RESPUESTA A: COMENTARIO SOBRE EL ARTÍCULO "ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE CALCIO MÁS ÁCIDO LINOLEICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO EN MUJERES CON RIESGO EN COLOMBIA"

Answering to Comments on "Cost-effectiveness analysis of using calcium plus conjugated linolenic acid for preventing pregnancy-induced hypertension in females at risk in Colombia"

Doctor Hernando Gaitán
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Editor

Estimado doctor Gaitán

En respuesta a la carta enviada a su Revista por el doctor José Enrique Sanín Blair formulando algunas juiciosas críticas a nuestro artículo (1), me permito señalar las siguientes aclaraciones.

1. *Definición de "HIE"*: el doctor Sanín afirma que el término "Hipertensión inducida en el embarazo" se dejó de utilizar en la literatura científica después de la década de los noventa. Sin embargo, en la base de datos ISI Web of Knowledge con la expresión "pregnancy induced hypertension [Title]" como término de búsqueda se encuentran más de 250 artículos de investigación publicados en los últimos diez años; y en Pub Med con la expresión "pregnancy induced hypertension [Title/Abstract]" se encuentran más de 800 resultados en el mismo periodo, resultados esperados si se tiene en cuenta que este término aparece como uno de los Descriptores en Ciencias de la Salud (o términos MeSH). No obstante, es probable que en el ámbito de la práctica médica se empleen –de manera discriminada o desagregada– los distintos desórdenes hipertensivos que engloba esta expresión. Estos últimos están debidamente discriminados en los estados clínicos representados en el modelo del árbol de decisión de nuestro estudio. Por tanto, consideramos que no incurrimos en imprecisiones en el uso de la expresión HIE ni se afecta la formulación de nuestro problema de investigación.

2. *Calidad de la evidencia científica*: el doctor Sanín considera arriesgado basar un estudio económico, como el nuestro, en evidencia poco confiable estadísticamente. Es cierto que los estudios de Herrera *et al.*, de 1993, 1996, 1998, 2004 y 2005 (2-6) muestran en general que el uso de la combinación de calcio con ácido linoléico logra una reducción del riesgo de preeclampsia en mujeres con alto riesgo de desarrollarla, a partir del cual –concluimos nosotros– es de esperarse una eventual reducción de la mortalidad materna y perinatal. De pronto no fuimos claros en señalar dónde termina la conclusión de Herrera *et al.* y dónde inicia la nuestra. También es cierto que

en la literatura científica no se reportan posteriores estudios clínicos sobre el uso de esta combinación; sin embargo, estos dos hechos no invalidan la pertinencia de sus hallazgos para el desarrollo de nuestro estudio.

Adicionalmente, la ISPOR Task Force, en buenas prácticas para adelantar estudios de costo-efectividad de tecnologías sanitarias, recomienda que –cuando se requiera transferir datos entre jurisdicciones– se tomen en cuenta los estudios que sean relevantes para el problema de decisión, compartan una metodología adecuada, y cuya población sea comparable (7). En este sentido, la preocupación del doctor Sanín sobre la poca confiabilidad estadística del estudio clínico utilizado como punto de partida en nuestro análisis resulta esclarecida pues ante la limitación de no contar con evidencia clínica de mayor respaldo estadístico (i. e., estudios multicéntricos con gran número de pacientes, etc.) ISPOR sugiere emplear evidencia clínica local (i. e., estudios observacionales con poco número de pacientes) sobre población que comparte características similares a las de la población en la cual se va introducir o recomendar la tecnología objeto de la evaluación (7). Al respecto, es importante aclarar que nosotros advertimos e hicimos mención a esa limitación y sugerimos profundar con ulteriores estudios. Por tanto, pensamos que la calidad de la evidencia científica no debilita ni afecta la formulación de nuestra evaluación económica.

3. *Recomendación del Ministerio de la Protección Social*: la *Guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo* (8), desarrollada con la participación de miembros de la comunidad científica nacional desde 2007, no solo "sugiere" sino que formula el uso mandatorio (sic) de ácido linoléico y calcio en pacientes con riesgo biopsicosocial, aunque la Guía no describe las dosis específicas. Por tanto, en nuestro análisis no se profundiza en la discusión de la efectividad, ni en la pertinencia clínica de tal recomendación. Por su parte, la evaluación económica tiene como objeto ofrecer elementos de apoyo para la toma de decisiones en la asignación de recursos, dadas las limitaciones presupuestales y las limitaciones de información disponible, a partir de modelos que recrean escenarios posibles en las condiciones reales.

4. *Metodología de una evaluación económica*: el doctor Sanín califica de "bastante complejos y poco reproducibles" los resultados y la metodología de nuestro estudio. Además considera que los estudios clínicos, de los cuales se tomaron las probabilidades de ocurrencia de los distintos eventos contemplados en el modelo, tienen poca confiabilidad estadística por el pequeño tamaño de sus muestras y por no corresponder a la población colombiana. Aquí ya no nos queda claro cuál es la verdadera preocupación del doctor Sanín, pues –según los dos comentarios anteriores– por un lado critica el recurrir al estudio con población colombiana (Herrera *et al.*) y por el otro, critica el no recurrir a estudios con población colombiana. Al respecto, es importante señalar que nuestro estudio califica la calidad de la evidencia clínica seleccionada de acuerdo con los criterios internacionales de la guía SIGN 50 (9), que expresamente señala las limitaciones debidas a las fuentes de la evidencia clínica, y que de hecho recomendamos la realización de estudios ulteriores con una población más amplia en Colombia. Por tanto, no estamos haciendo un uso inadecuado de tal evidencia para plantear nuestro análisis económico

5. *Conflicto de intereses*: el doctor Sanín considera que en nuestro estudio existe "un claro conflicto de intereses económicos" porque este aparece reportado (en nuestro sitio web www.salutia.org) bajo la "entidad contratante" Tecnoquímicas, y porque en la publicación –según él– nos quedamos cortos al decir "Conflicto de intereses: ninguno declarado". Sin embargo, como bien señala el doctor Sanín, un conflicto de intereses surge cuando se antepone un interés secundario (i. e., beneficio económico) al interés primario (i. e., la validez de la investigación). Al informar que el estudio fue financiado parcialmente por la farmacéutica por medio de una donación no estamos diciendo nada contrario a la realidad contractual que dio lugar a nuestro estudio; infortunadamente, el diseño de nuestra página web no muestra las particularidades de cada contrato, ni nuestro estudio (1) aclara que

la donación no estaba sujeta a la publicación de los resultados, ni estos a aquella, por supuesto.

Por el contrario, sería caer en un error semejante a la falacia *Ad ignorantiam* (pretender concluir la verdad –o falsedad– de una afirmación cuando no se puede demostrar lo contrario) el sugerir un conflicto de intereses cuando no se ha declarado suficientemente su inexistencia.

Adicionalmente, como lo señalan las *Buenas prácticas de publicación: recomendaciones para compañías farmacéuticas*, "Las empresas [farmacéuticas] deben procurar publicar los resultados de todos los ensayos clínicos que efectúen en torno a productos comercializados. Estas publicaciones deben presentar los resultados de las investigaciones con precisión, objetividad y equilibrio" (10). Y, sin ser el nuestro un estudio clínico, sí fue reportado con el mismo compromiso de objetividad.

Más importante que para nosotros, para la comunidad científica y el gremio profesional resulta valioso contar con lectores atentos y críticos que, como el doctor Sanín, promueven el diálogo académico, y nos resulta gratificante tener la oportunidad de aclarar debidamente sus objeciones que, sin duda, creemos haber resuelto positivamente.

Cordial saludo,

Martín Romero, MD, MSc, PhD (c)
Fundación Salutia
Investigador senior y director de la línea de
Evaluación económica y calidad de vida
martin.romero@salutia.org

REFERENCIAS

1. Romero M, Alvis N, Karpf E. Análisis de costo-efectividad del uso de calcio más ácido linoléico para la prevención de la hipertensión inducida por el embarazo en mujeres con riesgo en Colombia. Rev Colomb Obstet Ginecol 2012;63:215-26.
2. Herrera JA. Nutritional factors and rest reduce pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in positive roll-over test primigravidas. Int J Gynaecol Obstetric 1993;41:31-5.
3. Herrera JA, Cáceres D, Arévalo M, Gracia B, Hurtado H. Calcio – ácido linoleico en la prevención de la preeclampsia y la hipertensión arterial inducida por el embarazo. Colomb Méd 1996;27:125-33.
4. Herrera J, Areal-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. Obstetric Gynecol 1998;91:585-90.
5. Herrera JA, Shahabuddin A, Faisal M, Ersheng G, Wei Y, Lixia D et al. Efectos de la suplementación oral con calcio y ácido linoleico conjugado en primigrávidas de alto riesgo. Colom Méd 2004;35:31-7.
6. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G, Wei Y, García RG, López-Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. Int J of Gynaecol Obstet 2005;91:221-7.
7. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations acrossjurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. Value Health 2009;12:409-18.
8. Programa de Apoyo a la Reforma de Salud, Ministerio de la Protección Social. Guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Tomo I. Bogotá DC: Ministerio de la Protección Social; 2007. p. 221-271.
9. SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011.
10. Normas para la publicación de investigaciones clínicas patrocinadas por la industria farmacéutica. Rev Panam Salud Públ 2003;14:62-6.