
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estatinas y embarazo

Dr. Carlos Millán Valdés

Revisado por Prof. Dr. José Lattus Olmos, Prof. Asociado de Ginecología y Obstetricia
Director del Departamento de Ginecología y Obstetricia Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Medicina

RESUMEN

La dislipidemia es una enfermedad que según la encuesta nacional de salud 2009-2010 MINSAL, afecta al 33% de las mujeres entre los 25 y 44 años y a 38% de las mujeres en general, aumenta con la edad y se relaciona directamente con el exceso de peso, el sedentarismo. En Chile el embarazo en mayores de 35 años ha aumentado progresivamente, así en 1990 10% de los embarazos ocurría a esa edad, el 14% en 1999, el 16% en 2006 y 17% en 2013. Por tal motivo es esperable que la prevalencia de esta patología aumente, y a edades más precoces, por lo que aumenta además, la probabilidad de que embarazadas tengan esta alteración. El tratamiento inicial de la dislipidemia es el cambio en el estilo de vida, bajar de peso, ejercicios aeróbicos y cambios en la dieta. Pero cuando esta indicación no tiene efecto, debe iniciarse tratamiento farmacológico. Sumado todo esto a que aproximadamente el 50% de los embarazos no son planificados, implica que existen posibilidades de encontrar mujeres usando estatinas al momento de la concepción. Por este motivo se realiza un análisis respecto a la forma de acción, fármacos disponibles, cambios fisiológicos y perfil de seguridad de las estatinas en el embarazo. Además las estatinas tienen otras indicaciones en accidente cerebro vascular, infartos agudos al miocardio, generalmente secundarios a sus llamados efectos pleiotrópicos, que principalmente se relacionan con restauración de la función endotelial, reducción del estrés oxidativo y además podrían disminuir los niveles de soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) y soluble endoglin (sENG)7, lo cual podría tener efectos en la prevención e incluso tratamiento de la preeclampsia.

Palabras clave: Embarazo, estatinas, acción farmacológica, preeclampsia.

SUMMARY

Dyslipidemia is a disease that according to the national health survey 2009-2010 MINSAL, affects 33% of women between 25 and 44 years and 38% of women in general, increases with age and is directly related to Excess weight, sedentary lifestyle. In Chile, pregnancy in the over 35 years has progressively increased, as in 1990, 10% of pregnancies occur at that age, 14% in 1999, 16% in

Médico en Formación Obstetricia y Ginecología, Hospital Santiago Oriente, Dr Luis Tisné Brousse. Universidad de Chile.

Correspondencia: doctorjoselattus@gmail.com

Recibido el 6 de marzo, 2017. Aceptado el 20 de abril, 2017.

2006 and 17% in 2013. For this reason it is expected that the prevalence of this pathology increases, and at earlier ages, so it also increases the likelihood that pregnant women have this disorder. The initial treatment of dyslipidemia is lifestyle change, weight loss, aerobic exercise, and changes in diet. But when this indication has no effect, you should start pharmacological treatment. Added to all that 50% of pregnancies are not planned, implies that there are possibilities of finding women using statins at the time of conception. For this reason an analysis is made on the form of action, available drugs, physiological changes and safety profile of statins in pregnancy. In addition, statins have other indications in stroke, acute myocardial infarctions, generally secondary to its so-called pleiotropic effects, which mainly relate to restoration of endothelial function, reduction of oxidative stress and lower levels of soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) 7, which could have effects in the prevention and treatment of preeclampsia.

Key words: Pregnancy, statins, pharmacological action, pre-eclampsia.

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia es una enfermedad que según la encuesta nacional de salud 2009-2010 MINSAL, afecta al 33% de las mujeres entre los 25 y 44 años y a 38% de las mujeres en general¹. Esta patología aumenta con la edad y se relaciona directamente con el exceso de peso y el sedentarismo.

En Chile el embarazo en mayores de 35 años ha aumentado progresivamente, así en 1990 el 10% de los embarazos ocurría a esa edad, el 14% en 1999, el 16% en 2006 y 17% en 2013^{2,3}.

Por tales motivos es esperable que la prevalencia de esta patología siga aumentando, y cada vez a edades más precoces, por lo cual aumenta la probabilidad de que embarazadas tengan esta alteración.

El tratamiento inicial de la dislipidemia es el cambio en el estilo de vida, bajar de peso, ejercicios aeróbicos y cambios en la dieta⁴. Pero cuando esta indicación no tiene efecto, debe iniciarse tratamiento farmacológico, generalmente con algún fármaco de la familia de las estatinas⁴.

Sumado todo esto a que aproximadamente el 50% de los embarazos no son planificados⁵, implica que existen posibilidades de encontrar a una mujer usando estatinas al momento de la concepción.

Por este motivo se realiza un análisis respecto a la forma de acción, fármacos disponibles, cambios fisiológicos y perfil de seguridad de las estatinas en el embarazo.

Además las estatinas tienen otras indicaciones en accidente cerebro vascular, infartos agudos al miocardio, generalmente secundarios a sus llamados efectos pleiotrópicos⁶.

Estos efectos pleiotrópicos principalmente se relacionan con restauración de la función endotelial, reducción del estrés oxidativo y además podrían disminuir los niveles de *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) y *soluble endoglin* (sENG)⁷, lo cual podría

tener efectos en la prevención e incluso tratamiento de la preeclampsia.

El conocimiento actual y los avances respecto a esta afirmación, serán revisados en esta monografía.

ESTATINAS

Las estatinas disponibles incluyen a: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. Todos son agentes inhibidores competitivos de HMG CoA reductasa, el paso límite en la biosíntesis del colesterol. Ocupan una porción del sitio de unión de la HMG CoA, bloqueando el acceso al sustrato al sitio activo de la enzima⁸ (Figura 1).

La inhibición de la HMG CoA reductasa, reduce los niveles de colesterol intracelular, lo cual activa una proteasa que a su vez activa un esteroide regulador de proteína (SREBP's) desde el retículo endoplásmico. Este SREBP's se trasloca al núcleo donde aumenta la expresión del gen del receptor de LDL. Este aumento del receptor, aumenta la fagocitosis de LDL, y por consecuencia disminuye los niveles de LDL en plasma. Además la inhibición de la HMG CoA reductasa, también reduce los niveles de los isoprenoides, que son intermediarios en la biosíntesis del colesterol⁹.

La potencia del efecto depende principalmente de cada estatina. La atorvastatina (la más usada en Chile) tiene un rango de reducción del LDL de 38% a 54%, y la pravastatina (que tiene posibles efectos en preeclampsia) tiene una reducción del 19% al 40% del LDL¹⁰.

EFFECTOS ADVERSOS

Las estatinas son los medicamentos para controlar los lípidos, y son los que menos efectos adversos tienen. Destacan el posible daño hepático y la miopatía. En general las estatinas lipofílicas (simvastatina, lovastatina,

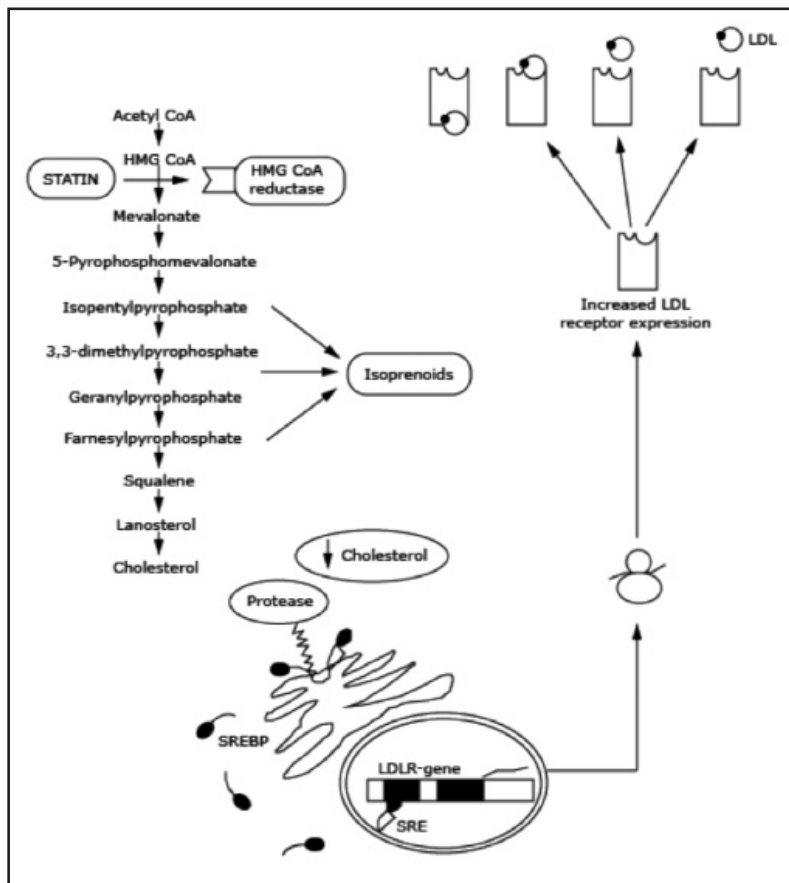


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas.

atorvastatina) tienen mayor riesgo de efectos adversos que las hidrofílicas (pravastatina y rosuvastatina)¹¹.

La disfunción hepática ocurre en el 0,5% a 3% de los pacientes, y se manifiesta por persistencia de transaminasas elevadas. En general ocurre los primeros 3 meses de la terapia y es dosis dependiente¹².

Un metaanálisis de 35 trabajos randomizados, demostró un riesgo de elevación de transaminasas con estatinas versus placebo de 4,2 casos por 1.000 pacientes¹³.

La recomendación FDA y de otras instituciones, es que no se necesita realizar control de función hepática en pacientes recibiendo estatinas¹⁰.

También existe el riesgo de miopatía, el cual estaría relacionado con los efectos de las estatinas en la coenzima Q10, la cual tiene un importante rol en la producción de energía muscular. Existen reportes como el metaanálisis publicado en *American Heart Journal* 2014 por Ganga HV, que no demostró diferencias significativas entre las estatinas y el placebo para mialgias, elevación de CK o rabdomiolisis¹⁴. De todas formas, es comúnmente aceptado por la práctica clínica que los efectos secundarios musculares son relativamente comunes¹⁵.

Otros estudios han encontrado diferencias en los efectos adversos musculares relacionados con la dosis. Así dosis de atorvastatina de 80 mg/día tendrían mayor incidencia de mialgias¹⁶.

Existe además el riesgo de necrosis muscular, que se define como la elevación de CK 10 veces sobre el valor normal, asociado a dolor muscular. Esto ocurre en menos del 0,5% de los pacientes, y en general se asocia a pacientes que tienen otros factores de riesgo, que son el uso asociado a otros fármacos como ciclosporina o gemfibrozilo¹⁷.

También existen reportes respecto a disfunción renal. Según algunos autores, las estatinas causan proteinuria a través de la inhibición de la reabsorción tubular de pequeñas proteínas¹⁸. En general esta proteinuria es leve, y de curso benigno¹⁹.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO EN RELACIÓN AL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS Y EL PERFIL LIPÍDICO

El embarazo es una condición fisiológica en donde se debe realizar una adaptación metabólica para suplir los

requerimientos del feto en desarrollo. Esto produce un aumento de los lípidos circulantes, que permiten un adecuado mantenimiento del metabolismo basal materno, y además permite una mayor disposición para el feto, quien necesita fuentes lipídicas importantes²⁰.

Al inicio del embarazo es una fase anabólica, donde aumenta la producción hepática de triglicéridos, por lo que aumentan los depósitos grasos maternos, en cambio, en el último trimestre existe una etapa catabólica, donde se aumenta la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos, debido al estímulo de la lipasa sensible a hormonas placentarias²¹.

Todos estos cambios fisiológicos en el metabolismo de los lípidos, produce cambios a nivel del perfil lipídico, los cuales además se ven influenciados por la edad gestacional de la embarazada. Esto ha llevado a diferentes autores a realizar estudios para establecer curvas de normalidad en el embarazo del perfil lipídico, ya que no coinciden con los valores de las pacientes no embarazadas.

En el año 2010 en la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, Ywaskewycz, presenta su trabajo realizado en Buenos Aires²⁰. En el cual plantea una elevación progresiva de todos los valores del perfil lipídico. Así el P95 para colesterol total es 230 mg/dl en el primer trimestre, 290,1 mg/dl en el segundo y 321 mg/dl en el tercer trimestre. Los triglicéridos también aumentan desde 158 mg/dl en el primer trimestre, 257 mg/dl en el segundo y 371 mg/dl en el tercero. El colesterol LDL tiene un P95 de 134 mg/dl en el primer trimestre, 191 mg/dl en el segundo y 230 mg/dl en el tercero. Por último el colesterol HDL tiene un P5 de 38 mg/dl en el primer trimestre, 42 mg/dl en el segundo y 40 mg/dl en el tercer trimestre²⁰.

Estudios en Chile, como el publicado en el año 2014 en la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología a cargo de Pablo Olmos²², un estudio multicéntrico llevado a cabo en 5 hospitales y tres regiones del país, llegaron a los siguientes resultados: a la semana 11, el P90 del colesterol total en 240 mg/dl, a la semana 24 en 292,95 mg/dl, y a la semana 35 en 269,38 mg/dl. Llegando a un máximo de 343,42 en la semana 33.

Respecto al colesterol LDL, a la semana 11 el P90 está en 143,07 mg/dl, a las 24 semanas en 182,38 mg/dl y a las 35 semanas en 155,28 mg/dl, con un peak de 206,59 mg/dl en la semana 27. En relación a los triglicéridos, a la semana 11, el P90 es 240,81 mg/dl, en la semana 24 es 282,56 mg/dl, y a la semana 35, es de 401,29 mg/dl. El peak se produce a la semana 38 con 403,05 mg/dl.

Finalmente respecto al colesterol HDL, en la semana 11, el percentil 10 se encuentra en 45,92 mg/dl, en la semana 24 en 53,52 mg/dl y en la semana 35, en 64,28 mg/dl²².

Esto refleja diferencias de resultados entre ambos trabajos. Ya que el trabajo argentino plantea curvas de aumento progresivo en el embarazo de todos los valores del perfil lipídico.

En cambio el trabajo chileno plantea curva de ascenso progresivo para los triglicéridos y el colesterol HDL. En cambio, para el colesterol total y el colesterol LDL, plantea curvas con distribución bimodal, con un *peak* en el segundo trimestre del embarazo.

Estas mediciones en la actualidad no tienen relevancia clara respecto a su utilidad, pero es importante conocer el patrón de normalidad de este examen, ya que podría tener implicancias futuras, especialmente en el posible efecto que tendrían los triglicéridos sobre la macrosomía fetal²³.

SEGURIDAD Y USO DE ESTATINAS EN EL EMBARAZO

Respecto al uso de estatinas en el embarazo, como se dijo anteriormente, la mayoría de las embarazadas que lo ha usado, ha sido una exposición casual al principio de la gestación.

La *Foods and Drug Administration* (FDA) de USA, tiene clasificadas las estatinas como categoría X, es decir, no está permitido su uso durante el embarazo²⁴.

La *European Medicines Agency*, una agencia de la Unión Europea, también tiene contraindicado el uso de estatinas en el embarazo²⁵.

Estas clasificaciones fueron justificadas principalmente debido a la falta de estudios que demostraran la inocuidad de estos fármacos en el feto²⁶.

Los estudios disponibles en animales han entregado resultados controvertidos. Estudios en ratas y ratones no lograron demostrar efectos teratogénicos con el uso de simvastatina²⁷, aunque hubo malformaciones esqueléticas con otras estatinas (lovastatina, fluvastatina)²⁸. Además existían cuestionamientos teóricos debido a la posible falta de colesterol para el desarrollo gonadal, pero esto no ha sido posible demostrarlo en estudios animales²⁸.

La atorvastatina ha demostrado provocar toxicidad, pero solo en dosis altas, en las cuales también se produce toxicidad materna. En ratones y conejos (300 mg y 100 mg/día respectivamente), se produjo toxicidad, pero no hubo malformaciones. Las evidencias de malformaciones esqueléticas se encontraron con el metabolito activo mevinnolol, a dosis de 800 mg/kg/día²⁹.

También se ha planteado que las estatinas podrían afectar la síntesis de la membrana celular, la proliferación y el crecimiento celular, lo cual es crucial para el normal desarrollo de la placenta y el embrión. Un estudio sugirió que la simvastatina podría afectar la placentación, llevando a fallas en la implantación y efectos deletéreos en el

crecimiento placentario, lo cual podría explicar la mayor tasa de abortos en animales expuestos a estatinas durante el primer trimestre³⁰.

Respecto a los estudios en humanos, son principalmente basados en exposición inadvertida a las estatinas. Una revisión publicada por Edison RJ en 2004 en el *New England Journal of Medicine*²⁸, identificó 178 reportes espontáneos de uso de estatinas durante el embarazo, abarcando los años 1987 a 2001, con 51 casos de exposición en el primer trimestre. En esta revisión hubo 20 malformaciones, incluyendo 4 malformaciones severas del sistema nervioso central, y 5 casos de ausencia de alguna extremidad²⁸.

De todas formas, los resultados obtenidos de los estudios con casos de reportes espontáneos han sido cuestionados, debido a que los embarazos con resultados de malformaciones son con mayor frecuencia reportados, que los embarazos que llegan a un recién nacido sano³¹.

Otra revisión obtenida de la red de vigilancia farmacológica de la empresa Merck, identificó 477 casos de exposición a estatinas durante el embarazo, 225 de los cuales se tuvo información respecto al resultado del embarazo. 154 fueron recién nacidos sanos, 49 fueron abortos electivos, 18 fueron abortos espontáneos, 6 malformaciones y 4 muertes fetales. Las malformaciones fueron una trisomía 18, una hipospadia, una atresia duodenal, una traslocación cromosomal, un labio leporino y una malformación de la piel. El porcentaje de malformaciones congénitas fue de 3,8%, lo cual es similar al 3% esperable para la población general. Además no se identificó algún patrón en las malformaciones. Por lo cual este reporte no encontró riesgo asociado a malformaciones en el uso de estatinas durante el embarazo³².

Un estudio epidemiológico llevado a cabo en Canadá, tampoco encontró evidencia que demostrara la teratogenicidad de las estatinas³³. Otro estudio liderado por Taguchi, y publicado en 2006, no observó diferencias en las malformaciones entre embarazos expuestos a estatinas en el primer trimestre y los que no³⁴.

Finalmente el mayor estudio, fue un metaanálisis publicado en 2013, que incluyó 89.209 embarazos, de los cuales 618 tuvieron exposición a estatinas durante el primer trimestre. Los resultados demostraron que no existía mayor riesgo de malformaciones RR 1,15 CI 95% (0,75-1,76)³⁵.

Este mismo trabajo identificó un aumento en el riesgo de aborto espontáneo (RR 1,35 CI 95% 1,04-1,75), lo cual se podría atribuir a otras comorbilidades de las pacientes, especialmente diabetes, y a que generalmente son pacientes de más edad las que están utilizando estatinas al iniciar el embarazo³⁵.

La conclusión general de este trabajo, el con mayor

data, fue que la clasificación X de la FDA, debiera ser revisada. Debido a que no existe evidencia que demuestre el daño de las estatinas, y los nuevos posibles usos, harían el beneficio del uso, mayor que el riesgo³⁵.

El otro estudio con un gran número de pacientes, es el publicado el año 2015 en el *British Medical Journal*, liderado por Brian Bateman. En el cual se evaluó una cohorte de 886.996 embarazos en Estados Unidos entre el año 2000 y el 2007. Hubo 1.152 exposiciones a estatinas durante el primer trimestre. El riesgo de malformaciones fue de 6,34%, versus el 3,55% en las embarazadas sin estatinas, lo que da un RR de 1,79 con IC 95% 1,43-2,23. Pero una vez que se extraen las pacientes con diabetes, el riesgo desaparece, quedaron con un RR de 1,07 IC 95% 0,85-1,37. Por lo cual este estudio también no logró demostrar la asociación de uso de estatinas con malformaciones durante el embarazo³⁶.

Toda esta evidencia acumulada en los últimos años, plantea la posibilidad de no dejar en categoría X a las estatinas, especialmente si se comprueban sus efectos benéficos en algunas patologías de la gestación, tales como la preeclampsia.

Por ahora, la recomendación actual, sigue siendo no utilizar estatinas durante el embarazo para la dislipidemia. Y si la paciente lo usa habitualmente, debe suspenderlo durante la consulta preconcepcional o en la primera consulta médica durante el embarazo.

El uso de estatinas para la preeclampsia y otras patologías obstétricas, sigue reservado para estudios controlados.

OTROS POSIBLES USOS DE LAS ESTATINAS DURANTE EL EMBARAZO

La primera publicación encontrada en la literatura respecto a los posibles efectos benéficos de las estatinas durante el embarazo, se remonta al año 2008, donde Patricia Redecha publica en *Thrombosis and Hemostasis*, un estudio donde demuestran que la pravastatina previene el aborto en los ratones. La propuesta es que el aborto recurrente estaría ligado a un factor tisular, esencial en activar otras moléculas como el sFlt-1, que activarían cascadas de coagulación que llevan a daño endotelial en la placenta. Demostraron que la pravastatina produce un *down regulation* en el factor tisular y posteriormente en el sFlt-1, lo cual mejora el flujo placentario, previene el estrés oxidativo placentario, y disminuye los abortos y también las restricciones de crecimiento intrauterino en ratones³⁷.

Posteriormente el mismo año, Guillermina Girardi, en el *Journal of Reproductive Immunology*, presenta una revisión similar en la cual demuestra que la simvastatina y la pravastatina, reducen el riesgo de aborto en ratones

con síndrome antifosfolípido. La explicación molecular es la misma, un *down regulation* de la expresión del factor tisular, lo cual permite un adecuado desarrollo de la placentación³⁸.

En el año 2010 aparecen las primeras publicaciones, que siguen siendo estudios en animales, pero con las primeras menciones a los efectos en la preeclampsia. Así Constantine MM, en el *Obstetric Gynecology* de julio 2010, presentó su estudio en que utiliza pravastatina para mejorar la reactividad vascular en ratones a los cuales se les había inducido preeclampsia a través de la molécula soluble *fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1). Para este estudio tuvo ratones en los cuales inducía preeclampsia con la sFlt-1, y luego los separaba en un grupo control en el cual no utilizaba preeclampsia y otro grupo donde sí lo utilizaba. Posteriormente analizaba la reactividad de la carótida de los ratones a la fenilefrina, la cual disminuía de forma estadísticamente significativa en los ratones que habían recibido pravastatina. Con lo cual concluyó que las estatinas deberían ser evaluadas como método preventivo de las reacciones endoteliales que ocurren en la preeclampsia³⁹.

Durante el mismo año 2010, Keiichi Kumasawa, publica un trabajo donde en ratones con preeclampsia, los cuales recibieron estatinas, y demostró un aumento en los niveles del factor de crecimiento placentario (PGF), lo cual disminuía los valores de presión arterial y de proteinuria de los ratones. Concluyó que su modelo animal, podría ser traspasado a nivel humano, lo cual hacía de las estatinas un candidato como posible terapia de la preeclampsia⁴⁰.

El año 2012 Ebelechukwu publicó un trabajo en *Human Reproduction*, donde contradujo la información previamente informada. Intentó demostrar el efecto de la pravastatina en la modulación que produce en el trofoblasto el anticuerpo antifosfolípido. Fue un estudio *in vitro*, por primera vez con células humanas. La conclusión fue que en las líneas celulares donde se utilizó pravastatina, la secreción de IL-8 (dependiente del anticuerpo antifosfolípido) aumentó, y no tuvo efecto en factor de crecimiento placentario y otras moléculas relacionadas con el desarrollo del endotelio. La conclusión fue que en este estudio *in vitro*, no había evidencia de algún efecto positivo de las estatinas, pero de todas formas se reconocía la limitación que significa un estudio *in vitro*⁴¹.

En el año 2013 Maged Costantina, publica una revisión de la información disponible hasta el momento, respecto a la pravastatina para la prevención de la preeclampsia en pacientes de alto riesgo. Explica principalmente que existen múltiples trabajos que demuestran los efectos de pravastatina a nivel fisiopatológico de la preeclampsia, en experimentos desarrollados principalmente en ratones, pero que tendrían una plausibilidad biológica de ser extrapolados a los humanos, especialmente para

una patología como la preeclampsia, la cual no tiene prevención y tratamiento adecuados⁴².

Revisa además los principales estudios y revisiones que han demostrado que no es adecuada la clasificación de X para las estatinas en el embarazo, por lo cual plantea la necesidad de realizar estudios que prueben la farmacocinética de las estatinas en el embarazo y posteriormente desarrollar trabajos donde se pueda probar su efecto⁴².

Posteriormente el mismo año 2013, se presentó el estudio donde se analizó la transfusión placentaria y la distribución de pravastatina. Los resultados obtenidos demostraron que el 14 +-5% queda en el tejido materno, el 68+-5% queda circulando en la sangre materna y el 18+-4% queda en el feto. Lo cual demostró que la administración materna de pravastatina tiene farmacocinética y perfusión fetal adecuada, lo cual podría permitir efectos fetales o placentarios de la pravastatina⁴³.

El primer caso reportado de tratamiento en embarazo con pravastatina, fue publicado el año 2014 en la revista *Hypertension*, por el autor Elfetheria Lefkou. Se trató de un caso aislado de una paciente de 30 años, que tenía el antecedente obstétrico de un embarazo previo complicado con una preeclampsia precoz a las 24 semanas, y un óbito fetal de 26 semanas. Además tuvo una trombosis venosa profunda a los 2 días de puerpera. El estudio inmunológico, confirmó el diagnóstico de síndrome antifosfolípido⁴⁴.

Diez meses después la paciente se embarazó utilizando enoxaparina y aspirina. Su presión arterial y proteinuria fueron normales en el primer trimestre. A la semana 13 el Doppler de arteria uterina demostró alteración y *notch* bilateral, lo que se repitió en la ecografía de la semana 21. Ya a las 23 semanas, se diagnosticó nuevamente preeclampsia precoz, lo que demostraba nula respuesta al tratamiento anticoagulante efectuado. Debido a ese motivo se decidió iniciar pravastatina, en dosis de 20 mg/día, manteniendo la enoxaparina y la aspirina⁴⁴.

A la semana 25 el *notch* y el IP de la arteria uterina derecha se resolvieron, aunque la arteria uterina izquierda permaneció alterada. La proteinuria decayó desde 360 mg/24 hr a las 23 semanas, a 220 mg/24 hr a la semana 30. La presión arterial se normalizó luego de 1 mes de tratamiento. La paciente fue monitorizada con ecografía y controles cada 2 semanas. Finalmente su parto fue inducido a las 38 semanas, obteniendo un recién nacido de 2.830 gr, por parto vaginal, sin complicaciones⁴⁴.

Así también fueron surgiendo cuestionamientos, como se planteó en el estudio publicado por Lawrence en 2014 en *Seminars in Perinatology*, principalmente debido a los riesgos que podría traer investigar con un fármaco catalogado como categoría X, y además para un uso *off label*, es decir, un uso distinto para lo que fue creado por los laboratorios. Ya que las estatinas fueron

creadas para el tratamiento de la dislipidemia, y no para la prevención o tratamiento de la preeclampsia⁴⁵.

Pero de todas formas el uso en proyectos clínicos se fue haciendo más común. Hubo un reporte de un caso de Tinnakorn Chaiworapongsa y Roberto Romero, publicado en marzo del año 2016 en el *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, en el cual utilizaron pravastatina para prevenir la muerte fetal recurrente en una paciente con una enfermedad de depósito masivo de fibrina en la zona perivitelositaria de la placenta⁴⁶.

Esta rara enfermedad produce complicaciones como restricción de crecimiento fetal severo o muerte fetal. No existe método para evaluar el riesgo, ni ningún tipo de prevención conocido. Solo existen estudios que sugieren un desbalance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos al principio del embarazo⁴⁶.

En este caso, la paciente tenía historia de 4 pérdidas consecutivas, en la cual la última se había comprobado esta patología. En este nuevo embarazo se detectaron niveles alterados de factores antiangiogénicos, sVEGFR-1 y endoglobulina soluble (sEng), todos valores que fueron normalizados con el uso de pravastatina. Finalmente el embarazo llegó a las 34 semanas, con biometría normal, y en seguimiento hasta los 2 años, sin problemas⁴⁶.

Finalmente el mayor estudio clínico publicado hasta ahora, lo realizó Eleftheria Lefkou, publicado en agosto 2016 en *The Journal of Clinical Investigation*. Se trató de un estudio en que se utiliza pravastatina en pacientes con síndrome antifosfolípido que fueron refractarias a la terapia antitrombótica habitual con heparina y aspirina⁴⁷.

Un grupo de 21 pacientes con síndrome antifosfolípido en tratamiento con heparina y aspirina y que a pesar de eso, desarrollaron preeclampsia precoz o restricción del crecimiento intrauterino severo. Diez pacientes (grupo control) siguieron con la terapia habitual y los controles y manejo que se recomiendan y utilizan actualmente. El resultado fue que todos los embarazos terminaron en partos prematuros, y solo 6 de 11 recién nacidos sobrevivieron. Y de los 6 que sobrevivieron, solo 3 resultaron con un desarrollo normal⁴⁷.

En cambio, las pacientes a las cuales se les agregó pravastatina 20 mg/día en el tratamiento, tuvieron mejoras en los exámenes de flujo placentario (Doppler arterias uterinas), normalización de la presión arterial, disminución de la proteinuria. Los efectos se vieron tan temprano como al 10º día de uso de pravastatina. Los

resultados fueron una mediana de 36 semanas al parto, y una mediana de peso de 2.390 gr, las cuales fueron todas diferencias estadísticamente significativas en comparación al grupo control⁴⁷. Estos resultados son muy promisorios.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, por la Universidad de Bigmingham, el cual ya terminó su período de obtención de resultados, pero aún no ha publicado resultados. El objetivo es usar pravastatina para prevención de preeclampsia y para mejorar los resultados perinatales de la preeclampsia precoz⁴⁸.

CONCLUSIONES

Las estatinas son fármacos de uso crónico y común, y será cada vez más probable encontrar mujeres usándolas en edad fértil, lo que aumenta el riesgo de exposición durante la concepción y las primeras semanas de embarazo.

Las agencias de seguridad farmacológicas de Estados Unidos y la Unión Europea, mantienen a las estatinas como contraindicadas durante el embarazo. De todas formas, han surgido múltiples estudios cuestionando esta clasificación, debido a que se basan en reportes de casos aislados, y en condiciones no adecuadas. Toda la evidencia actual indica que no habría riesgo de teratogénesis con las estatinas durante el embarazo.

En los últimos años han surgido nuevos posibles usos para las estatinas durante la gestación. Inicialmente estudios en animales, demostraron la repercusión positiva en casos principalmente de preeclampsia.

Actualmente ya existen reportes de casos con resultados muy positivos en pacientes con síndrome antifosfolípido y que desarrollan tempranamente preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino fetal severo.

Aún están pendientes los resultados de los trabajos multicéntricos, randomizados y doble ciego, los cuales ya fueron realizados, pero aún no han publicado los resultados.

A la espera de la posible nueva información venidera, la indicación oficial actual es que las estatinas deben suspenderse previo al embarazo, o en caso de no existir planificación, en la primera consulta médica.

Respecto a los usos para casos de preeclampsia, solo está aceptado para estudios, sin uso masivo actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta Nacional de Salud. ENS 2009-1010. MINSAL Chile.
2. VERÓNICA CHAMY P, FELIPE CARDEMIL M, PABLO BENTANCOUR M, MATÍAS RÍOS S, LUIS LEIGHTON V. Riesgo Obstétrico y Perinatal en Embarazadas Mayores de 35 años. *Rev Chil Obstet Ginecol* v74 n6 Santiago 2009.
3. Estadísticas Vitales Anuario 2013. Instituto Nacional de Estadísticas. Chile.
4. Normas Técnicas Dislipidemias. Programa Salud del Adulto. Minsal Chile. 2000.
5. KOREN G, PASTUSZAK A, ITO S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338(16): 1128-37.
6. SIGRID MENNICKENT C, MARISOL BRAVO D, CARLOS CALVO M, MARCIA AVELLO L. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Med Chile* 2008; 136: 775-82.
7. FIONA C BROWNFOOT, STEPHEN TONG, NATALIE J HANNAN, ROXANNE HASTIE, PING CANNON AND TU'UHEVAHA J KAITY'U-LINO. 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 and Childbirth* (2016) 16:117 DOI 10.1186/s12884-016-0902-3.
8. ISTVAN ES, DEISENHOFER J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292(5519): 1160.
9. NESS GC, ZHAO Z, LOPEZ D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic low-density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys* 1996; 325(2): 242.
10. ROBERT S ROSENSEN MD. Statins: Actions, side effects and administration. *UpToDate* Feb 03, 2016.
11. BRUCKERT E, HAYEM G, DEJAGER S, YAU C, BÉGAUD B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6): 403.
12. BJÖRNSSON E, JACOBSEN EI, KALAITZAKIS E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56(2): 374.
13. KASHANI A, PHILLIPS CO, FOODY JM, WANG Y, MANGALMURTI S, KO DT, KRUMHOLZ HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114(25): 2788.
14. GANGA HV, SLIM HB, THOMPSON PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168(1): 6-15.
15. ROBERT S ROSENSEN MD, STEVEN BAKER, MSC MD. Statin myopathy. *UpToDate* Mar 11, 2016.
16. PARKER BA, CAPIZZI JA, GRIMALDI AS, CLARKSON PM, COLE SM, KEADLE J, CHIPKIN S, PESCATELLO LS, SIMPSON K, WHITE CM, THOMPSON PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127(1): 96.
17. PIERCE LR, WYSOWSKI DK, GROSS TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264(1): 71.
18. SIDAWAY JE, DAVIDSON RG, McTAGGART F, ORTON TC, SCOTT RC, SMITH GJ, BRUNSKILL NJ. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coa reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9): 2258.
19. GRUNDY SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation* 2005; 111(23): 3016.
20. LAURA ROMINA YWASKEWYCZ BENÍTEZ, GRACIELA ALICIA BONNEAU, MARÍA SUSANA CASTILLO RASCÓN, DORIANI LORENA LÓPEZ, WILLIAMS RENE PEDROZO. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(4): 227-33.
21. OSORIO JH. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000; 51: 113-7.
22. PABLO OLMOS C, MANUEL ESCALONA O, SEBASTIÁN ILLANES L, JAVIER CARADEUX B, GABRIEL MARDONES, DANIELA OLIVARI U, LEONCIO FUENTES V, ANA AOCSTA B, ATTILIO RIGOTTI R, DOLORES BUSSO P PHD, JOSÉ SANTOS M PHD, JOSÉ POBLETE L, CLAUDIO VERA PG, CRISTIÁN BELMAR J, DENISSE GOLDENBERG A, BÁRBARA SAMITH C, IAN NIKLITSCHKE L, NICOLÁS MERTENS F. Perfil Lipídico en mujeres embarazadas sanas de tres regiones de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* vol 79 Santiago oct 2014. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000500008>.
23. OLMOS P, MARTELO G, REIMER V, RIGOTTI A, BUSSO D, BELMAR C, GONZÁLEZ R, GOLDENBERG D, SAMITH B, SANTOS JL, ESCALONA M, QUEZADA T, FAUNDEZ J, NIKLITSCHKE I. La hipótesis de Pedersen no es suficiente: otros nutrientes además de la glucosa explicarían macrosomía fetal en diabéticas gestacionales con sobrepeso y buen control glicémico. *Rev Med Chil* 2013; 141: 1441-8.
24. ALEKSEY KAZMIN MD, FACUNDO GARCÍA-BOURNISSEN MD, GIDEON KOREN, MD. Risks of Statin Use During Pregnancy: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(11): 906-8.
25. Lipitor Annex III. Summary of product characteristics, labelling and package leaflet. European Medicines Agency. Sept 2010.
26. MANSON JM, FREYSSINGES C, DUCROCQ MB, STEPHENSON WP. Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1996; 10(6): 439-46.
27. SHEPARD TH. National Institute of Child Health and Human Development. Catalog of teratogenic agents. 2001.
28. EDISON RJ, MUENKE M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1579-82.
29. MINSKER DH, MACDONALD JS, ROBERTSON RT, BOKELMAN DL. Mevalonate supplementation in pregnan

- rats suppresses the teratogenicity of mevinolinic acid, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase. *Teratology* 1983; 28(3): 449-56.
30. KENIS I, TARTAKOVER-MATALON S, CHEREPNIN N, DRUCKER L, FISHMAN A, POMERANZ M, ET AL. Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. *Hum Reprod* 2005; 20(10): 2866-72.
 31. BAR-OZ B, MORETTI ME, MAREELS G, VAN TITTELBOOM T, KOREN G. Reporting bias in retrospective ascertainment of drug-induced embryopathy. *Lancet* 1999; 354(9191): 1700-1.
 32. POLLACK PS, SHIELDS KE, BURNETT DM, OSBORNE MJ, CUNNINGHAM ML, STEPANAVAGE ME. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(11): 888-96.
 33. OFORI B, REY E, BERARD A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *B J Clin Pharmacol* 2007. May 15.
 34. TAGUCHI N, RUBIN E, HOSOKAWA A, MORETTI M, ITO S. In utero exposure to HMG-CoA reductase inhibitors; effects on fetal and neonatal outcome. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(2): PIII-51.
 35. JUDITH ZAREK MSc, GIDEON KOREN MD. The Fetal Safety of Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Motherisk Program, Division on Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, Toronto ON. June JOCG 2014.
 36. BRIAN T BATEMAN, SONIA HERNANDEZ-DIAZ, MICHAEL A FISCHER, ELLEN W SEELY, JEFFREY L ECKER, JESSICA M FRANKLIN, RISHI J DESAI, CORA ALLEN-COLEMAN, HELEN MOGUN, JERRY AVORN, KRISTA F HUYBRECHTS. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035 doi:10.1136/bmj.h1035.
 37. PATRICIA REDECHA, NICO VAN ROOIJEN, DONALD TORRY, GUILLERMINA GIRARDI. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood* 2009; 113(17): 4101-9.
 38. GUILLERMINA GIRARDI. Pravastatin prevents miscarriages in antiphospholipid antibody-treated mice. *Journal of Reproductive Immunology* 82 (2009) 126-31.
 39. CONSTATINA MM, TAMAYO E, LU F, BYTAUTIENE E, LONGO M, HANKINS GD, SAADE GR. Using pravastatin to improve the vascular reactivity in a mouse model of soluble fms-like tyrosine kinase-1-induced preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2010; 116(1): 114-20.
 40. KEIICHI KUMASAWA, MASAHITO IKAWA, HIROYASU KIDOYA, HIDETOSHI HASUWA, TOMOKO SAITO-FUJITA, YULA MORIOKA, NOBUYUKI TAKAKURA, TADASHI KIMURA, MASARU OKABE. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *PNAS* January 25, 2011, vol 108, no4, 1451-5.
 41. EBELECHUKWU A ODIARI, MELISSA J MULLA, ANNA K SEAKIANAKI, MICHAEL J PAIDAS, NANCY L STANWOOD, AILEEN GARIPEY, JAN J BROSENS, LARRY W CHAMLEY, VIKKI M ABRAHAMS. Pravastatin does not prevent antiphospholipid antibody-mediated changes in human first trimester trophoblast function. *Human Reproduction*, Vol 27, N°10 pp 2933-2940, 2012.
 42. MAGED M COSTANTINE MD, KIRSTEN CLEARY MD. Pravastatin for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women. *Obstet Gynecol* 2013; 121(201).
 43. TATIANA N NANOVSKAYA PhD, SVETLANA L PATRIKEVA MS, JONATHAN PAUL PhD, MAGED COSTANTINA MD, GARY DV HANKINS MD, MAHMOUD S AHMED PhD. Transplacental Transfer and Distribution of Pravastatin. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(4): 373.e1-373.e5.
 44. ELEFThERIA LEFKOU, APOSTOLOS MAMOPOULOS, NIKOLAOS FRAGAKIS. Clinical Improvement and Successful Pregnancy in a Preeclamptic Patient With Antiphospholipid Syndrome Treated With Pravastatin. *Hypertension* 2014; 63:e118-e119. Doi:10.1161/hypertensionaha.114.03115.
 45. KIRSTEN LAWRENCE CLEARY MD, KELLY RONEY PhD, MAGED COSTANTINE. Challenges of studying drugs in pregnancy for off-label indications: Pravastatin for preeclampsia prevention. *Seminars in Perinatology* 2014. dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.019.
 46. TINNAKORN CHAIWORAPONGSA, ROBERTO ROMERO, STEVEN J KORZENIEWSKI, PIYA CHAEMSAITHONG, EDGAR HERNANDEZ-ANDRADE, JAMES H SEGARS, ALAN H DECHERNEY, M CATHLEEN MCCOY, CHONG JAI KIM, LAMI YEO, SONIA S HASSAN. Pravastatin to prevent recurrent fetal death in massive perivillous fibrin deposition of the placenta (MPFD). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015. Doi:10.3109/14767058.2015.1022864.
 47. ELEFThERIA LEFKOU, APOSTOLOS MAMOPOULOS, THEMISTOKLIS DAGKLIS, CHRISTOS VOSNAKIS, DAVID ROUSSO, GUILLERMINA GIRARDI. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016; 126(8): 2933-40. Doi:10.1172/JCI86957.
 48. ASIF AHMED PhD, DAVID WILLIAMS. The StAmP Trial: A Proof of Principle, Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled, Multi Centre Trial of pravaStatin to Ameliorate Early Onset Pre-eclampsia. 2013. Birmingham Clinical Trials Unit, University of Birmingham. Aún no publica resultados.