embarazo se estimó en 80 mujeres, una mediana de 2.3 (0-14.2) años. Con una edad media de 31 (4.3) años en el último embarazo. (32,33)

El estudio de Sudáfrica catalogado como de moderada calidad fue una cohorte retrospectiva de 39 embarazos, 20 pacientes con diagnóstico de HFHo confirmada genotípicamente. El objetivo fue evaluar los resultados del embarazo en pacientes con HFHo, muchas de las cuales recibieron estatinas con o sin otra terapia para hipolipemiente. Veinticinco embarazos fueron expuestos a la terapia de reducción de lípidos, de los cuales 18 fueron expuestos a la terapia con estatinas, y de estas el (84%) de los embarazos fueron llevados a término, (8%) fueron partos prematuros y (8%) presentaron abortos espontáneos. Las complicaciones asociadas con el embarazo en estas pacientes con HoFH no difirieron de las reportadas durante los embarazos de mujeres sanas. (33)

El 63% de los estudios (7/11) tuvieron en alguno de sus objetivos, establecer el riesgo teratogénico del uso de estatinas durante el embarazo. (34,37–41) En el 36% (4/11) de los estudios analizados en esta revisión el objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y teratogenicidad de las estatinas, en estos estudios la estatina más utilizada fue atorvastatina y solo en un estudio fue simvastatina. Y el resto de los estudios es decir el 27% (3/11) hablaron de PE e incluyeron en alguno de sus objetivos secundarios evaluar la seguridad y

teratogenicidad de las estatinas; específicamente pravastatina.

Todos los estudios cuyo objetivo principal fue evaluar la teratogenicidad de las estatinas evaluaron la exposición durante el primer trimestre, mientras que en los que fue un objetivo secundario (3/7) evaluaron la exposición durante el tercer trimestre y ninguno de estos encontró diferencia en comparación con el grupo no expuesto. De los estudios en los cuales la teratogenicidad fue su objetivo principal, dos fueron estudios observacionales y uno de ellos fue catalogado como de baja calidad metodológica, un ensayo de cohorte y una cohorte retrospectiva ambos de alta calidad metodológica. Todos los estudios evaluaron teratogenicidad como aumento en la tasa de malformaciones congénitas, siendo en tres de los estudios la única variable medida.

Sólo uno de los estudios evaluó además de malformaciones congénitas, aborto espontáneo, bajo peso al nacer (BPN) y parto prematuro. Sobre el seguimiento a los recién nacidos dos estudios evaluaron escala de APGAR y tamiz auditivo en los recién nacidos y ninguno encontró diferencia comparado con los recién nacidos de mujeres no expuestas a estatinas. (34)

Sólo un estudio de los siete seleccionados, encontró asociación con mayor riesgo de malformaciones congénitas, este estudio evaluó malformaciones cardíacas y de estas la asociación fue con defecto en el tabique interventricular fetal. Este estudio incluyó 379, 238 embarazos de los cuales 280; 0.07% estuvo expuestos a estatinas, de éstas el 50% fue con simvastatina y concluyó que las anomalías cardíacas congénitas estuvieron presentes en 14 (5,0%) de los embarazos expuestos a estatinas y 5282 (1,4%) de los embarazos no expuestos. Después de ajustar las comorbilidades maternas iniciales, el aumento del riesgo de anomalías cardíacas fetales siguió siendo significativo (OR 2,1, IC del 95 %: 1,2–3,6, p = 0,009). (38)

En contraparte el resto de los estudios no encontraron diferencia en la tasa de defectos congénitos entre los grupos expuestos a estatinas y los no expuestos.

Como los reportados en el estudio prospectivo observacional en donde se encontró que el grupo control fue pequeño y estadísticamente no significativo (odds ratio [OR] 1,5 % versus 2,7 %; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 0,5–4,5, P = 0,43).

Si bien todos los estudios mencionaron realizar la eliminación de las comorbilidades como fueron HAS o DM2, sólo un estudio realizó una evaluación multivariable. Los resultados en esta cohorte retrospectiva donde se identificaron 469 primíparas mayores de 18 años, edad media de 32 ± 4 que utilizaron estatinas durante el embarazo, definida como aquellas que tomaron regularmente estatinas por más de 3 meses y 4,690 controles pareados por edad sin exposición a éstas. La prevalencia de DM2 e hipertensión fue significativamente mayor en el grupo expuesto y el análisis multivariable mostró que las madres expuestas a las estatinas tenían riesgos significativamente mayores de desarrollar PE o eclampsia (RR, 2,78 [IC del 95 %, 1,66-4,65]) y sus hijos tenían riesgos significativamente mayores de parto pre término (PPT) (RR, 1,99 [IC 95 %, 1,46-2,71]), bajo peso al nacer (BPN) (RR, 1,51 [IC 95 %, 1,05-2,16]), y tener una puntuación de Apgar al minuto más baja (RR, 1,83 [IC 95 %, , 1.04-3.20]). Es importante mencionar que este estudio encontró que las mujeres sin diabetes o hipertensión, la exposición a las estatinas se asoció con PPT (RR, 1,88 [IC del 95 %, 1,28-2,75]), con un promedio en el grupo expuesto de 37 sdg +/- 1.6 sdg. Cuando las estatinas se clasificaron en tipos hidrofílicos y lipofílicos, el análisis multivariable mostró que ambos tipos estaban asociados con PPT. (37)

DISCUSIÓN:

En esta investigación se realizó una revisión sistémica, en donde se evaluó la seguridad y eficacia de las estatinas en mujeres embarazadas con riesgo cardiovascular. Durante la revisión en las bases de datos destaca los resultados encontrados en la de literatura son muy variables y carecen de datos de apoyo y consenso. Se menciona en las diversas revisiones la falta de validez científica con alta calidad metodológica, para plantear un consenso sobre el uso de estatinas en el embarazo. Sin embargo el reciente retiro de categoría X por la FDA abre un nuevo panorama a realizar estudios y establecer riesgo beneficio un adecuado consenso para su uso.

En un estudio retrospectivo sostienen que las mujeres en embarazo con HoFH se relaciona con mayores niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) relacionados propiamente al embarazo y se hace más marcada si se suspende el tratamiento hipolipemiante lo que puede llevar al feto y la madre a un mayor riesgo cardiovascular. (33) A pesar del alto riesgo cardiovascular de las mujeres con HoFH el embarazo es frecuente y si bien el estándar de oro es la aféresis de lipoproteínas, en entornos de escasos recursos en los que no se dispone de ella el tratamiento el tratamiento hipolipemiante, en particular el tratamiento con estatinas durante el embarazo, parece ser seguro tanto para la madre como para el feto y es una alternativa aceptable para la reducción del LDL-c en estas pacientes de alto riesgo.

Además, como se mencionó en su estudio las mujeres con HFHo durante el embarazo y lactancia suspenden el tratamiento hipolipemiante por un promedio de 2.3 años a una edad promedio de 31 años, esto debido a la categorización anterior de la FDA como categoría X. (32) Por lo que es necesario continuar con el tratamiento hipolipemiante con un estudio y seguimiento estrecho para minimizar las consecuencias que podrían generarse durante estos períodos sin tratamiento hipolipemiante. Sin embargo es necesario dilucidar en estudios controlados

aleatorizados el grado de aumento en el riesgo cardiovascular tanto en las mujeres como en el feto con HFFo.

Hablando de PE los resultados son contradictorios en un ensayo clínico controlado no encontró evidencia de disminución de niveles de marcadores angiogénicos en específico (sFlt-1) en plasma materno con pravastatina una vez que se había desarrollado la PE de inicio temprano.(31) A diferencia de lo demostrado previamente en in vitro en placentas humanas. Adicionalmente en el estudio que incluyó pacientes con factores de riesgo para desarrollar PE de inicio tardío tampoco encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de parto con PE; 14.6 % (80 de 548) en el grupo de pravastatina y en el 13.6 % (74 de 543) en el grupo control. (35) Sin embargo cabe destacar que la dosis utilizada de pravastatina fue de 20 mg es decir dosis menores a las ya establecidas como benéficas.(35)

Sin embargo contrastan con los hallazgos de los dos estudios que concluyeron que el uso de pravastatina se asoció con un perfil angiogénico del embarazo más favorable. Ambos estudios concluyeron que la pravastatina parece no tener efectos perinatales adversos. Además dilucidaron uno de los temores más importantes sobre el uso de estatinas en el embarazo que son el efecto hipolipemiante en el feto y las consecuencias en el crecimiento y desarrollo, al reportar que si bien la pravastatina redujo las concentraciones de colesterol materno, las concentraciones de colesterol del cordón umbilical y el peso al nacer del niño no fueron diferentes entre los grupos. (40) (34) Lo anterior sugiere que puede ser seguro para el feto en cuanto a niveles de colesterol, el administrar estatinas por más tiempo durante el embarazo, incluso considerar utilizarlas desde la semana 20 de gestación en aquellas pacientes con factores de riesgo para desarrollar PE.

Este estudio si bien utilizó dosis menores a las dosis conocidas benéficas reportadas en la literatura, utilizando 10 y 20 mg en un segundo análisis encontró que la mayoría de las concentraciones plasmáticas de pravastatina materna y del

cordón umbilical en el momento del parto estaban por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo esto secundario a una mayor depuración renal del fármaco más evidente durante el embarazo que en el posparto. (40)

Además la concentración máxima promedio y los valores del área bajo la curva fueron más del doble después de una dosis diaria de 20 mg en comparación con una dosis diaria de pravastatina de 10 mg, la vida media y el tiempo para alcanzar la concentración máxima fueron similares lo que plantea la teoría de utilizar las dosis ya ampliamente reconocidas como benéficas en efectos cardiovasculares; es decir de 40 a 80 mg de pravastatina para alcanzar las dosis de moderada intensidad. Datos que toman importancia en los estudios donde se utilizaron dosis de 20 y 40 mg respectivamente. (31)(35) Además la mediana de tiempo administrada fue de 9 días y fue en pacientes donde ya se había instaurado la PE de inicio temprana, (31) que es además la de peor pronóstico, si bien la dosis aprobada de pravastatina va de 40 a 80 mg al día, analizando los datos de Costantine et al (2021) sugieren que una dosis de 40 mg pueden en realidad menos debido a la aumentada depuración renal del fármaco. (34)

Es importante mencionar que donde han demostrado mayor eficacia las estatinas es en pacientes con comorbilidades consideradas como factores de alto riesgo para desarrollar PE como son hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y enfermedades autoinmunes como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos trombótico y obstétrico (SAAF). (36)(37)

El primero incluyó pacientes con SAF refractario a tratamiento con LDA y HBPM en donde se observó que a las pacientes a las que se les agregó pravastatina al tratamiento convencional con LDA+HBPM mostraron un aumento del flujo sanguíneo placentario y mejoras en las características de la PE. Además se asoció a con nacimientos vivos y cerca del término en comparación con el grupo sin pravastatina en el que todos los nacimientos ocurrieron antes de término. La dosis administrada fue de 10 mg y los efectos se vieron tan pronto como 10 días después

del inicio del tratamiento con pravastatina. Con lo anterior se sugiere que el tratamiento más prolongado con estatinas puede ofrecer mejores resultados en contra parte con los estudios que no encontraron beneficios en los que la mediana de duración de tratamiento fue de 9 días. (36)

En cuanto a teratogenicidad y seguridad de las estatinas sólo un estudio de los siete seleccionados, encontró asociación entre exposición a estatinas y malformaciones cardíacas, en particular con defecto de tabique interventricular; sin embargo se este estudio se consideró por la escala de GRADE y OPMER como de baja calidad metodológica. En éste, se reportó que las mujeres embarazadas que fueron expuestas a las estatinas las anomalías cardíacas congénitas estuvieron presentes en 1(5%) de los embarazos expuestos a estatinas y en 5282 (1.4%) de los embarazos no expuestos, para el análisis de resultados se emplearon utilizando modelos de regresión logística y métodos de emparejamiento de puntuación de propensión. Además de ser un estudio observacional, la determinación de la exposición a estatinas fue basada en información adquirida por la prescripción en la farmacia y no de datos de uso de medicamentos confirmados; cabe mencionar que la aleatorización del grupo no fue uniforme en donde el grupo expuesto a estatinas eran mujeres de mayor edad, con más hipertensión arterial esencial, mayor dislipidemia, aumento de tasa de enfermedad renal crónica y más diabetes mellitus, patologías que por sí solas aumentan el riesgo de malformaciones cardíacas. (38)

En contraparte el resto de los estudios no encontraron diferencia en la tasa de defectos congénitos o teratogenicidad entre los grupos expuestos a estatinas y los no esxpuestos, establecidos como defectos congénitos, aborto espontáneo, peso al nacer y parto prematuro. (20) Es importante mencionar que además de no encontrar mayor efecto teratogénico se observó que el grupo expuesto a estatinas eran mujeres con mayor edad, con más comorbilidades y con ello mayor riesgo de presentar PE y/o eclampsia, APGAR bajo y bajo peso al nacer; sin embargo a pesar de ello no hubo diferencia en la presentación de desenlaces del embarazo, aún con más comorbilidades; el tiempo promedio de exposición a estatinas fue de 3 meses

y las más utilizadas fueron atorvastatina y rosuvastatina. (37) Resultados que sugieren que el uso de estatinas de 2ª generación o a dosis de moderada potencia y con mayor duración del tratamiento en mujeres con más comorbilidades y mayor riesgo de PE se pueden beneficiar del tratamiento con estatinas. Si bien es importante mencionar que en pacientes sin HAS ni DM la exposición a estatinas se asoció a PPT en donde sin embargo la edad promedio de PPT fue de 37 sgd. (20) (37)

Por lo que se puede resumir que el uso de estatinas a dosis adecuadas debe reservarse para pacientes con comorbilidades con alto riesgo de desarrollar complicaciones durante el embarazo como puede ser PE y puede ser seguro iniciar tratamiento en el segundo trimestre una vez que haya concluido el periodo de embriogénesis.

Finalmente mencionar que solo un estudio evaluó la diferencia entre las estatinas hidrofílicas y lipofílicas en donde mediante un análisis multivariable mostró que ambos tipos estaban asociados con PTT en mujeres sin HAS ni DM y no encontró diferencia en la asociación de malformaciones congénitas entre estatinas hidrofílicas y lipofílicas lo que abre la posibilidad de nuevos estudios utilizando estatinas diferentes de pravastatina como puede ser atorvastatina y rosuvastatina. (37)

CONCLUSIONES:

Los resultados presentados en esta búsqueda indican que el uso de estatinas de segunda y tercera generación durante el embarazo, particularmente en mujeres con alto riesgo cardiovascular y por ende riesgo de presentar embarazo de alto riesgo no está del todo definido. Existen pocos ensayos clínicos controlados aleatorios con solidez metodológica que sustenten o descarten su uso, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos para aumentar la evidencia y el grado de recomendación.

Parte de la limitación de los estudios encontrados en esta revisión sistemática se debe a la presencia de un muestreo sesgado, lo que ocasiona que las medidas o comparación de resultados parezcan más fuertes de lo que son. Por ejemplo, que exista cierta preferencia de edad en una muestra de estas mujeres embarazadas, comorbilidades, etc. Por ende, es importante establecer criterios de inclusión y exclusión que exijan una mayor homogeneidad en las muestras de estudio.

Si bien, el uso de estatinas en tejidos humanos in vitro y en modelos animales han mostrado beneficio, la anterior categorización de la FDA como fármacos categoría X ha limitado la realización de estudios en humanos. Esta revisión al igual que algunos investigadores señalan que son más los beneficios que riesgos al utilizar este medicamento en mujeres embarazadas con indicaciones precisas. Haciendo énfasis en las estatinas de segunda y tercera generación las cuales son las ampliamente aceptadas para disminuir riesgo cardiovascular, secundario a su mayor potencia y por ende mayor efecto antiangiogénico.

Por lo que es necesario realizar ensayos clínicos controlados para establecer las indicaciones, las dosis óptimas de estatinas, así como la duración del tratamiento y el inicio de este, para reducir los posibles riesgos.

Adicionalmente, en cuanto a sugerencias para futuros estudios se recomendaría realizarlos en nuestra localidad en primer lugar dado que las estatinas son fármacos

al alcance de nuestras pacientes, además como ya se mencionó en esta revisión no se han asociado con un aumento de malformaciones y parecen ser seguras después del primer trimestre del embarazo. Y es necesario disminuir el impacto del riesgo cardiovascular que como ya se mencionó aumenta con el embarazo y persiste después de este, disminuyendo considerablemente la calidad de vida de nuestras pacientes.

El autor de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés.

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, Elefant E, Chavatte-Palmer P, Tsatsaris V. Statins and Pregnancy: Between Supposed Risks and Theoretical Benefits. *Drugs*. abril de 2012;72(6):773–88.
2. Cooke C-LM, Davidge ST. Advanced maternal age and the impact on maternal and offspring cardiovascular health. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. el 1 de agosto de 2019;317(2):H387–94.
3. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2019;73(4):457–76.
4. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth*. mayo de 2016;16:117–117.
5. Thobani A, Hassen L, Mehta LS, Agarwala A. Management of Hypercholesterolemia in Pregnant Women with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. octubre de 2021;23(10):58.
6. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic Risk of Statins in Pregnancy. *Ann Pharmacother*. octubre de 2012;46(10):1419–24.
7. Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. *Clín Investig Arter Ed Impr*. febrero de 2021;33(1):41–52.
8. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. el 17 de marzo de 2015;350(mar17 10):h1035–h1035.
9. Girardi G. Can statins prevent pregnancy complications? *J Reprod Immunol*. marzo de 2014;101–102:161–7.

10. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* febrero de 2020;22(2):17.
11. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2016;214(6):720.e1-720.e17.
12. Bauer AJ, Banek CT, Needham K, Gillham H, Capoccia S, Regal JF, et al. Pravastatin attenuates hypertension, oxidative stress, and angiogenic imbalance in rat model of placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.* marzo de 2013;61(5):1103–10.
13. Cleary KL, Roney K, Costantine M. Challenges of studying drugs in pregnancy for off-label indications: Pravastatin for preeclampsia prevention. *Semin Perinatol.* diciembre de 2014;38(8):523–7.
14. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, Baraldès-Farré A, Llurba E, Alijotas-Reig J. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* enero de 2018;73(1):40–55.
15. Gajzlerska-Majewska W, Bomba-Opon DA, Wielgos M. Is pravastatin a milestone in the prevention and treatment of preeclampsia? *J Perinat Med.* marzo de 2018;46(8):825–31.
16. Garrett N, Pombo J, Umpierrez M, Clark JE, Simmons M, Girardi G. Pravastatin therapy during preeclampsia prevents long-term adverse health effects in mice. *JCI Insight* [Internet]. abril de 2018;3(8). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-02905-w>
17. Kozlowski S, Lipa M, Lipa J, Bomba-Opon D. An experimental administration of pravastatin in patient with previous, multiple pregnancy losses. *Ginekol Pol.* septiembre de 2017;88(8):460–1.
18. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JAM, Wiegman A, Wijburg

FA, Kastelein JJP, et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* marzo de 2012;10(3):363–78.

19. Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Pravastatin for preeclampsia: From animal to human. *J Obstet Gynaecol Res.* junio de 2020;46(8):1255–62.

20. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Authors' response to: Statins in pregnancy: safety and perspectives of therapeutic applications. *BJOG.* septiembre de 2013;120(11):1440–1440.

21. Caniggia I, Post M, Ermini L. Statins, Mevalonate Pathway and its Intermediate Products in Placental Development and Preeclampsia. *Curr Mol Pharmacol.* el 1 de marzo de 2017;10(2):152–60.

22. Maierean SM, Mikhailidis DP, Toth PP, Grzesiak M, Mazidi M, Maciejewski M, et al. The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. *Expert Opin Investig Drugs.* el 4 de mayo de 2018;27(5):427–35.

23. Morton S, Thangaratnam S. Statins in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* diciembre de 2013;25(6):433–40.

24. Swartz RH, Ladhani NNN, Foley N, Nerenberg K, Bal S, Barrett J, et al. Canadian stroke best practice consensus statement: Secondary stroke prevention during pregnancy. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* junio de 2018;13(4):406–19.

25. Nerenberg KA, Cooke C-L, Smith GN, Davidge ST. Optimising Women's Cardiovascular Health After Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Translational Approach to Cardiovascular Disease Prevention. *Can J Cardiol.* diciembre de 2021;37(12):2056–66.

26. Pang J, Chan DC, Watts GF. The Knowns and Unknowns of Contemporary Statin Therapy for Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* el 1 de

septiembre de 2020;22(11):64.

27. Ramma W, Ahmed A. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* marzo de 2014;101–102:153–60.

28. Vlachadis N, Tsamadias V, Economou E. Statins in pregnancy: safety and perspectives of therapeutic applications. *BJOG.* septiembre de 2013;120(11):1439–40.

29. Liberis A, Petousis S, Tsikouras P. Lipid Disorders in Pregnancy. *Curr Pharm Des.* octubre de 2021;27(36):3804–7.

30. Cain MA, Ellis J, Vengrove MA, Wilcox B, Yankowitz J, Smulian JC. Gallstone and Severe Hypertriglyceride-Induced Pancreatitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* septiembre de 2015;70(9):577–83.

31. Ahmed A, Williams D, Cheed V, Middleton L, Ahmad S, Wang K, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* marzo de 2020;127(4):478–88.

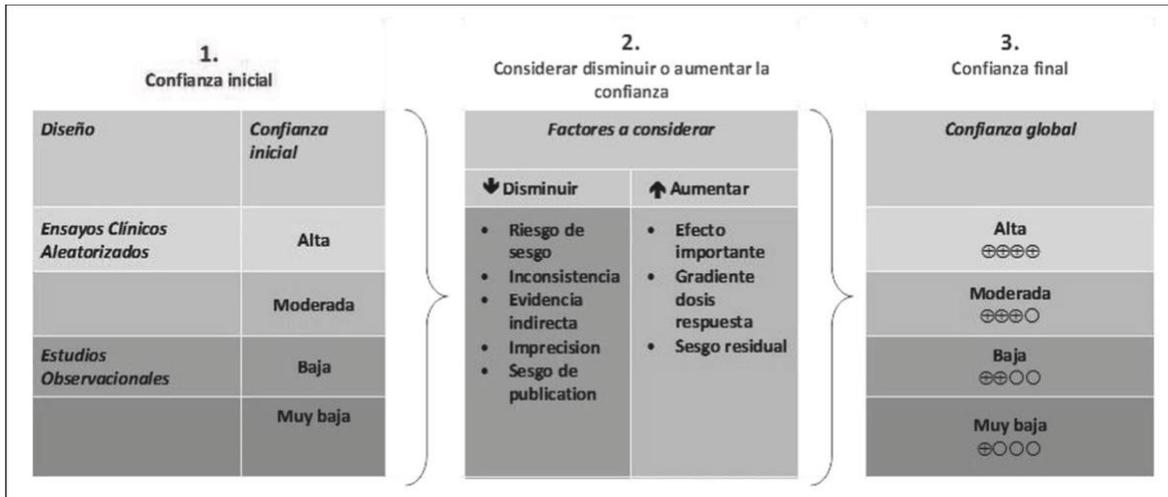
32. Klevmoen M, Bogsrud MP, Retterstøl K, Svilaas T, Vesterbekkmo EK, Hovland A, et al. Loss of statin treatment years during pregnancy and breastfeeding periods in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* septiembre de 2021;335:8–15.

33. Botha TC, Pilcher GJ, Wolmarans K, Blom DJ, Raal FJ. Statins and other lipid-lowering therapy and pregnancy outcomes in homozygous familial hypercholesterolaemia: A retrospective review of 39 pregnancies. *Atherosclerosis.* octubre de 2018;277:502–7.

34. Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R, et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* diciembre de 2021;225(6):666.e1-666.e15.

35. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation*. el 31 de agosto de 2021;144(9):670–9.
36. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rouso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*. julio de 2016;126(8):2933–40.
37. Chang J-C, Chen Y-J, Chen I-C, Lin W-S, Chen Y-M, Lin C-H. Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. el 1 de diciembre de 2021;4(12):e2141321.
38. Lee M-S, Hekimian A, Doctorian T, Duan L. Statin exposure during first trimester of pregnancy is associated with fetal ventricular septal defect. *Int J Cardiol*. julio de 2018;269:111–3.
39. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. marzo de 2015;350:h1035–h1035.
40. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. junio de 2016;214(6):720.e1-720.e17.
41. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG*. 2013;120(4):463–71.

Anexo 1. Escala GRADE



Anexo 2. Escala OPMER

GUIA METODOLOGICA PARA ANALISIS DE LA LITERATURA MEDICA (OPMER)

Calificar cada determinante con presente (1) o ausente (0) y en el caso de los determinantes principales (en negritas) calificar con un punto adicional en caso de cumplirse en su totalidad

OBJETIVO (Total máximo 4 puntos)

Determinante	Significado	Puntaje
Patología/Pacientes/fenómeno a estudiar	¿El objetivo describe adecuadamente a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio?	
La variable de salida y su medición	¿Se describe adecuadamente la variable de resultado y como será medida?	
La acción del objetivo	¿El verbo del objetivo nos permite distinguir el tipo de diseño metodológico?	

POBLACION (Total máximo 4 puntos)

Determinante	Significado	Puntaje
Obtención de la población a estudiar	¿Hay una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?	
Criterios de selección	¿Se describen adecuadamente los criterios de inclusión, no inclusión y en su caso eliminación de la muestra?	
Cálculo del tamaño muestral	¿En caso de ser necesario, se describen adecuadamente los parámetros y la formula para calcular el numero de pacientes o repeticiones requeridas?	

METODOLOGIA (Total máximo 4 puntos)

Determinante	Significado	Puntaje
Variables y su escala de medición	¿Se describen adecuadamente las variables y la manera de medirlas?	
Calidad de la medición de las variables.	¿Se describe adecuadamente las evaluaciones de repetibilidad inter e intra observador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclase y limites de Bland y Altman) ?	
Control de sesgo	¿Se describen adecuadamente los métodos de aleatorización, métodos de regresión o ajuste de variables utilizados?	

ESTADISTICA (Total máximo 4 puntos)

Determinante	Significado	Puntaje
Normalidad de los datos.	¿Se describe adecuadamente el análisis de normalidad en su caso o uso de análisis no paramétrico?	
Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo	¿ Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas ?	
Planteamiento de modelos para el control de confusores	En caso de requerirse control de confusores, ¿Se describen adecuadamente los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las variables?	

RESULTADOS (Total máximo 4 puntos)

Determinante	Significado	Puntaje
Estimador y medición de la precisión	¿ Se describe adecuadamente la diferencia entre los grupos en comparación y se agregaron intervalos de confianza de ésta?	
Representación grafica adecuada de los resultados	¿Las gráficas y cuadros incluidas permiten interpretar fácilmente las características y diferencias encontradas. Incluyen límites de confianza?	
Resultados concuerdan con el objetivo	¿La descripción de los resultados resuelven en forma coherente las preguntas y objetivos planteados en el estudio?	

TOTAL