



### Carta al editor

## La prevención de la preeclampsia: un estudio de casos y controles anidado en una cohorte

Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort

### Prevención de la preeclampsia

Preeclampsia prevention

#### Estimado editor,

Leí dos artículos respecto a preeclampsia en *Colomb Med (Cali)* publicados por Alzate *et al.*<sup>1</sup>, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732504/>) y Herrera *et al.*<sup>2</sup>, y me gustaría abordar algunos comentarios relacionados. Colombia y Brasil son países en desarrollo donde los trastornos hipertensivos del embarazo y las condiciones asociadas constituyen importantes preocupaciones del área de salud pública<sup>1-3</sup>. Preeclampsia (PE) se caracteriza por la ocurrencia de hipertensión arterial y proteinuria después de 20 semanas de gestación en mujeres embarazadas previamente no hipertensas<sup>1-3</sup>. Alzate *et al.*, hicieron una comparación de los efectos protectores del calcio por sí solo y de calcio más ácido linoleico conjugado, en mujeres nulíparas colombianas bajo mayor riesgo de PE<sup>1</sup>. El estudio incluyó 387 mujeres con diagnóstico de PE y 1,054 controles no hipertensas, con una edad media de 26.4 (13-45) años, y entraron en el estudio antes de la semana 12 de gestación. El grupo de las adolescentes (13-18 años) estuvo representado por 49 (12.7%) del total. El calcio más ácido linoleico conjugado utilizado por adolescentes embarazadas tenían un efecto preventivo sobre PE, pero la prevención no ocurrió con la utilización de solamente calcio<sup>1</sup>. Los autores enfatizaron en la similitud de los cambios bioquímicos en casos de PE y en el síndrome metabólico - hipertensión, hiperlipidemia, HDL bajo, y resistencia a la insulina. En los animales, la suplementación con ácido linoleico conjugado puede reducir la inflamación, hiperlipidemia, y resistencia a la insulina, que son bien conocidos factores de riesgo de PE<sup>1</sup>. Además, el ácido linoleico conjugado puede mejorar el síndrome metabólico en los seres humanos, pero su combinación con calcio es necesaria para una protección eficaz contra PE<sup>1</sup>. Herrera *et al.*, evaluaron los resultados del programa de atención prenatal colombiana basada en el modelo biopsicosocial (MBPS) después de cinco años de aplicación. La mortalidad maternal general y la tasa de PE se redujeron en 23% y 22%, respectivamente<sup>2</sup>. Por lo tanto, hay que poner en práctica programas similares en otras poblaciones de bajos ingresos<sup>2</sup>. También comentaron trastornos de hipertensión gestacional y complicaciones como el síndrome HELLP y la eclampsia, con morbilidad y mortalidad materna y neonatal<sup>2</sup>. Eclampsia es el episodio de convulsiones tónico-clónicas

en mujeres con PE, sin otras causas<sup>2,3</sup>. Santos *et al.*, reportaron una joven brasileña con eclampsia posparto tardía, que se caracterizó por la aparición de convulsiones por más de 48 horas, pero menos de cuatro semanas después del parto. Digno de mención, esta condición severa puede ocurrir incluso sin ningún antecedente de PE<sup>3</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno constituyen una tarea difícil. Actualmente, la prevención de PE no es satisfactoria; sin embargo, se puede lograr una reducción de la mortalidad maternal debido a preeclampsia / eclampsia mediante aplicación de programas prenatales basados en MBPS, además de la utilización de calcio más ácido linoleico conjugado<sup>1,2</sup>

#### Autor:

Vitorino Modesto Santos  
Armed Forces Hospital and Catholic University, Brasília-DF, Brazil. E-mail: vitorinomodesto@gmail.com

#### Autor de correspondencia:

Vitorino Modesto Santos. Armed Forces Hospital and Catholic University, Brasília-DF, Brazil. e-mail: vitorinomodesto@gmail.com

#### Conflicto de interés:

None to disclaim

#### Referencias

1. Alzate A, Herrera-Medina R, Pineda LM. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in the cohort. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4):156-61.
2. Herrera JA, Herrera-Medina R, Herrera-Escobar JP, Nieto-Díaz A. Reduction of maternal mortality due to preeclampsia in Colombia - an interrupted time-series analysis. *Colomb Med (Cali)*. 2014; 45(1): 25-31.
3. Santos VM, Correa FG, Modesto FR, Moutella PR. Late-onset postpartum eclampsia: still a diagnostic dilemma? *Hong Kong Med J*. 2008; 14(1): 60-3.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

## Los suplementos de calcio y el ácido linoleico en la prevención de la preeclampsia

Calcium and linoleic acid supplements in the prevention of pre-eclampsia

### Señor Editor:

Alzate *et al.*<sup>1</sup>, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732504/>) realizaron un estudio de casos y controles anidado para (cito) "Estimar el efecto protector de la suplementación de calcio (CC), comparado con la suplementación de calcio más ácido linoleico conjugado (CC+ALC) en mujeres embarazadas primigrávidas con relación al desarrollo de preeclampsia". Basados en un análisis crudo de los datos en la Tabla 3<sup>1</sup>, los autores concluyeron que CC ni CC+CLA redujeron el riesgo de pre-eclampsia en la muestra completa, pero que CC+CLA redujo significativamente el riesgo en mujeres entre 13 y 18 años de edad. Una mirada rápida a esta tabla permite apreciar que esta conclusión está basada principalmente en el hecho de que ninguna de las mujeres entre 13 y 18 años que desarrollaron pre-eclampsia fueron tratadas con CC+CLA. Contrario a la interpretación de los autores, estos datos no sugieren un efecto protector de CC+CLA, simplemente indican que el supuesto de positividad ha sido violado y que, en consecuencia, no se puede estimar un efecto en este grupo de edad<sup>2</sup>. De hecho, la probabilidad de no tener casos tratados en este grupo de edad fue de un 28.0%, ya que solo 15.5% de todas las mujeres en el estudio recibieron CC+CLA. Además, esta muestra no permite obtener estimados precisos del efecto en mujeres entre 34 y 45 años de edad, porque solo siete mujeres en este grupo etario usaron CC+CLA. A pesar del tamaño limitado de la muestra estudiada, los autores restringieron su atención al efecto protector aparente de CC+CLA en mujeres entre 13 y 19 años de edad, al tiempo que ignoraban efectos nocivos aparentes en mujeres de mayor edad. Basado en los datos de la Tabla 3, yo estimé el riesgo relativo (RR) en cada grupo de edad usando un modelo de regresión log-log complementario saturado (i.e. con  $\log(-\log(1-p))$  como variable dependiente)<sup>3</sup>. Los resultados de este análisis mostraron que CC+CLA fue protector en mujeres entre 13 y 19 años (RR= 0.61, IC 95%= 0.41, 0.90), pero perjudicial en mujeres entre 19 y 34 (RR= 1.74, IC 95%: 1.21, 2.50) y entre 35 y 45 años de edad (RR= 4.98, IC 95= 1.74, 14.30). Por supuesto, este abordaje es mejor que un análisis crudo ingenuo, pero no resuelve el problema de la violación y la casi violación del supuesto de positividad descrito más arriba. El RR global ajustado por edad fue 1.02 (IC 95%= 0.89, 1.17;  $p= 0.756$ ). Por lo tanto, este estudio no provee evidencia alguna de un efecto beneficioso de CC+CLA en la prevención de preeclampsia en ningún grupo etario.

Por otra parte, los autores no explican por qué el total de mujeres es 2,703 en la Tabla 3 y 1,441 en la Figura 1 y la Tabla 2<sup>1</sup>. Más importante aún, es sorprendente que los autores restringieran su atención a los efectos de CC+CLA en grupos etarios específicos, efectos que eran obviamente no-identificables, mientras ignoraban la reducción obvia del efecto de CC con el incremento de la edad mostrado en la Tabla 3: razones relativas (odds ratios) de 1.3, 0.9, y 0.4 en mujeres de 13-18, 19-34, y 35-45 años de edad, respectivamente. De hecho, los RR correspondientes obtenidos de un modelo log-log complementario con una interacción entre tratamiento y edad ( $p= 0.069$ ) fueron 1.44 (IC 95%= 0.85, 2.44), 0.92 (IC 95%= 0.73, 1.16), y 0.59 (IC 95%= 0.34, 1.01). Este patrón puede haber resultado no de un efecto real de CC, sino de la prescripción más frecuente de CC en mujeres más jóvenes, que tienen un mayor riesgo de pre-eclampsia. Este uso selectivo de tratamiento lleva a un sesgo de confusión por indicación, una limitación bien conocida de estudios observacionales de la efectividad de intervenciones terapéuticas<sup>4</sup>. Desafortunadamente, los autores no hicieron intento alguno para lidiar con este tipo de sesgos, ya que no tuvieron en consideración características clínicas, como la presión arterial, que pueden incrementar ambos el riesgo de tratamiento con suplementos de calcio y el riesgo de pre-eclampsia.

Además, la conclusión de que el efecto beneficioso de CC+CLA fue mayor que el de CC no está soportada por los datos. Primero, un tratamiento no puede ser mejor que el otro porque ninguno de los dos

redujo el riesgo de pre-eclampsia. Segundo, los autores no hicieron ninguna comparación formal entre los dos tratamientos. Yo evalué esta hipótesis ajustando un modelo log-log complementario a los datos del estudio (Tabla 3,  $n= 2,703$ ) y encontré que ninguno de los tratamientos redujo el riesgo de pre-eclampsia, y que CC (RR= 0.89) parecía ser más protector que CC+CLA (RR= 1.01), pero la diferencia entre ambos tratamientos no era estadísticamente significativa ( $p= 0.60$ ). Por supuesto, es probable que los hallazgos de los autores y los hallazgos de mis análisis estén sesgados, debido a la falta de ajuste por factores de confusión. Básicamente, estos hallazgos no tienen uso alguno para decisiones clínicas, ni para formular políticas de manejo de pacientes.

A pesar de que ensayos clínicos con tamaño de muestra grande no han mostrado beneficio clínico alguno<sup>5,6</sup>, los suplementos de calcio todavía se ofrecen ampliamente a mujeres de países en vías de desarrollo con alto riesgo de pre-eclampsia<sup>7</sup>. Quizá es tiempo de examinar los datos existentes para re-evaluar la utilidad de estos suplementos para prevenir preeclampsia. Pero esta vez con el propósito claro de evitar sesgo de confirmación<sup>8</sup> y manteniendo presente que, como Feynman argumentó, "el primer principio (de la ciencia) es que uno no debe engañarse a uno mismo - y (sin embargo) uno es la persona más fácil de engañar"<sup>9</sup>.

### Autor:

Leonelo E. Bautista

Department of Population Health Sciences, School of Medicine, University of Wisconsin at Madison, United States. E-mail: lebautista@wisc.edu

### Conflicto de interés:

el autor no tiene conflicto de interés.

### Referencias

- Alzate A, Herrera R, Pineda LM. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4): 156-61.
- Petersen ML, Porter KE, Gruber S, Wang Y, van der Laan MJ. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. *Statist Meth Med Res*. 2012; 21(1): 31-54.
- Martuzzi M, Elliott P. Estimating the incidence rate ratio in cross-sectional studies using a simple alternative to logistic regression. *Ann Epidemiol*. 1998; 8(1): 52-5.
- Danaei G, Rodríguez LAG, Cantero OFN, Logan R, Hernán MA. Observational data for comparative effectiveness research: An emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Statist Meth Med Res*. 2013; 22(1):70-96.
- Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, *et al.* World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(3): 639-49.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, *et al.* Trial of calcium to prevent preeclampsia. *New England J Med*. 1997; 337(2): 69-77.
- Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, von Dadelszen P. Pre-eclampsia in low and middle income countries. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(4):537-48.
- Nickerson RS. Confirmation bias: A ubiquitous phenomenon in many guises. *Rev Gen Psychol*. 1998; 2(2): 175-220.
- Feynman R. Some remarks on science, pseudoscience, and learning how to not fool yourself. Caltech's 1974 commencement address. Available from: <http://caltech.library.caltech.edu/51/2/CargoCult.htm>. Accessed: 22 Feb 2016.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

## Aspectos en el diseño conceptual, epidemiológico y metodológico para el estudio de pre-eclampsia

Conceptual, epidemiological and methodological design aspects for the study of pre-eclampsia

### Señor Editor:

Leímos con interés el artículo de Alzate *et al.*<sup>1</sup>, (<http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1887/2726>) y aquí compartimos nuestros comentarios sobre su diseño, población de estudio y abordaje estadístico articulados con conceptos sobre la enfermedad.

La prevalencia de preeclampsia en Colombia es de 4.5%<sup>2</sup> y, así, un estudio de casos y controles sería apropiado para investigar factores protectores y de riesgo cuantificados con Odds Ratios (OR)<sup>3</sup>. En la población estudiada por Alzate *et al.*, la proporción de preeclampsia es 10% (387/3,866). Entonces, otra opción como un estudio de cohorte retrospectivo podría ser también apropiada y con la ventaja de estimar directamente riesgos (incidencias) y riesgos relativos. El factor de exposición (prescripción de calcio) es sencillo de valorar con registros archivados o medios electrónicos, entonces su completa valoración en toda la población no es costosa ni difícil de detectar, que son los escenarios en los que el diseño epidemiológico de caso-control suele ser recomendado<sup>3</sup>.

La recolección de datos sucedió para dos períodos de tiempo diferentes. Entonces, no conocemos los cambios posibles durante estos años, y la diferencia entre estos dos períodos, tanto en la población estudiada o en los factores contextuales (calidad de atención, sistema de salud, normativas, actitud de los médicos, provisión de medicinas, instrumentos y técnicas para medir la presión arterial, etc) que podrían afectar tanto al resultado (preeclampsia) y sus determinantes de interés (forma de registro de la prescripción que puede cambiar también con los años). Tampoco se asegura que recolección de los datos se hizo por el mismo equipo. Esto puede introducir sesgos por confusores no medidos o que incluso actúen diferencialmente en ambos períodos. Un análisis de cada período por separado (estratificado) podría ayudar a esclarecer esto al menos parcialmente.

Con respecto a la fisiopatología y farmacoterapia, una de las intervenciones sugeridas para prevenir la pre-eclampsia es la suplementación con calcio. Al menos una revisión sistemática sugiere que el efecto del calcio ocurre en dosis mayores de 1g diario de calcio elemental<sup>4</sup>. Sin embargo, Alzate *et al.*, citan como base estudios<sup>5,6</sup> que usaron 600 mg/d de calcio elemental y de 450 mg/d de ácido linoleico en mujeres con alto riesgo de presentar preeclampsia y en quienes se realizó dosaje de calcio para evidenciar la depleción antes de iniciar la intervención. En el estudio de Alzate *et al.*, no se reportan los niveles de calcio de las mujeres o si algún dosaje se realizó antes de la administración o de la gestación. Si existiese depleción del calcio, entonces sería biológicamente plausible atribuir el efecto positivo (protector) al calcio administrado. La población estudiada pertenece al Sistema de Seguridad Social Colombiano y es probable que no tengan deficiencia severa de calcio. La efectividad de la suplementación con calcio se observa en mujeres con un déficit pregestacional y la recuperación de la reserva de calcio previene el desarrollo de preeclampsia<sup>7</sup>.

Consideramos adecuado que la variable "edad" ha sido tomada en cuenta en el análisis estadístico dado que esta era diferente entre casos y controles. Sin embargo, el abordaje de estratificación no nos parece el idóneo. Al estratificarlo, se reduce el tamaño de muestra en cada subgrupo y dentro de celdas específicas que finalmente derivan en un OR de 0.0. Además, en la Tabla 3 ninguna de las pacientes suplementada con CC+ALC ha desarrollado preeclampsia lo que constituye el argumento para atribuir eficacia al tratamiento. Tal vez este OR es solo consecuencia de la estratificación. Consideramos que un análisis más apropiado sería una regresión logística múltiple en la cual se incluya a la edad, y otras variables probablemente, como factor de ajuste por confusión.

Finalmente, la variable de exposición sólo se basó en el registro de la prescripción para CC+ALC, mientras que en los estudios de base citados (ensayos clínicos aleatorizados) se verificó la adherencia real al producto mediante supervisión en cada visita prenatal, llenando de un cuestionario, y conteo directo de las píldoras restantes en el envase. Estos métodos son mucho más adecuados para evaluar la adherencia a la suplementación durante el embarazo<sup>8</sup>. Esto no fue realizado o reportado por Alzate *et al.*, y pone en duda si realmente la combinación CC+ALC tuvo un efecto protector para evitar preeclampsia en esas gestantes. Si no es posible medir la verdadera implementación (toma de calcio) de la intervención realizada entonces no podemos evaluar su efecto en forma eficiente.

Consideramos que investigar sobre preeclampsia es importante para conocerla y manejarla mejor. Sin embargo, también consideramos que los aspectos conceptuales, epidemiológicos y metodológicos para su estudio son igualmente importantes y atenderlos rigurosamente permitirán obtener resultados más confiables, válidos y extrapolables.

### Autores:

María Pía Monteverde<sup>1,2</sup>, Shadia Coronel-Acosta<sup>1,2</sup>, Eddy R Segura<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina (SOCIEMUPC), Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Peru.

### Autor de correspondencia:

María Pía Monteverde: Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú. Address: Av Alameda San Marcos Cda 2, Chorrillos, Lima, Perú. E-Mail: [mapimonteverde@hotmail.com](mailto:mapimonteverde@hotmail.com)

**Conflicto de interés:** Los autores no declaran conflicto de intereses.

### Referencias:

1. Alzate A, Herrera-Medina R, Pineda LM. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4): 156-61
2. Salazar JA, Triana JC, Prieto FE. Characterising hypertensive disorders during pregnancy in Villavicencio, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2004; 55(4): 279-86
3. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública Méx*. 2001; 43(2): 35-50
4. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P, on behalf of the calcium and pre-eclampsia (CAP) study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2014; 121: 951-57.
5. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation. *Obstet Gynecol*. 1998; 91:585-90.
6. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G, Wei Y, Garcia RG, López-Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Gynecol*. 2005; 91(3): 221-27.
7. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health*. 2011; 11(3): s18.
8. Jasti S, Siega-Riz AM, Cogswell ME, Hartzema AG, Bentley ME. Pill count adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women. *J Nutr*. 2005; 135(5): 1093-101.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

## Respuesta de los autores: La prevención de la preeclampsia: un estudio de casos y controles anidado en una cohorte

Authors Response: Preeclampsia prevention: a case-control study nested in a cohort

Artículo de referencia: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732504/>

### Al Editor:

Cuando Bautista afirma que “ninguno de los casos en mujeres de 13 a 18 años de edad fue tratada con CC+CLA”, la Tabla A de cuatro casillas en estudios de casos y controles se interpretó de forma errada.

Lo que se puede leer en la Tabla A, para las mujeres entre 13 a 18 años es que 29 primigestantes en ese grupo recibieron CC+CLA y en ellas no apareció caso alguno de preeclampsia, todas las expuestas estuvieron en el grupo de controles. Debemos recordar que estamos trabajando con casos incidentes en un diseño anidado de casos y controles. El “chance” de convertirse en “caso” es 0/49 comparado con el “chance” de 29/150 de convertirse en “control”. El tamaño de muestra es suficiente para determinar que la razón entre estos dos “chances” es 0.00 con un intervalo de confianza del 95% entre 0.00 y 0.44. El propósito de esta publicación fue presentar este resultado, en primer lugar preguntando por factores que puedan estar protegiendo a las adolescentes y que nosotros desconocemos. En segundo lugar, informar que el calcio sólo, no tiene efecto protector, lo cual es muy preocupante teniendo en cuenta que la preeclampsia está aumentando año tras año.

Con respecto a la discrepancia aparente entre las Tablas 2 y 3 (artículo original) se puede observar que la suma de casos y controles antes del 2013, durante el período en que recibían solo calcio fue de 1,262 (328 casos y 934 controles) (Tabla B).

Mientras que la Tabla 3 (artículo original) cuando se completó el tamaño de muestra después de la introducción del citrato de calcio

**Tabla A.** Frecuencia de mujeres expuestas y no expuestas.

| Exposición         | Preeclampsia | Controles |
|--------------------|--------------|-----------|
| Expuestos (CC+CLA) | 0            | 29        |
| No expuestos (CC)  | 49           | 150       |

combinado más ácido linoléico conjugado durante el segundo período(2013-2014) fue de 1,441 participantes (387 casos y 1,054 controles) (Tabla C).

Durante el año 2013 se detectaron 59 casos y 110 controles nuevos. Las cantidades 1,441 y 1,262 no se pueden sumar y en ninguna parte del artículo se intenta hacerlo.

Con respecto a la carta de Monteverde, Coronel-Acosta y Segura<sup>3</sup>, la prevalencia mencionada por ellos de 4.5% es la prevalencia en Villavicencio en el año 2004, otra ciudad de Colombia. La proporción de casos nuevos en primigestantes de estrato socioeconómico medio y alto, aseguradas privadamente en Cali, Colombia, entre 2010 y 2014 fue del 10%, teniendo en cuenta que el riesgo en primigestantes es el más elevado. El diseño de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte es el recomendado cuando se tienen 387 casos incidentes en la cohorte y un grupo de 3,866 posibles controles y se toman aleatoriamente 1,054 controles cuyas historias clínicas se revisan, en vez de

**Tabla B.** Primer periodo, antes de 2013.

| Tratamiento | Exposición       | Preeclampsia | Controles | Total |
|-------------|------------------|--------------|-----------|-------|
| 13-18       | Expuesto (CC)    | 13           | 40        |       |
|             | No expuesto (CC) | 28           | 115       | 196   |
| 19-34       | Expuesto (CC)    | 82           | 244       |       |
|             | No expuesto (CC) | 174          | 489       | 989   |
| 35-45       | Expuesto (CC)    | 11           | 26        |       |
|             | No expuesto (CC) | 20           | 20        | 77    |
|             |                  | 328          | 934       | 1,262 |

**Tabla C.** Segundo periodo (2013-2014).

| Tratamiento | Exposición           | Preeclampsia | Controles | Total |
|-------------|----------------------|--------------|-----------|-------|
| 13-18       | Expuesto (CC+CLA)    | 0            | 29        |       |
|             | No expuesto (CC+CLA) | 49           | 150       | 228   |
| 19-34       | Expuesto (CC+CLA)    | 57           | 131       |       |
|             | No expuesto (CC+CLA) | 244          | 696       | 1,128 |
| 35-45       | Expuesto (CC+CLA)    | 4            | 3         |       |
|             | No expuesto (CC+CLA) | 33           | 45        | 85    |
|             |                      | 387          | 1,054     | 1,441 |

revisar las 3,866 historias, considerando que se toma al menos media hora para revisar cada historia en el medio electrónico donde están almacenadas, ahorrando recursos de manera costo efectiva. Obviamente los estudios de casos y controles no son ensayos clínicos controlados como bien lo señalan nuestros corresponsales, pero son una estrategia probada y recomendada para medir la seguridad y efectividad de los medicamentos con la información contenida en las historias clínicas disponibles en la aseguradora privada. El resultado no es “fortuito” una vez que el OR es cero con un intervalo de confianza del 95% entre 0.00 y 0.44 en primigestantes adolescentes.

### Autores

Alberto Alzate<sup>1</sup>, Rodolfo Herrera<sup>1</sup>, Lucia Maracelly Pineda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Epidemiología y Servicios (GRIEPI). Universidad Libre-seccional Cali, Colombia

<sup>2</sup> Coomeva EPS. Cali, Colombia

### Autor de correspondencia:

Alberto Alzate. Grupo de Investigación en Epidemiología y Servicios (GRIEPI). Universidad Libre seccional Cali. Cra. 37a #3-29, Cali, Valle del Cauca, Colombia. Teléfono: +57 2 5240007. E-mail: albertoalzate6@gmail.com

**Conflicto de interés:** Los autores no declaran conflicto de intereses.

### Referencias

- Bautista LE. Letter to editor: Calcium and linoleic acid supplements in the prevention of pre-eclampsia. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(1): 68.
- Alzate A, Herrera-Medina R, Pineda LM. Preeclampsia prevention: a case-control study nested in the cohort. *Colomb Med (Cali)*. 2015; 46(4):156-61.
- Monteverde MP, Coronel-Acosta S, Segura ER. Letter to editor: Conceptual, epidemiological and methodological design aspects for the study of pre-eclampsia. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(1): 69-70.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.