

**EVALUACIÓN DEL ACCESO Y LA VENTA DE LOS PRODUCTOS QUE CONTIENEN  
ETINILESTRADIOL Y CIPROTERONA EN LOS ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS DE LA  
CIUDAD DE BOGOTÁ.**

**CATHERINE CORREA TORRES**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA  
TESIS MAESTRÍA EN FARMACOLOGÍA  
Bogotá D.C 2014**

**EVALUACIÓN DEL ACCESO Y LA VENTA DE LOS PRODUCTOS QUE CONTIENEN  
ETINILESTRADIOL Y CIPROTERONA EN LOS ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS DE LA  
CIUDAD DE BOGOTÁ.**

**CATHERINE CORREA TORRES**

**Trabajo de grado para optar por el título de magíster en farmacología**

**Dirigido por:**

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ**

**Docente Académico**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA**

**Bogotá D.C 2014**

## TABLA DE CONTENIDO

---

|  | <b>Pag</b> |
|--|------------|
| INTRODUCCIÓN   |            |
| 1. OBJETIVOS.....  | 12         |
| 1.1 Objetivo general.....  | 12         |
| 1.2 Objetivos específicos.....   | 12         |
| 2. MARCO   |            |
| CONCEPTUAL.....  | 13         |
| 2.1 Generalidades de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona..                               | 13         |
| 2.2 Usos de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona.....                                     | 14         |
| 2.2.1 Seguridad y Eficacia de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona.....                   | 14         |
| 2.2.2 Descripción de los usos aprobados de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona.....      | 15         |
| 2.2.3 Uso “Off-label” de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona.....                        | 18         |
| 2.2.4 Riesgo de Tromboembolismo venoso y pulmonar.....   | 19         |
| 2.3 Revisión de la morbilidad asociada al uso de los preparados hormonales de tercera y cuarta generación..... | 20         |
| 2.4 Generalidades de los Estudios de Utilización de Medicamentos.....  | 22         |
| 2.5 Cadena de suministros farmacéuticos.....   | 23         |
| 2.5.1 Prescripción.....  | 24         |
| 2.5.2 Dispensación.....  | 24         |
| 2.6 Técnica de simulación de compra.....   | 25         |
| 2.6.1 Consideraciones éticas.....  | 25         |
| 2.7 Teoría de Muestreo.....  | 26         |
| 2.7.1 Población/ Universo de estudio.....  | 26         |
| 2.7.2 Marco Muestral.....  | 26         |
| 2.7.3 Unidad de muestreo.....  | 27         |
| 2.7.4 Representatividad.....   | 28         |
| 2.7.5 Muestra.....   | 28         |
| 2.8 Diseño muestral.....   | 28         |
| 2.8.1 Muestreo probabilístico.....   | 28         |
| 2.8.1.1 Muestreo aleatorio simple.....   | 28         |
| 2.8.1.2 Método de selección Coordinado Negativo.....   | 29         |
| 2.8.2 Tamaño de muestra para estimar la proporción de la población.....  | 29         |

|  |    |
|--|----|
| 3. METODOLOGÍA.....  | 30 |
| 3.1 Tipo de Estudio.....   | 30 |
| 3.2 Población de Estudio.....  | 30 |
| 3.3 Marco Muestral.....  | 30 |
| 3.4 Diseño muestral.....   | 30 |
| 3.4.1 Variables de interés.....  | 30 |
| 3.5 Muestra de la Población.....   | 31 |
| 3.5.1 Cálculo de factores de expansión.....  | 31 |
| 3.6 Tasa de no respuesta.....  | 33 |
| 3.7 Levantamiento de los datos.....  | 34 |
| 3.7.1 Construcción de los instrumentos de registro de datos.....   | 34 |
| 3.7.2 Capacitación del personal en levantamiento de datos en campo y<br>procesamiento de la información..... | 34 |
| 3.8 Simulación y escenarios de compra.....   | 34 |
| 3.8.1 Procesamiento de datos.....  | 34 |
| 3.9 Manejo de los datos y análisis.....  | 35 |
| 4. RESULTADOS.....   | 36 |
| 4.1 Proporción de venta.....   | 36 |
| 4.2 Condiciones de la distribución del medicamento.....  | 37 |
| 4.3 Condición de la venta por escenario.....   | 38 |
| 4.4 Distribución de simulaciones con compra exitosa por zona visitada.....                                   | 38 |
| 4.5 Distribución de la venta por marca comercial.....  | 40 |
| 4.6 Distribución de las marcas comerciales por zonas de la ciudad.....                                       | 40 |
| 4.7 Comportamiento de las marcas comerciales por escenario.....  | 42 |
| 4.8 Búsqueda de ventas anuales para las marcas comerciales ofrecidas.....                                    | 43 |
| 5. DISCUSIÓN.....  | 44 |
| 6. CONCLUSIONES.....   | 48 |
| 7. RECOMENDACIONES.....  | 49 |
| 8. ANEXOS.....   | 50 |
| 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....   | 58 |

## ÍNDICE DE TABLAS

---

|   | <b>Pag</b> |
|---|------------|
| Tabla 1. Extracto de marco muestral de las droguerías registradas en la Secretaría de Salud de Bogotá – año 2009..... | 27         |
| Tabla 2. Estimación del tamaño de muestra.....  | 32         |
| Tabla 3. Distribución de la condición de venta por escenario.....   | 38         |
| Tabla 4. Distribución de simulaciones con compra exitosa por zona.....  | 38         |
| Tabla 5. Distribución de marcas comerciales por escenario.....  | 42         |
| Tabla 6. Ventas anuales de medicamentos (Colombia - Septiembre/2013 - Septiembre/2014).....                           | 43         |

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

---

|   | <b>Pag</b> |
|---|------------|
| Gráfica 1. Número de visitas exitosas y no exitosas por escenario evaluado.....                   | 36         |
| Gráfica 2. Proporción de ocurrencia de las condiciones de venta.....                              | 37         |
| Gráfica 3. Proporción de las marcas comerciales ofrecidas en simulaciones de compra exitosas..... | 40         |
| Gráfica 4. Distribución de las marcas comerciales por zonas de la ciudad.....                     | 41         |

## **AGRADECIMIENTOS**

---

Al profesor José Julián López por su colaboración y orientación en la ejecución de este trabajo.

A Edwin Flórez por su asesoría en estadística.

A Alejandra Villada por su disponibilidad y gran ayuda en la redacción de este trabajo.

A mis padres y familiares por apoyarme y acompañarme en todos mis caminos.

## RESUMEN

---

Los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona han sido mundialmente aprobados para el tratamiento de condiciones de carácter androgénico de la piel y síndrome de ovario poliquístico, sin embargo, se ha identificado su uso frecuente como producto anticonceptivo, de manera que estos medicamentos se han utilizado en indicaciones no contempladas en la ficha técnica del producto, es decir, se enmarca dentro del concepto internacionalmente conocido como Uso “Off-Label”.

Este estudio pretende evaluar las características del acceso y la venta de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona en relación a los usos aprobados y no aprobados por el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Bogotá.

El trabajo de investigación se desarrolló como un estudio observacional, utilizando un diseño de tipo probabilístico aleatorio simple y empleando la técnica de simulación de compra presencial en 3 contextos de compra diferentes, asociados a los usos aprobados y no aprobados para estos medicamentos en Colombia. Los resultados muestran que el 47% de los establecimientos farmacéuticos visitados venden libremente el producto, observándose que el sector en el cual predominó este comportamiento fue la zona Centro Oriente, seguido por la zona Chapinero y finalmente la zona Sur.

Los resultados permitieron concluir que la norma local referida en el Artículo Quinto de la Resolución 0234 del año 2005, que limita la distribución de los medicamentos sometidos al régimen de venta bajo fórmula médica, ante la previa exhibición de la misma, no se está cumpliendo a cabalidad en la mayoría de los establecimientos farmacéuticos visitados en la ciudad de Bogotá.

## ABSTRACT

---

Pharmaceutical products containing ethinyl estradiol and cyproterone are sex hormones that act as genital system modulators, performing anti-androgenic action, specifically. Globally, its use has been approved for the treatment of androgen-specific skin conditions as well as polycystic ovary syndrome treatment, however, it has been identified its frequent use as a contraceptive method, whereby these products have been used in indications that are not referred in the specifications of the product, which corresponds to the internationally known concept "Off-Label Use".

This study aims to describe and to evaluate the characteristics of access and sale of products containing ethinyl estradiol and cyproterone, regarding the approved and not approved uses by the Institute of Food and Drug Monitoring - INVIMA, in the pharmaceutical establishments of Bogotá city.

This research was developed as an observational study, by means of a simulator technique of in-person purchase, with a simple random sampling design. The results show that the most common practice in the pharmaceutical establishments that were visited, is the over the counter offering (47%), especially predominating in scenarios 1 and 3, in which the contraceptive use of the product was involved.

It was noted that Diane35® is the trademark of wider distribution, and despite of not being the product of lowest cost, it is the best known and offered trademark by the pharmaceutical retailers in the sample.

## INTRODUCCIÓN

---

Los productos farmacéuticos que contienen etinilestradiol y ciproterona se encuentran ubicados dentro de la clasificación ATC G03HB01, actuando como hormonas sexuales moduladoras del sistema genital, específicamente ejerciendo acción antiandrogénica (Stragen Pharma SA, 2012). Se caracterizan por ser complejos hormonales que pueden estar compuestos por la combinación de estrógeno y progestágeno, conocidos como productos hormonales combinados, o progestágeno solo. En ambos casos, es el progestágeno el encargado de proveer la mayor parte del efecto anticonceptivo al ejercer un efecto agregante y favorecer la condensación del moco cervical con el fin de evitar la penetración del espermatozoides, además de inducir la atrofia del endometrio (CIMUN, 2013).

Se ha confirmado que el perfil de seguridad de estas combinaciones hormonales puede ser modificado a través de la alteración de la estructura química del componente progestágeno de los anticonceptivos orales combinados, razón por la cual la industria farmacéutica ha desarrollado nuevas generaciones de preparados hormonales combinados, que se diferencian de sus antecesores por los efectos adversos que se asocian al consumo de estos. Entre tanto, se denominan productos antiandrogénicos o anticonceptivos orales de tercera generación a aquellos preparados hormonales que contienen progestágenos de síntesis (progestinas), como es el caso de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona (Franks, Layton, & Glasier, 2008). Estos últimos en especial, han sido indicados para el tratamiento de condiciones específicas de carácter androgénico de la piel (acné conglobata) y síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, se ha identificado su uso frecuente como producto anticonceptivo, de manera que estos medicamentos se han venido utilizando en indicaciones no contempladas en la ficha técnica del producto, es decir, se enmarca dentro del concepto internacionalmente conocido como Uso "Off-Label" (CMAJ, 2013) (Seaman H. E., 2013). Bajo esta concepción también podrían llegar a incluirse los usos clínicos de los medicamentos en indicaciones no listadas en su ficha técnica por diversas circunstancias, no obstante, estas cuentan con suficiente aval científico, sumado a una eficacia y seguridad evidenciada en el ejercicio de dichos usos no aprobados (Luque Ramirez, Álvarez Blasco, Botella Carretero, Martínez Bermejo, Lasunción, & Escobar Morreale, 2007).

En este sentido, los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona se encuentran inmersos en gran variedad de evaluaciones de seguridad a nivel mundial, dentro de los cuales, se destaca la labor de varios países de la Unión Europea y América Latina (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, 2013).

Aunque muchas de estas investigaciones no han concluido y tampoco han contemplado el uso anticonceptivo del producto, la Agencia reguladora de España ha emitido un informe el en cual se mantiene vigente el uso de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona para el tratamiento del hirsutismo y/o acné andrógeno-dependiente moderado o severo que no responda a tratamientos tópicos y terapia antibiótica, haciendo especial énfasis en que estos medicamentos muestran un riesgo de presentar tromboembolismo venoso entre 1.5 y 2 veces superior al asociado a otras combinaciones hormonales (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013). En el caso particular de Colombia, las investigaciones deberían estar enmarcadas por un contexto asentado en las elevadas cifras de carácter económico que representa la venta de tales productos, y sobre la cual podría explorarse la posibilidad de que el elevado consumo esté relacionado con usos no aprobados por el INVIMA.

Dentro de los efectos adversos mejor descritos en la literatura, relacionados al uso de estos productos se encuentran los eventos tromboembólicos, tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral e infarto de miocardio (Wendler, y otros, 1995). En relación a ello, recientemente, la Agencia Reguladora de Francia ANSM, por sus siglas en francés, anunció la suspensión de la comercialización del producto Diane®35 y sus equivalentes genéricos luego de la revisión de datos acumulados por 25 años, que relacionaban la ocurrencia de 4 eventos de muerte, 125 casos de trombosis, 113 casos de trombosis venosa y 12 casos de trombosis arterial, en mujeres que consumían este producto (CMAJ, 2013).

El principal problema con los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona radica en que están siendo ampliamente vendidos y usados como anticonceptivos, cuando sólo fueron clínicamente probados en el tratamiento, por cortos periodos de tiempo, de un tipo de acné severo (acné conglobata) refractario a los tratamientos de primera línea, así como para androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer y el síndrome de ovario poliquístico (CMAJ, 2013) (Seaman H. E., 2013). En Colombia, existen 14 productos aprobados cuyos principios activos son etinilestradiol y ciproterona y que según sus registros sanitarios sólo están indicados en el tratamiento de las condiciones clínicas previamente mencionadas.

Debido a la decisión tomada por la Agencia Reguladora de Francia, el INVIMA ha emitido un comunicado público donde hace un llamado a la consideración individual del balance beneficio/riesgo de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona y a la no utilización de estos en pacientes con elevado riesgo tromboembólico, sin embargo, no se ha pronunciado respecto a las cifras nacionales de eventos vasculares relacionados al uso de progestágenos de tercera generación, ni al aumento “injustificado” de ventas de

Diane®35 en Colombia. Por tal razón se hace necesario caracterizar y evaluar las condiciones de acceso y venta de estos productos en la ciudad de Bogotá, datos que pueden servir en la identificación de tendencias y comportamientos que puedan ser extrapolables al resto de las regiones del país.

## 1. OBJETIVOS

---

### 1.1 Objetivo General

Evaluar las características del acceso y la venta de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona en relación a los usos aprobados y no aprobados por el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Bogotá.

### 1.2 Objetivos específicos

1. Identificar los conocimientos, actitudes y prácticas de los expendedores de medicamentos frente a la solicitud de productos que contienen etinilestradiol y ciproterona para una indicación simulada.
2. Identificar la dinámica de oferta de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona diferentes a Diane<sup>®</sup>35.
3. Sugerir las medidas regulatorias, de ser necesarias, basadas en el reporte de eventos adversos y otros criterios, relacionados con eventos vasculares en el contexto Colombiano.

## 2. MARCO CONCEPTUAL

---

### 2.1 Generalidades de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona

Los anticonceptivos orales aparecieron en el mercado farmacéutico desde hace más de 50 años y su uso se extendió rápidamente. Sus efectos adversos son bien conocidos en la actualidad y han podido cuantificarse y valorarse a través de diversos estudios observacionales de tipo prospectivo. Dentro de los principales efectos no intencionados relacionados a los anticonceptivos orales simples y combinados se encuentran cáncer, alteraciones del metabolismo, del sistema gastrointestinal y cardiovascular (Wendler, y otros, 1995). Uno de los efectos adversos graves mejor descritos en la literatura es el tromboembolismo venoso, cuyo primer caso clínico ocurrió en una mujer sana en el año 1961 (Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, 1995). A partir de ese momento, diversos estudios epidemiológicos han confirmado la existencia de la asociación entre la ocurrencia de estos eventos vasculares y el consumo de los preparados hormonales orales simples o combinados.

Diferentes estudios alrededor del mundo han encontrado que las mujeres que usan anticonceptivos orales tienen mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio y trombosis retinal, que aquellas que no los consumen (INFAC, 2004). Estos riesgos trombóticos están asociados al componente estrogénico de los productos anticonceptivos y se ven acentuados cuando se encuentran acompañados de otros factores de riesgo como la edad, historia familiar de eventos vasculares, inmovilización, obesidad, dislipoproteinemia, consumo de tabaco e hipertensión, entre otros (Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, 1995) (LAREB, 2013).

Aunque es claro el riesgo de las complicaciones tromboembólicas en las usuarias de anticonceptivos orales, se considera que éste ha disminuido en la medida en que se ha modificado su composición, sobre todo en la disminución de la dosis del componente estrogénico sin que se pierda su eficacia anticonceptiva (Brown & Vartan, 2011). Por otra parte, el desarrollo de nuevas generaciones de preparados hormonales orales ha llevado a la inclusión de progestágenos de síntesis denominados progestinas, que pretenden reducir la actividad androgénica responsable de diversos trastornos metabólicos como hirsutismo o acné severo y cuyo uso se aleja de ser de tipo anticonceptivo (Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, 1995).

En la actualidad los progestágenos no han demostrado relación con eventos trombóticos, sin embargo, estudios específicos que intentaban evaluar el riesgo de trombosis no son concluyentes. Estos mismos estudios experimentales, han comprobado que los progestágenos presentan tendencia a incrementar los niveles de HDL lo que podría considerarse benéfico, así como otros estudios han manifestado en su contra, el aumento de triglicéridos en niveles moderados y sin aparente significancia clínica (Gode, y otros, 2011) (Cauci, Di Santolo, Culhane, Stel, Gonano, & Guaschino, 2008). Por el momento, es difícil determinar si las nuevas generaciones de preparados hormonales orales demuestran ventajas significativas frente a los antiguos (Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, 1995).

## **2.2 Usos de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona**

### **2.2.1 Seguridad y Eficacia de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona**

El síndrome de ovario poliquístico es una condición heterogénea que afecta entre el 5 y el 10% de las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por una anovulación crónica e hiperandrogenismo asociado a resistencia a la insulina y seguido de ello, hiperinsulinemia y dislipidemia (Gode, y otros, 2011) (Gallardo Guerra, Cuixart Costa, & Fuentes Rodríguez, 2012). Esta condición incluye anormalidades reproductivas, endocrinas y metabólicas, con la presencia de síntomas como irregularidades menstruales, infertilidad, hirsutismo, acné, obesidad y diabetes tipo 2, en la mayoría de los casos (Jing, Liang-Zhi, Tai-Xiang, Ying, & Yu-Jian, 2008). Por otra parte, el acné conglobata es una forma de acné severa e inusual, en la que predominan abscesos, nódulos y pústulas profundas y una posterior cicatrización de tipo queloide que generalmente produce desfiguración pronunciada. Este tipo de acné puede desarrollarse como resultado de un deterioro repentino del acné papular o pustular pre-existente, o como resultado de un desbalance hormonal en algunas etapas de la vida (Husein-ElAhmed & Ortega-Del Olmo, 2013).

En estos dos escenarios, ha sido aprobado en varios países del mundo, el uso de preparados hormonales combinados, especialmente los de tercera generación, pues se enfocan en restablecer los ciclos menstruales y controlar el exceso de andrógenos circulantes relacionados a estas dos condiciones clínicas; por ello, se consideran medicamentos de primera, segunda y tercera línea para su tratamiento (Bayer New Zealand Limited, 2013).

Diversos estudios agregativos han evaluado la eficacia y seguridad de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona en comparación con otras alternativas de

tratamiento como la metformina en el caso de síndrome de ovario poliquístico, y anticonceptivos orales convencionales en el caso del acné severo.

En el primer caso, una revisión sistemática que incluyó estudios sobre la eficacia de Diane®35 en comparación con la terapia de metformina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, encontró que el preparado hormonal de tercera generación fue superior a metformina en la reducción de los niveles séricos de andrógenos como testosterona ( $p < 0.00001$ ) y sulfato de dehidroepiandrosterona ( $p < 0.0007$ ), además de provocar el incremento de los niveles de Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG), reduciendo a su vez la testosterona libre y generando un efecto antiandrogénico, que se traduce clínicamente en la mejoría del acné e hirsutismo, síntomas asociados a esta condición clínica (Jing, Liang-Zhi, Tai-Xiang, Ying, & Yu-Jian, 2008) (Ibañez, y otros, 2011). Por otra parte, estudios que compararon la eficacia entre preparados hormonales que contienen etinilestradiol y ciproterona y otros medicamentos de tipo estrogénico, encontraron que las mujeres que consumieron los combinados hormonales de estrógeno y antiandrógeno presentaron resultados superiores en términos de mejoría del acné ( $p < 0.001$ ), que aquellas que consumieron el comparador estrogénico, lo que ubica a los preparados hormonales que contienen etinilestradiol y ciproterona, como la alternativa actual más eficaz en el tratamiento del acné (Tan, 2005).

En términos de seguridad, un estudio de casos y controles que evaluó el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que consumieron el combinado hormonal de etinilestradiol y ciproterona (preparado hormonal de tercera generación) en comparación con anticonceptivos orales convencionales (primera y segunda generación), encontró que el 13% de los casos de tromboembolismo venoso no fatal ocurrió en mujeres que consumieron el preparado hormonal de tercera generación, determinando una incidencia de este evento vascular de 8.05 casos/100.000 mujeres expuestas al año. Adicionalmente, este estudio determinó que la exposición a anticonceptivos orales convencionales representa un riesgo menor de tromboembolismo venoso comparado con el riesgo asociado al consumo del combinado hormonal de etinilestradiol y ciproterona, evidenciado en las medidas de asociación de OR= 2.26 (95%, IC= 1.13-4.56) y OR= 3.87 (95%, IC= 1.13-13.30), respectivamente (Seaman, 2003).

Como este, muchos otros estudios han demostrado el riesgo incrementado de tromboembolismo venoso asociado al uso de combinados hormonales de etinilestradiol y ciproterona en mujeres con acné, hirsutismo o síndrome de ovario poliquístico (Martínez & Avecilla, 2007). Estos hallazgos sugieren que los preparados hormonales de tercera generación empleados con fines antiandrogénicos exclusivamente, podrían ser una opción

viable por los resultados de eficacia documentados, en el tratamiento de mujeres con estas condiciones androgénicas, siempre y cuando no hayan presentado mejoría clínica con el uso de otras alternativas terapéuticas (Seaman, 2003) (Martínez & Avecilla, 2007).

### 2.2.2 Descripción de los usos aprobados de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona

Como se ha mencionado en líneas anteriores, los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona han sido aprobados en varios países del mundo, incluida Colombia, en el tratamiento de condiciones clínicas de carácter androgénico como un tipo de acné severo (acné conglobata) refractario a los tratamientos de primera línea así como para androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer y síndrome de ovario poliquístico. A continuación se describirán las características de estas condiciones.

- *Acné Conglobata:*

Es una forma de acné severa e inusual, en la que predominan abscesos, nódulos y pústulas profundas y una posterior cicatrización de tipo queloide que generalmente produce desfiguración pronunciada. Las lesiones se presentan en grupos de 2 o 3 abscesos que contienen material mal oliente y purulento que reaparece después del drenaje. Los abscesos, nódulos y pústulas se ubican principalmente en el pecho, hombros, espalda, glúteos, brazos, muslos y rostro. Este tipo de acné puede desarrollarse como resultado de un deterioro repentino del acné papular o pustular pre-existente, o puede ocurrir en la fase de reagudización del acné que ha estado en etapa de reposo durante varios años. Las alternativas terapéuticas que se usan como tratamiento de este tipo de acné tienen el objetivo de reducir la seborrea, evitar la formación de nuevos abscesos, eliminar los ya formados, disminuir las lesiones inflamatorias y una vez controlado, reducir o mejorar las secuelas (manchas o cicatrices). Los tratamientos de primera y segunda línea incluyen antibióticos como las tetraciclinas (250mg-1g/día) y derivados como la minociclina (50-100mg/día), limeciclina (150-600mg/día), doxiciclina (50-100mg/día) que se usan en bajas dosis pero por tiempos prolongados, los cuales actúan sobre la bacteria anaerobia *Propionibacterium acnes*, microorganismo responsable de la hipersecreción sebácea, el taponamiento del folículo piloso, la irritación de las paredes foliculares y el proceso inflamatorio (Franks, Layton, & Glasier, 2008) (Husein-ElAhmed & Ortega-Del Olmo, 2013).

En el caso de las mujeres que padecen de acné conglobata que no responde a los tratamientos convencionales puede utilizarse una alternativa de tercera línea como los preparados hormonales combinados con efecto antiandrogénico, cuya utilidad depende en gran medida del balance entre sus composición de estrógenos y progestina. En la actualidad, se considera a los preparados hormonales orales como una opción provechosa en el tratamiento de desórdenes androgénicos de la piel, pues su componente de progesterona o sus equivalentes sintéticos pueden disminuir los niveles androgénicos al inhibir la enzima 5 $\alpha$ -reductasa e inhibir la actividad en el receptor androgénico involucrado en esta condición dermatológica (Franks, Layton, & Glasier, 2008).

- *Síndrome de ovario poliquístico:*

Se define como la asociación de hiperandrogenismo con anovulación crónica en mujeres sin enfermedad de las glándulas adrenales o pituitaria. Clínicamente se caracteriza por la aparición de acné, alopecia, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad. Es considerada la causa más común de infertilidad y aunque su etiología es desconocida, se cree que son varios los factores que influyen en esta condición, estos pueden ser el incremento de los andrógenos ováricos, disfunción de la relación entre el hipotálamo y la hipófisis, hiperinsulinismo, entre otros (Gallardo Guerra, Cuixart Costa, & Fuentes Rodríguez, 2012) (Jing, Liang-Zhi, Tai-Xiang, Ying, & Yu-Jian, 2008).

Dentro del tratamiento de esta condición hiperandrogénica se emplean alternativas medicamentosas como la ciproterona, que es útil en estos casos por su efecto antigonadotrópico y antiandrogénico. Se conoce que la combinación de esta progestina con estradiol, logra la supresión del hiperandrogenismo con la consecuente mejoría de los síntomas clínicos. La ciproterona es ampliamente usada en el tratamiento de las condiciones androgénicas severas en mujeres por su potente efecto antiandrogénico mediado por la inhibición de la esteroidogénesis, la inhibición de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa y el bloqueo de sus receptores. Además, se le atribuye su efecto antiandrogénico a su capacidad de inhibición competitiva del enlace dihidrotestosterona (DHT) a su receptor en el citoplasma, bloqueando el efecto intracelular de la DHT (Gallardo Guerra, Cuixart Costa, & Fuentes Rodríguez, 2012).

### 2.2.3 Uso “Off-label” de los productos que contienen Etinilestradiol y Ciproterona

Aunque los productos a base de etinilestradiol y ciproterona son principalmente prescritos como tratamientos de segunda y tercera línea en condiciones severas de acné e hirsutismo, es bien conocido que estos medicamentos son empleados como productos anticonceptivos ya que previenen la ovulación. De acuerdo a la agencia reguladora de Francia, 4 mujeres murieron en los últimos 25 años como resultado de eventos tromboembólicos tras el consumo de productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, además, se registró que otras 125 mujeres experimentaron efectos indeseables que pusieron en peligro su vida con el consumo de estos mismos productos; de estas, 37 mujeres eran consumidoras para el tratamiento de acné moderado (McGarrity, 2013).

A pesar de que estos productos fueron aprobados en Francia para el tratamiento de condiciones clínicas de carácter androgénico como un tipo de acné severo, la ANSM estima que más de 300.000 mujeres han comprado y utilizado los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona como anticonceptivos. Francia no ha sido el único país que ha emitido alertas de seguridad sobre estos productos, en 1994 varios países entre ellos Alemania y Malasia, expresaron su preocupación acerca de la venta y el uso de estos productos con fines anticonceptivos, por lo que restringieron su indicación a terapias de segunda línea para el tratamiento de acné severo en mujeres con signos de desbalance hormonal (McGarrity, 2013).

En Canadá, de acuerdo a reportes oficiales del Instituto de Salud de ese país, 11 casos de muerte han sido vinculados al uso de Diane®35 desde que este producto salió al mercado en 1998. En el mismo informe se encontró que desde el año 2000 se reportaron 195 casos de reacciones adversas que en su mayoría pusieron en peligro la vida de las pacientes canadienses, razón por la cual el Instituto de Salud emitió comunicados de alerta en los años 2002, 2003 y 2005 en contra del uso anticonceptivo de estos productos por su elevado riesgo de tromboembolismo venoso y pulmonar (Health Canada, 2002) (McGarrity, 2013).

Mientras que varios países alrededor del mundo han emitido comunicados de “tranquilidad y consideración cuidadosa” en relación a los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, el Comité de Farmacovigilancia y Evaluación del Riesgo de Europa, PRAC por sus siglas en inglés, ha iniciado la revisión formal de la evidencia disponible de los beneficios y los riesgos de estos medicamentos para finalmente emitir recomendaciones en favor de las actuales autorizaciones de mercado, o por el contrario

sugerir que estas deban ser modificadas, suspendidas o revocadas, cuidando el interés de las usuarias actuales y potenciales en la Unión Europea (LAREB, 2013).

#### 2.2.4 Riesgo de Tromboembolismo venoso y pulmonar

Es ampliamente conocida la relación entre la exposición a los estrógenos exógenos (preparados hormonales orales) y el incremento del riesgo de eventos vasculares. No sucede lo mismo respecto a los estrógenos endógenos y el riesgo de trombosis, cuya relación ha sido poco estudiada.

Los preparados hormonales simples y combinados inducen una serie de modificaciones en diversas proteínas involucradas en la hemostasia que alteran el estado de equilibrio dinámico de la misma (Martínez & Avecilla, 2007). Estas transformaciones son provocadas por la acción hormonal directa sobre la síntesis de proteínas en el hepatocito, lo que se traduce en una elevación de factores prohemostáticos (factor von Willebrand, factores II, VII, VIII y X, proteína C reactiva, homocisteína y fibrinógeno), un descenso cuantitativo de anticoagulantes naturales (proteína S libre, TFPI-libre, antitrombina) o un defecto funcional de los mismos (Wendler, y otros, 1995). Los estrógenos exógenos ejercen un potente efecto procoagulante, mientras que los progestágenos tienen un ligero efecto profibrinolítico, provocando un resultado global de hipercoagulabilidad adquirido, que depende de la dosis de estrógeno y del tipo de progestágeno que se consuma (Ramírez Polo & Rodríguez Martorell, 2011) (Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, 1995).

En relación a la acción procoagulante de los preparados hormonales orales, los primeros datos se conocen de casos aislados de mujeres sanas en los años sesenta, resultados que fueron confirmados posteriormente a través de estudios epidemiológicos de tipo casos y controles, donde se logró establecer un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de padecer complicaciones tromboembólicas, en comparación con mujeres en edades fértiles que no los consumieron (Ramírez Polo & Rodríguez Martorell, 2011) (Wooltorton, 2003). Los complejos hormonales de tercera generación fueron creados en principio, para reducir los efectos adversos graves asociados, especialmente las complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que estas nuevas combinaciones de estrógenos exógenos y progestágenos no reducen dichos efectos sino que incrementan el riesgo de eventos como tromboembolismo venoso y pulmonar en comparación con las generaciones previas (Cauci, Di Santolo, Culhane, Stel, Gonano, & Guaschino, 2008).

La evidencia científica demuestra una asociación entre la sensibilidad elevada de la proteína C reactiva y/o homocisteína y la aparición de enfermedades cardiovasculares en mujeres sanas y en edad reproductiva que consumen preparados hormonales de tercera generación; estos dos biomarcadores se han asociado a lesiones endometriales, trombosis venosa, infarto del miocardio, isquemias, enfermedades arteriales y muerte cardíaca súbita (Cauci, Di Santolo, Culhane, Stel, Gonano, & Guaschino, 2008). Desde 1995 se empezó a reportar riesgos incrementados de presentar eventos trombóticos entre mujeres que consumieron complejos hormonales de tercera generación, en comparación con las que consumieron los de segunda generación, fundamentados en medidas de asociación de "Odds Ratio" que oscilaban entre 1.5 y 2.2 (Kemmeren, Algra, & Grobbee, 2001).

En 2001, los resultados de un metaanálisis mostraron que los preparados hormonales de tercera generación están asociados a un incremento de 1.7 veces el riesgo de presentar trombosis venosa y pulmonar en comparación con los preparados hormonales de segunda generación (Brown & Vartan, 2011) (Kemmeren, Algra, & Grobbee, 2001). En este mismo estudio se estimó que el incremento del riesgo de las usuarias de preparados hormonales de tercera generación era de 1.5 por 10.000 mujeres por año, y aunque la tasa de muerte relacionada a trombosis venosa fue baja, los eventos no fatales generaron efectos de considerable seriedad. Los resultados crudos pronosticaron que 4 de cada millón de muertes de mujeres/año pudieron prevenirse cambiando los preparados hormonales orales de tercera generación por los de segunda. En los 5 años posteriores, 16 estudios observacionales fueron realizados para valorar el riesgo reportado; 3 de ellos no encontraron diferencias en relación al riesgo de tromboembolismo entre las usuarias de preparados hormonales orales de tercera y segunda generación, pero los 13 restantes confirmaron el riesgo incrementado en las usuarias de complejos hormonales orales de tercera generación, riesgo que fluctuaba entre 1.4 y 4 (Drife, 2001).

Aunque los resultados son contundentes, ciertos autores afirman que los beneficios de los preparados hormonales orales de tercera generación superan sus riesgos en mujeres sin otros factores de riesgo cardiovascular (Kemmeren, Algra, & Grobbee, 2001).

### **2.3 Revisión de la morbilidad asociada al uso de los preparados hormonales de tercera y cuarta generación**

Cuando se considera qué impacto puede estar causando en la salud humana un medicamento o un factor ambiental recientemente introducido, es necesario revisar los cambios en las tendencias de mortalidad partiendo de todas sus posibles causas generales

y específicas, así como también de determinadas morbilidades que puedan asociarse entre los grupos de población expuestos a la variable de estudio.

El riesgo de tromboembolismo venoso asociado al consumo de preparados hormonales combinados ya es conocido entre la comunidad científica. De hecho, la Organización Mundial de la Salud participó en un estudio en colaboración acerca de las enfermedades cardiovasculares y el uso de hormonas esteroideas en anticoncepción, encontrando que el riesgo de eventos vasculares especialmente tromboembolismo venoso y pulmonar entre las pacientes que usaron preparados hormonales orales fue aproximadamente 3 a 4 veces más elevado que aquellas que no los consumieron (Brown & Vartan, 2011) (Suissa, Spitzer, Rainville, Cusson, Lewis, & Heinemann, 2000).

En la década de los 90, suscitó gran atención el elevado riesgo de tromboembolismo venoso asociado con las progestinas, componentes primordiales de los preparados hormonales de tercera y cuarta generación. Algunos datos sugieren que las progestinas están asociadas a riesgos más elevados de eventos vasculares en comparación con preparados hormonales de generaciones inferiores como aquellos que contienen levonorgestrel. La revisión de la literatura disponible revela datos conflictivos en relación al riesgo incrementado de tromboembolismo venoso y pulmonar que se asocia con las progestinas que componen los preparados hormonales de tercera y cuarta generación. Algunos análisis concluyen que el uso de preparados hormonales que contienen progestinas como la drospirenona, se asocia con un riesgo entre 4 y 6 veces mayor que el riesgo que supone el uso de preparados hormonales que contienen levonorgestrel (CMAJ, 2013). Otros estudios de tipo casos y controles realizados en Reino Unido en el año 1995, revelaron un incremento significativo del riesgo de tromboembolismo venoso relacionado al consumo de preparados hormonales orales de tercera generación; resultados evidenciados en medidas de asociación de Odds-Ratio de 2.88 (95%, IC= 1.40-5.92), en comparación con el uso de preparados hormonales convencionales (Seaman H. E., 2013).

Otras publicaciones mostraron un riesgo incrementado de presentar eventos tromboembólicos con el uso de corto plazo (3 meses o menos) de preparados hormonales de tercera y cuarta generación. Sin embargo, estos últimos estudios presentaban limitaciones por el reducido número de participantes que tomaron preparados hormonales de tercera y cuarta generación ( $n=19$ ) a pesar del amplio número de participantes totales del estudio ( $n=3284$ ). Por otra parte, algunos estudios de casos y controles donde se evaluó la variable drospirenona, revelaron que el uso de preparados hormonales orales que contenían esta progestina no presentó un incremento evidente del riesgo de tromboembolismo venoso (Brown & Vartan, 2011).

En conclusión, no se cuenta con resultados definitivos que justifiquen el riesgo incrementado de eventos tromboembólicos en mujeres que consumen preparados hormonales de tercera y cuarta generación, muchas veces por las limitaciones metodológicas que caracterizan estos estudios y hacen que su validez externa sea condicionada. Aunque la mayoría de las autoridades reguladoras alrededor del mundo coinciden en que el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos es positivo, es controvertible su permanencia en el mercado mientras que no se garantice su uso apropiado (CIMUN, 2013).

Por el momento, la agencia reguladora de referencia de la Unión Europea, EMA por sus siglas en inglés, emitió un comunicado en Mayo de 2013 en el cual provee recomendaciones de minimización del riesgo a través de la implementación de medidas adicionales que permitan actualizar la información de seguridad de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, además de sugerir la creación de material educativo destinado a prescriptores, expendedores y pacientes donde se resalte el riesgo de eventos tromboembólicos con el uso de estos productos (European Medicines Agency , 2013).

#### **2.4 Generalidades de los Estudios de Utilización de Medicamentos.**

Los estudios de utilización de medicamentos fueron definidos por la Organización Mundial de la Salud como aquellos trabajos de investigación que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con énfasis especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Dentro de estos estudios se incluyen aspectos cuantitativos y cualitativos de los determinantes del uso de los medicamentos y de sus efectos, en pacientes específicos o en la población general (Alvarez Luna, 2004)

Este tipo de estudios son considerados como indicadores socio-sanitarios, que permiten la evaluación y el diseño de estrategias de intervención futuras, que tienen como objetivo general mejorar la calidad de utilización de los medicamentos mediante el fortalecimiento del nivel de conocimiento de los mismos. Así pues, este tipo de investigaciones facilita la identificación de los problemas relacionados con el empleo de los fármacos, los factores que condicionan la mala utilización y la magnitud de la misma, creación de posibles soluciones y la evaluación del impacto (Aza Pascual-Salcedo, Garjón Parra, Pina Gadea, & Labarta Mancho, 2003).

Los estudios de utilización de medicamentos pueden aplicarse tanto a nivel sanitario como hospitalario. De acuerdo al objetivo y al origen de los datos, se pueden clasificar en:

- *Estudios de oferta de medicamentos*: La fuente de información son los catálogos nacionales de especialidades farmacéuticas, las guías farmacoterapéuticas, etc. Estos documentos permiten estudiar la calidad de la oferta y de la información que proporcionan diferentes fuentes.
- *Estudios cuantitativos de consumo*: Las fuentes de información son las cifras de ventas del mercado obtenidas por empresas privadas y los datos suministrados por los bancos de información de medicamentos. Con este tipo de información se pueden estudiar las tendencias comparadas de consumo.
- *Estudios cualitativos de consumo*: La fuente de información es la misma de los estudios cuantitativos. En este tipo de estudios se analiza la calidad farmacológica intrínseca de los fármacos que se utilizan.
- *Otros estudios cualitativos*: La fuente de información la proporcionan las prescripciones médicas. Este tipo de estudio puede realizarse a diferentes niveles, entre ellos: *Estudios de prescripción* (análisis de la relación entre la indicación y la prescripción), *Estudios de dispensación* (evaluación de la calidad de la dispensación y de la información suministrada al usuario), *Estudios de uso-administración* (valoración de la calidad del uso de los medicamentos por parte de los profesionales del salud y de los pacientes) y, *Estudios orientados a problemas* (realización de auditorías terapéuticas de acuerdo a criterios estandarizados de uso adecuado de los medicamentos) (Alvarez Luna, 2004)

En términos generales, los estudios de utilización de medicamentos proporcionan información descriptiva respecto al consumo de los fármacos, asociando varios aspectos útiles de investigación tales como los patrones de uso, estimación de necesidades de medicamentos y determinación de posibles políticas educacionales, informativas o legislativas.

## **2.5 Cadena de suministros farmacéuticos**

Este es el término técnico que representa la dinámica del sistema de personas, actividades, información y recursos involucrados en el flujo de productos o servicios farmacéuticos, desde el proveedor hasta el cliente final (ASHP, 1996). La cadena de suministros farmacéuticos tiene como objetivo asegurar que se satisfaga la demanda del cliente de forma coordinada y está compuesta por las siguientes etapas:

- 2.5.1 *Prescripción*: Implica la recomendación y directriz de uso de algún producto farmacéutico, realizada por personal médico que por su formación especializada posee el conocimiento científico para formular de forma correcta un medicamento, según lo establece el artículo 16 del Decreto 2200 de 2005 (Decreto 2200 de 2005, 2005). Sin embargo, es de público conocimiento que en gran parte de las ocasiones, son los pacientes e incluso los dispensadores de medicamentos quienes toman decisiones inapropiadas de uso de los medicamentos.
- 2.5.2 *Dispensación*: Define la actividad de entrega y distribución de medicamentos tras el análisis de la prescripción médica (de ser requerido), incluyendo la transmisión de la información sobre el uso adecuado de los mismos (Trap, Hansen, & Hogerzeil, 2000) En Colombia, esta actividad debe ser realizada por un Químico Farmacéutico, Tecnólogo en Regencia de Farmacia, Director de Droguería, Farmacéutico Licenciado, Expendedor de Drogas y Auxiliar en Servicios Farmacéuticos, de acuerdo a los artículos 3º y 19 del Decreto 2200 de 2005 modificado por el Decreto 2330 de 2006.

Si bien la normativa es muy clara en cuanto a las responsabilidades de cada actor del proceso de suministro de medicamentos, es importante resaltar que muchas veces es el paciente o el dispensador de los establecimientos farmacéuticos quien toma las decisiones o emite consejos respecto al uso de un medicamento, aún sin estar calificado para ello. Esta práctica cobra vital importancia en medicamentos que demandan control especial, por su potencial promotor de abuso, dependencia o mal uso que puede llegar a poner en riesgo la efectividad del tratamiento e incluso la vida del paciente.

En el caso especial de los medicamentos que contienen etinilestradiol y ciproterona esta es una situación recurrente, en la cual se observa una marcada tendencia a la auto prescripción por parte de las usuarias así como la emisión de recomendaciones de uso de marcas particulares por parte de los dispensadores farmacéuticos. En Colombia, los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona deben venderse bajo fórmula médica en todos los establecimientos farmacéuticos como está establecido en el numeral 3 del artículo 19 del Decreto 2200 de 2005, en el cual, se menciona la obligación del dispensador de exigir la prescripción médica para la venta de aquellos medicamentos en los que aparezca en la etiqueta la declaración “venta bajo fórmula médica”, así como la prohibición de las recomendaciones a los usuarios sobre la utilización de medicamentos o la inducción de compra de marcas particulares que reemplacen o sustituyan los medicamentos prescritos.

## 2.6 Técnica de simulación de compra

Se define “Técnica de simulación de compra” al método de estudio del comportamiento de los trabajadores en salud a través del manejo de clientes simulados, con el objetivo de caracterizar y evaluar las prácticas en la venta y dispensación de medicamentos (Madden, Ross-Degnan, & Kafle, 1997).

Bajo esta práctica el dispensador de medicamentos es cegado frente al investigador o cliente, mientras este último simula una compra dentro de uno o más escenarios preestablecidos que se aplican a múltiples trabajadores de la salud, arrojando información que al ser compilada refleja un panorama sobre la situación real de venta y dispensación (Kwena, Sharma, Muga, Wamae, & Bukusi, 2008).

Este método fue creado en la década de los años 60 para evaluar el desempeño de los médicos y las operaciones hospitalarias en países desarrollados, sin embargo, su aplicación se ha extendido a otros sectores de los servicios en salud, como es el caso de los establecimientos farmacéuticos (Madden, Ross-Degnan, & Kafle, 1997). En últimas, esta técnica constituye un recurso adaptable a gran variedad de ambientes y permite la obtención de información de forma rápida y confiable.

*2.6.1 Consideraciones éticas:* El consentimiento informado es una herramienta empleada en las investigaciones en la cual se solicita la autorización de los potenciales participantes para ser incluidos de forma voluntaria. En estos formatos se incluye la información más relevante sobre las intervenciones y objetivos de las investigaciones y se establecen los deberes y derechos a los cuales estarían sujetos los participantes (CIOMS, 1991).

En las investigaciones en las cuales los métodos de estudio implican mínimos riesgos para los participantes, éste requisito puede ser omitido, como es el caso de este proyecto. La justificación principal para no solicitar el consentimiento informado radica en que alertar al dispensador farmacéutico podría modificar su comportamiento y por ende sesgar la respuesta (Madden, Ross-Degnan, & Kafle, 1997). No obstante, en esta investigación se garantiza la confidencialidad de los sujetos omitiendo información personal que permita la identificación de los sujetos de estudio. Además, el investigador cuenta con el entrenamiento adecuado para realizar la simulación de compra.

## 2.7 Teoría de Muestreo

Dentro del marco de cualquier investigación es indispensable explicar el por qué se emplea una determinada metodología muestral como medio para acercarse al conocimiento de la realidad poblacional y no la población total.

En el presente proyecto se empleó el censo de droguerías registradas en la Secretaría de Salud de Bogotá D.C del año 2009 (versión más actualizada disponible), como población total de estudio y del cual se extrajo una muestra para aplicar la metodología de simulación de compra. La utilización del censo como muestra total, que consiste en la revisión de las variables de interés en todos los individuos de la población, resultaría ser muy costoso ya que en el registro que compone este marco muestral se cuenta con más de 2500 droguerías en la ciudad de Bogotá, lo cual hace de la aplicación de la metodología de simulación de compra al total de individuos una situación inviable por recursos económicos y de tiempo; en este sentido se planteó el uso de una muestra que permitió acercarse al conocimiento de la población con un margen de error y nivel de confianza establecido, con el fin de garantizar que la muestra fuera una adecuada representación de la población estudiada.

*2.7.1 Población/ Universo de estudio:* Es todo conjunto de elementos, finito o infinito, definido por una o más características, de las que gozan todos los elementos que lo componen (Bautista & L, 1998). Para la presente investigación la población corresponde a todas las droguerías registradas en la Secretaría de Salud con fecha de actualización del año 2009 para la ciudad de Bogotá.

No obstante, conviene distinguir entre población teórica y población estudiada. La primera, se define como el conjunto de elementos a los cuales se quiere extrapolar los resultados; la segunda, como el conjunto de elementos accesibles al presente estudio (International Marketing Services, 2006). La diferencia entre ambas define la calidad del marco muestral, entre más diferentes sean, significa que el marco muestral no es representativo de la población objetivo de estudio. Para la presente investigación, la población teórica fueron las droguerías de la ciudad de Bogotá y, la población estudiada corresponde a las droguerías registradas en la Secretaría de Salud de la misma ciudad, con fecha de actualización del año 2009.

*2.7.2 Marco Muestral:* Corresponde al registro detallado de los individuos de la población estudiada. Si la numeración o identificación de elementos o individuos se realiza sobre la población accesible o estudiada, y no sobre la población teórica, entonces el proceso recibe el nombre de marco o espacio muestral (DANE, 2005). Para la

presente investigación el marco muestral fue el registro de droguerías de la ciudad de Bogotá de la Secretaría de Salud de la misma ciudad, actualizado al año 2009.

El siguiente, es un ejemplo de la información disponible que compone el marco muestral de la presente investigación:

| ZONA             | RAZON SOCIAL        | DIRECCION                   |
|------------------|---------------------|-----------------------------|
| CHAPINERO        | 85                  | Clle 85 No. 16 A 29         |
| TEUSAQUILLO      | Carav.de Drog.      | Calle 45 No.15A-38          |
| TUNJUELITO       | DROGAS EL DESCUENTO | CL.51SUR #38-99             |
| DEL SUR          | 007 PLUS            | CLL.42 F No. 101B-10 SUR    |
| CHAPINERO        | 24 Horas            | Clle 100 No. 14 - 83        |
| DEL SUR          | 24 HORAS            | CLL.35 S No. 103A-05        |
| DEL SUR          | A B C DE LA 10      | Cll.10 Sur No. 42-18        |
| MEISSEN II NIVEL | A su salud M y M    | Cra 18 N°92-31 sur          |
| MEISSEN II NIVEL | A y C               | Cl 69F No. 1B - 83 sur      |
| DEL SUR          | A.R.G.              | CLL.51C No.89-13 SUR        |
| CHAPINERO        | Acuña               | Cra 15 No. 90 - 83          |
| DEL SUR          | ACUÑA               | CR. 86 No 47-93 SUR         |
| MEISSEN II NIVEL | Acuña (MCE)         | Cl 60 No. 18K - 33 Sur      |
| DEL SUR          | ACUÑA 1 DE MAYO     | Av.1de Mayo No. 49B -81 Sur |
| TEUSAQUILLO      | Acuña Av.Dor.       | Clle 26 No.42-97            |
| CHAPINERO        | Acuña Calle 72      | Av 15 No. 72 - 62           |
| DEL SUR          | ACUÑA CASTILLA      | CRA 77 N° 8 54              |
| DEL SUR          | ACUÑA CIUDAD MONTES | Cll. 8 Sur No 41A-05        |
| FONTIBON         | ACUÑA DE MODELIA    | CrA 80C N° 24C-26           |
| MODELIA          | ACUÑA DE MODELIA    | Calle 42 N°.77B-33          |

Tabla 1. Extracto de marco muestral de las droguerías registradas en la Secretaría de Salud de Bogotá

**2.7.3 Unidad de muestreo:** Concepto básico en la teoría del muestreo, que debe definirse claramente para construir el marco muestral, y corresponde a la unidad mínima de observación de la que se obtendrá información de las variables de estudio. Por convención estadística, se usará "N" para hacer referencia al número de unidades de muestreo que integran el Universo y, "n" para el número de unidades de muestreo en la muestra (DANE, 2005) . Para la presente investigación la unidad de

muestreo es la droguería o establecimiento farmacéutico, entendido esto como el individuo que vende y dispensa medicamentos al público.

**2.7.4 Representatividad:** Es el término utilizado para definir el elemento de identidad que permite asumir similares a dos poblaciones, por lo que dos poblaciones similares son representativas una de otra (Bautista & L, 1998) . Para el caso de la muestra lo que se busca es tener dos poblaciones representativas una de otra pero de diferente tamaño, luego el objetivo del muestreo es garantizar que la muestra es representativa del marco muestral y en el mejor de los casos de la población teórica o universo de estudio (International Marketing Services, 2006).

**2.7.5 Muestra:** Corresponde a la conformación del marco muestral. En todas las ocasiones en que no es posible realizar un censo o tener en cuenta todo el universo de estudio, lo conveniente es trabajar con una muestra, entendiendo por tal una parte representativa de la población. Para que una muestra sea representativa, y por lo tanto útil, debe de reflejar las similitudes y diferencias encontradas en la población y ejemplificar las características de la misma (Bautista & L, 1998) (DANE, 2005) .

## **2.8 Diseño muestral**

Especifica el tipo de muestreo a utilizar en la investigación y el mecanismo de selección. El diseño de la muestra para la presente investigación es de tipo Probabilístico Aleatorio Simple con selección por método de coordinado negativo sin reemplazamiento.

**2.8.1 Muestreo probabilístico:** Los métodos de muestreo probabilísticos son aquellos que se basan en el principio de equi-probabilidad, es decir, aquellos en los que todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para formar parte de una muestra y, consiguientemente, todas las posibles muestras de tamaño  $n$  tienen la misma probabilidad de ser elegidas. Sólo estos métodos de muestreo probabilísticos nos aseguran la representatividad de la muestra extraída y son, por tanto, los más recomendables (DANE, 2005).

**2.8.1.1 Muestreo aleatorio simple:** Si se selecciona un tamaño de muestra  $n$  de una población de tamaño  $N$  de tal manera que cada muestra posible de tamaño  $n$  tenga la misma probabilidad de ser seleccionada, el procedimiento de muestreo se denomina muestreo aleatorio simple. A la muestra así obtenida se le denomina muestra aleatoria simple. Considerando muestreo aleatorio sin reposición, se obtiene la muestra unidad a unidad de forma aleatoria sin reposición a la

población de las unidades previamente seleccionadas, teniendo presente además que el orden de colocación de los elementos en las muestras no interviene, es decir, muestras con los mismos elementos colocados en orden distinto se consideran iguales. De esta forma, las muestras con elementos repetidos son imposibles. Bajo muestreo aleatorio con reposición, las unidades seleccionadas son devueltas de nuevo a la población (DANE, 2005) (International Marketing Services, 2006).

2.8.1.2 *Método de selección Coordinado Negativo*: Es el procedimiento empleado para seleccionar la muestra una vez ha sido identificada, el proceso consiste en:

- 1) Se asigna un número a cada individuo de la población en el marco muestral.
- 2) A través de algún medio mecánico (bolas dentro de una bolsa, tablas de números aleatorios, números aleatorios generados con una calculadora u ordenador, etc) se eligen tantos sujetos como sea necesario para completar el tamaño de muestra requerido (DANE, 2005).

2.8.2 *Tamaño de muestra para estimar la proporción de la población*: Para calcular el tamaño de muestra para la estimación de proporciones poblacionales se han de tener en cuenta los mismos factores que en el caso de la media (DANE, 2005). La fórmula que permitirá determinar el tamaño muestral es la siguiente:

$$n = \frac{N z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{(N-1)e^2 + z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}$$

donde:

$z_{\alpha/2}$  : z correspondiente al nivel de confianza elegido

P: proporción de una categoría de la variable

e: error máximo

N: tamaño de la población

### 3. METODOLOGÍA

---

El presente proyecto de investigación se desarrolló bajo los parámetros que se describen a continuación:

*3.1 Tipo de Estudio:* Estudio Observacional. Técnica de simulación de compra presencial. Corresponde a un Estudio de Utilización de Medicamentos de tipo cualitativo, enfocado en la calidad de dispensación y de la información suministrada al consumidor.

*3.2 Población de Estudio:* Establecimientos farmacéuticos (droguerías) registrados ante la Secretaría de Salud de Bogotá.

*3.3 Marco Muestral:* Base de datos de establecimientos farmacéuticos (droguerías), suministrada por la Dirección de Salud Pública de la Secretaría de Salud Distrital de Bogotá (actualizada al año 2009, última versión disponible), en la cual se identifica el nombre, la dirección y el sector de las droguerías de la población. De este marco se excluyen las droguerías homeopáticas, tiendas naturistas y farmacias que funcionan dentro o en convenio exclusivo con Instituciones Prestadoras de Salud (I.P.S), en donde solo se atiende al paciente afiliado, puesto que en ellas la entrega de medicamentos está condicionada por la prescripción médica.

*3.4 Diseño muestral:* El diseño de la muestra para la presente investigación fue de tipo Probabilístico Aleatorio Simple con selección por método de coordinado negativo sin reemplazamiento.

*3.4.1 Variables de interés:* Para este proyecto, las variables de interés se clasificaron en dos tipos:

- *Variables de estudio:* Aquellas que se midieron u observaron en las unidades de muestreo. Para esta investigación corresponden a las variables de distribución y venta del principio activo contenido en los medicamentos analizados.
- *Variables de clasificación:* Para este estudio la variable de clasificación estimada fue la zona de la ciudad donde se encuentra ubicada la droguería.

La base de datos que se obtuvo durante el levantamiento de información tiene la siguiente estructura:

| Encuestador | Dirección de la droguería | Zona | Fecha de aplicación de guion | Escenario | Resultado de venta | Condición | Marca ofrecida |
|-------------|---------------------------|------|------------------------------|-----------|--------------------|-----------|----------------|
|             |                           |      |                              |           |                    |           |                |
|             |                           |      |                              |           |                    |           |                |
|             |                           |      |                              |           |                    |           |                |
|             |                           |      |                              |           |                    |           |                |

Las primeras 5 variables (de izquierda a derecha), corresponden a variables de clasificación / identificación y las 3 restantes corresponden a variables de estudio.

- *Parámetros a Estimar:* El principal parámetro a estimar fue la proporción de establecimientos farmacéuticos que realizaron alguna distribución/ venta del principio activo en estudio, es decir se estimó la proporción de establecimientos farmacéuticos que llevaron a cabo alguna de las prácticas de distribución del principio activo en estudio, en los 3 escenarios.
- *Cobertura:* La cobertura geográfica y temporal de la investigación fue de la ciudad de Bogotá en el año 2009. La cobertura está delimitada por el marco muestral.

**3.5 Muestra de la Población:** Debido al gran tamaño de la población de estudio fue necesario seleccionar una muestra que permitiera el estimador más cercano al parámetro (prevalencia de venta sin prescripción médica). Para ello fue necesario emplear un muestreo de tipo probabilístico, en el marco del cual se realizó un muestreo aleatorio simple, tras la asignación de un número consecutivo a cada establecimiento farmacéutico y finalmente se consolidó la muestra de estudio con la selección aleatoria de los establecimientos farmacéuticos.

La fórmula que permitió determinar el tamaño muestral fue:

$$n = \frac{N z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{(N-1)e^2 + z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}$$

donde:

$z_{\alpha/2}$  : z correspondiente al nivel de confianza elegido

P: proporción de una categoría de la variable

e: error máximo

N: tamaño de la población

Para esta investigación el tamaño de muestra obtuvo el resultado que se muestra a continuación:

| PARAMETRO                                    | VALOR |
|--|-------|
| N  | 2596  |
| N-1  | 2595  |
| z alfa medios                                | 1.96  |
| p  | 0.7   |
| 1-p  | 0.3   |
| alfa   | 0.05  |
| alfa medios                                  | 0.025 |
| 1- alfa medios                               | 0.975 |
| e  | 0.08  |
| tamaño de muestra                            | 120   |
| total muestra                                | 361   |
| muestra por encuestador para 5 encuestadores | 72    |
| PARAMETRO                                    | VALOR |
| N  | 2596  |
| N-1  | 2595  |
| z alfa medios                                | 1.96  |
| P  | 0.7   |
| 1-p  | 0.3   |
| Alfa   | 0.05  |
| alfa medios                                  | 0.025 |
| 1- alfa medios                               | 0.975 |
| E  | 0.08  |
| tamaño de muestra                            | 120   |
| total muestra                                | 361   |
| muestra por encuestador para 5 encuestadores | 72    |

Tabla 2. Estimación del tamaño de muestra

Los parámetros anteriormente estimados corresponden al tamaño de muestra requerido para garantizar una confiabilidad del 95% en el nivel de efectividad de las visitas con un margen de error admisible del 8%, calculando además el total para los tres escenarios de estudio planteados y el número de encuestas que se le asignó a cada encuestador.

3.5.1 *Cálculo de factores de expansión:* Debido a que en este estudio las unidades de observación fueron seleccionadas mediante un muestreo aleatorio simple, cada unidad incluida en la muestra tuvo igual probabilidad de participar, y por tanto, cada una de ellas representó en la misma proporción a la totalidad de la población.

Por lo anterior, los factores de expansión se determinaron como el cociente entre el total de la población y el total de la muestra:

| Parámetro  | Valor |
|--|-------|
| Total Poblacional (N)                                    | 2596  |
| Tamaño de muestra (n)                                    | 142   |
| factor de expansión de cada elemento de la muestra (N/n) | 18.29 |

Lo anterior significa que cada una de las unidades de observación escogidas en la muestra representó a cerca de 18 establecimientos farmacéuticos de las 3 zonas de la ciudad establecidas. El factor de expansión por lo general es utilizado en la estimación del parámetro de interés cuando éste se relaciona a la estimación de totales poblacionales, y dado que este estudio pretendía realizar la estimación de una proporción, se utilizó el estimador definido en el diseño muestral. Al calcular los factores de expansión se logró establecer la relación de representatividad de cada elemento muestral en la población.

3.6 *Tasa de no respuesta:* El ajuste por “No Respuesta” se aplicó con el objetivo de reducir el sesgo que se pueda producir debido a la posibilidad de no conseguir la información de interés en alguno de los establecimientos farmacéuticos seleccionados en la muestra, o que estos ya no estuvieran ubicados en la dirección registrada en la base de datos del marco muestral. La técnica implementada consistió en proyectar un tamaño de muestra mayor al inicialmente estimado basándose en una proporción esperada de “no respuesta”.

Se estimó que de las visitas realizadas el 15% no serían exitosas (inexistencia del establecimiento farmacéutico, imposibilidad para encontrar la dirección) por lo que fue necesario incrementar el tamaño de muestra en esta proporción para poder garantizar la representatividad del estudio y las respectivas conclusiones.

| Incremento por no respuesta                  |     |
|--|-----|
| tamaño de muestra                            | 138 |
| total muestra                                | 415 |
| muestra por encuestador para 5 encuestadores | 83  |

3.7 *Levantamiento de los datos*: Para ejecutar el diseño muestral en el campo de la investigación, fueron necesarias las siguientes actividades:

3.7.1 *Construcción de los instrumentos de registro de datos*: Para la presente investigación se empleó el registro de audio con captura de variables relevantes en formato digital (Anexo 1). Posteriormente, se traspasó la información relevante al formato físico creado para la captura de los datos a evaluar.

3.7.2 *Capacitación del personal en levantamiento de datos en campo y procesamiento de la información*: Esta actividad permitió que todas las personas que participaron en el levantamiento de datos y el procesamiento de los mismos (5 encuestadores) conocieran los objetivos del estudio, el problema de investigación y justificación, el diseño de muestreo, las variables a analizar, la técnica de obtención de datos y su procesamiento al formato físico (Anexo 2). Durante la capacitación se hizo especial énfasis en el correcto uso de las técnicas de obtención de datos a través del método de simulación de compra, y particularmente en las referidas a la aplicación de formato físico de recolección de datos y las mediciones directas.

3.8 *Simulación y escenarios de compra*: Con la intención de identificar los conocimientos, actitudes y prácticas de los expendedores de medicamentos en la ciudad de Bogotá, se plantearon 3 escenarios de compra simulada de acuerdo a las indicaciones autorizadas en Colombia y el uso “Off-Label” conocido para estos productos:

- *Escenario 1*: Compra de algún producto que contenga etinilestradiol y ciproterona con fines anticonceptivos (Alternativas de respuesta: Venta libre, venta con indagación de la prescripción médica, venta con solicitud de la prescripción médica, negación de la venta por indicación no aprobada, ausencia del producto, desconocimiento del producto)
- *Escenario 2*: Compra de algún producto que contenga etinilestradiol y ciproterona para el tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné

(Alternativas de respuesta: Venta libre, venta con indagación de la prescripción médica, venta con solicitud de la prescripción médica, ausencia del producto, desconocimiento del producto)

- *Escenario 3*: Compra de algún producto que contenga etinilestradiol y ciproterona para el tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné y con fines anticonceptivos (Alternativas de respuesta: Venta libre, venta con indagación de la prescripción médica, venta con solicitud de la prescripción médica, negación de la venta por indicación no aprobada, ausencia del producto, desconocimiento del producto).

La información obtenida en la simulación de compra en cada uno de los escenarios fue registrada en grabadoras de voz y llevada a cabo por personal entrenado en la realización del estudio. Para ello, el personal empleó un diálogo base que podía ser modificado en razón de posibles variaciones que pudieron presentarse en la interacción con el expendedor (Anexo 3). Finalizada la simulación, el personal entrenado traspasó la información obtenida a formatos físicos de recolección de datos

*3.8.1 Procesamiento de datos*: Un vez terminado el levantamiento de datos en el campo los encuestadores traspasaron la información al formato físico de recolección de datos. El ingreso de datos se realizó inmediatamente después del levantamiento en campo, para evitar que los encuestadores se desligaran del tema.

*3.9 Manejo de los datos y análisis*: La base de datos se construyó en hojas de cálculo de Excel. El análisis de los datos fue de tipo multivariado, haciendo uso de métodos de estadística descriptiva e inferencial a través de la herramienta estadística SPSS.

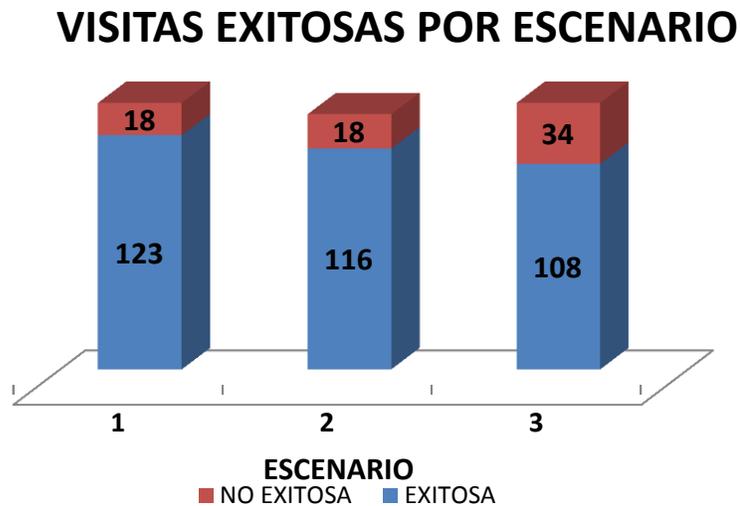
## 4. RESULTADOS

---

En este capítulo se muestra el resultado de los análisis de la información recolectada a partir de la muestra de estudio, haciendo uso de los métodos de estadística descriptiva e inferencial, con los cuales se dará alcance a los objetivos específicos del proyecto.

### 4.1 Proporción de venta

La Gráfica 1. muestra el número de visitas exitosas y no exitosas en cada uno de los 3 escenarios de simulación de compra.



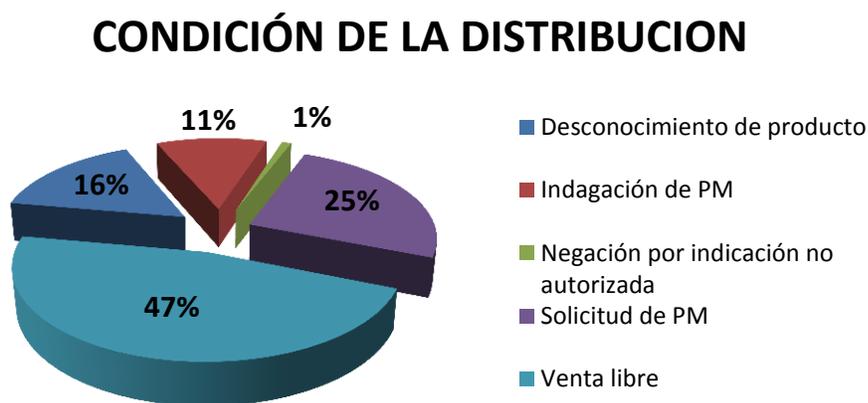
Gráfica 1. Número de visitas exitosas y no exitosas por escenario evaluado.

La variable de visitas exitosas por escenario, muestra la efectividad de la simulación de compra por cada escenario establecido en el estudio, definiéndose “visita exitosa” como aquella en la que se logró a través del cliente simulado, efectuar la compra del medicamento independientemente de la condición de venta, es decir, sin importar si el expendedor indagó o no sobre la prescripción médica, si la solicitó o no, o si por el contrario efectuó una venta libre.

El porcentaje total de éxito en las simulaciones de compra del medicamento en los 3 escenarios evaluados fue del 83%, consiguiendo realizar 347 visitas con resultado efectivo de compra.

#### 4.2 Condiciones de la distribución del medicamento.

La Gráfica 2. muestra la proporción de ocurrencia de cada una de las condiciones de venta que se encontraron en los 3 escenarios de simulación de compra.



Gráfica 2. Proporción de ocurrencia de las condiciones de venta.

\*PM: Prescripción médica

A partir de la muestra analizada, se pudo determinar que en cerca de la mitad de las simulaciones de compra, se logró la venta libre del producto, mientras que en la cuarta parte, el expendedor, solicitó la prescripción médica, restringiendo la venta ante la presentación obligatoria de la misma. Por otra parte, se encontró que en el 11% de los establecimientos farmacéuticos visitados, se indagó sobre la prescripción médica sin restringir la venta del producto.

En el 16% de los establecimientos farmacéuticos visitados, el expendedor desconocía los principios activos indagados por lo que la simulación de compra no fue exitosa. En el 1% de las simulaciones, la compra no fue exitosa por la negación de la venta en relación al conocimiento del expendedor sobre la indicación no autorizada del producto. Finalmente en el 25% de los establecimientos farmacéuticos visitados se logró la compra exitosa del producto ante la presentación obligatoria de la prescripción médica.

En general, se pudo observar que la práctica más común en los establecimientos farmacéuticos visitados, es la venta libre del medicamento, seguido por la venta ante la indagación de la prescripción médica, sin restringir la distribución por la presentación o no de la misma.

#### 4.3 Condición de la venta por escenario

La Tabla 3. muestra la distribución de la condición de venta encontrada en cada uno de los escenarios evaluados.

| Condición de venta                    | ESCENARIO 1 | ESCENARIO 2 | ESCENARIO 3 | TOTAL      |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Desconocimiento de producto           | 14          | 18          | 34          | 66         |
| Indagación de PM                      | 11          | 19          | 17          | 47         |
| Negación por indicación no autorizada | 4           | 0           | 0           | 4          |
| Solicitud de PM                       | 20          | 59          | 26          | 105        |
| Venta libre                           | 92          | 38          | 65          | 195        |
| <b>TOTAL</b>                          | <b>141</b>  | <b>134</b>  | <b>142</b>  | <b>417</b> |

Tabla 3. Distribución de la condición de venta por escenario

\*PM: Prescripción médica

De la tabla se destaca que la condición “venta libre” predominó en los escenarios 1 y 3, en los cuales estaba involucrado el fin anticonceptivo en el uso del producto.

Por otra parte, se encontró que en el 11% del total de las visitas se logró la venta exitosa del medicamento sólo con expresar que se tenía una prescripción médica, sin que el expendedor la solicitara, a pesar de que éste es un medicamento de venta exclusiva ante la revelación de la misma.

#### 4.4 Distribución de simulaciones con compra exitosa por zona visitada

La Tabla 4. muestra la cantidad de visitas exitosas y no exitosas en cada una de las zonas visitadas, además de la condición de venta que se encontró en cada una de ellas.

| ZONA                        | CONDICIÓN                             | EXITOSA    | NO EXITOSA | TOTAL      |
|-----------------------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| CENTRO ORIENTE              | Desconocimiento de producto           |            | 18         | 18         |
|                             | Indagación de PM                      | 12         |            | 12         |
|                             | Negación por indicación no autorizada |            | 4          | 4          |
|                             | Solicitud de PM                       | 25         |            | 25         |
|                             | Venta libre                           | 85         |            | 85         |
| <b>TOTAL CENTRO ORIENTE</b> |                                       | <b>122</b> | <b>22</b>  | <b>144</b> |
| CHAPINERO                   | Desconocimiento de producto           |            | 14         | 14         |
|                             | Indagación de PM                      | 18         |            | 18         |
|                             | Solicitud de PM                       | 53         |            | 53         |
|                             | Venta libre                           | 44         |            | 44         |
| <b>TOTAL CHAPINERO</b>      |                                       | <b>115</b> | <b>14</b>  | <b>129</b> |
| DEL SUR                     | Desconocimiento de producto           |            | 34         | 34         |

|               |                  |     |     |
|---------------|------------------|-----|-----|
|               | Indagación de PM | 17  | 17  |
|               | Solicitud de PM  | 27  | 27  |
|               | Venta libre      | 66  | 66  |
| TOTAL DEL SUR |                  | 110 | 34  |
| TOTAL         |                  | 347 | 70  |
|               |                  |     | 417 |

Tabla 4. Distribución de simulaciones con compra exitosa por zona.

Se destaca de esta tabla resumen, que la zona Sur presentó la mayor frecuencia de visitas con compra no exitosa del medicamento por desconocimiento del producto, mientras que la zona Centro Oriente fue la única zona en la cual se negó la venta del producto por indicación no autorizada del mismo. Para validar las diferencias encontradas en esta observación descriptiva, se realizó la prueba de diferencias de la condición de venta por zonas de la ciudad a través del estadístico “chi cuadrado”, encontrándose que:

Ho: La distribución de la variable “condición de venta” es igual en todas las zonas de la ciudad.

Ha: La distribución de la variable “condición de venta” es diferente en al menos dos zonas de la ciudad.

#### Pruebas de chi-cuadrado

|                         | Valor               | gl | Sig. Asintótica<br>(2 caras) |
|-------------------------|---------------------|----|------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 45,980 <sup>a</sup> | 8  | <b>,000</b>                  |
| Razón de verosimilitud  | 45,224              | 8  | <b>,000</b>                  |
| N de casos válidos      | 417                 |    |                              |

a. 3 casillas (20,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,24.

En este caso se observa que el “P valor” de la prueba (números en negrita), es menor a 0.05, lo que permite establecer con un 95% de confiabilidad, que la distribución de la “condición de venta” resultó ser diferente en al menos dos zonas de la ciudad.

Con lo anterior, se logró determinar que la práctica y dinámica de venta del producto es diferente para las 3 zonas de la ciudad evaluadas, donde las zonas Sur y Centro Oriente presentaron la mayor frecuencia de venta libre del producto mientras que en la zona Chapinero se encontró mayor frecuencia en la solicitud de la prescripción médica para restringir la venta del producto.

#### 4.5 Distribución de la venta por marca comercial

La Gráfica 3. muestra la proporción de las marcas comerciales ofrecidas en las simulaciones de compra exitosas, incluyendo los 3 escenarios de evaluación.

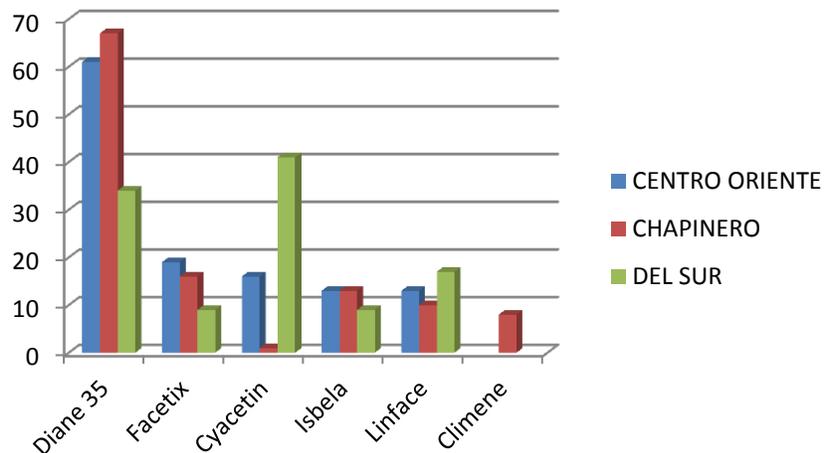


Gráfica 3. Proporción de las marcas comerciales ofrecidas en simulaciones de compra exitosas.

Se pudo apreciar que la marca comercial de mayor distribución fue Diane35® con 162 ofertas en las simulaciones de compra exitosas, seguida de Cyacetin® con 58 ofertas, Facetix® con 44 ofertas, Linface® con 40 ofertas, Isbela® con 35 ofertas, y en último lugar la marca comercial Climene® con 8 ofertas. Si bien la marca comercial Diane35® no es la de menor costo en el mercado, sí resultó ser la más conocida y ofrecida por los expendedores en la muestra analizada.

#### 4.6 Distribución de las marcas comerciales por zonas de la ciudad

La Gráfica 4. muestra la distribución de las marcas comerciales ofrecidas en las simulaciones de compra exitosas en las 3 zonas de la ciudad.



Gráfica 4. Distribución de las marcas comerciales por zonas de la ciudad

En cuanto al comportamiento de la distribución de las marcas comerciales ofrecidas por zona, se encontró que en la zona Sur, Cyacetin® fue la marca predominante, lo que probablemente esté relacionado a estratos socioeconómicos más bajos de esta zona y al precio del producto, pues de todas las marcas comerciales, ésta es la de menor valor. Por otra parte se observó, que la marca comercial Climene® fue ofrecida únicamente en la zona Chapinero.

También se logró determinar que la marca comercial Diane35® predominó en la dinámica de oferta en la mayoría de las zonas (Chapinero y Centro Oriente), lo que podría tener una posible relación con su accesible precio, entre \$30.000 y \$35.000 pesos, aproximadamente. Para verificar que las diferencias aquí observadas son estadísticamente significativas, se realizó la prueba del estadístico “chi cuadrado”, encontrándose que:

Ho: La distribución de la variable “marca comercial” es igual en todas las zonas de la ciudad.

Ha: La distribución de la variable “marca comercial” es diferente en al menos dos zonas de la ciudad

**Pruebas de chi-cuadrado**

|                         | Valor               | gl | Sig. Asintótica<br>(2 caras) |
|-------------------------|---------------------|----|------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 93,929 <sup>a</sup> | 14 | ,000                         |
| Razón de verosimilitud  | 103,611             | 14 | ,000                         |
| N de casos válidos      | 417                 |    |                              |

- a. 6 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,24.

En este caso se observa que el "P valor" de la prueba (números en negrita), es menor a 0.05, lo que permite establecer con un 95% de confiabilidad, que la distribución de la variable "marca comercial", resultó ser diferente en al menos dos zonas de la ciudad, por lo que se rechaza la hipótesis nula a favor de la alterna. De esta manera se logró determinar que la distribución de las marcas comerciales ofrecidas es diferente para las 3 zonas de la ciudad evaluadas.

#### 4.7 Comportamiento de las marcas comerciales por escenario

La Tabla 5. muestra la distribución de las marcas comerciales ofrecidas en cada uno de los escenarios evaluados.

| MARCA             | ESCENARIO 1 | ESCENARIO 2 | ESCENARIO 3 | TOTAL      |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Climene®          |             | 8           |             | 8          |
| Cyacetin®         | 13          | 4           | 41          | 58         |
| Diane 35®         | 66          | 64          | 32          | 162        |
| Facetix®          | 16          | 19          | 9           | 44         |
| Isbela®           | 15          | 11          | 9           | 35         |
| Liface®           | 13          | 10          | 17          | 40         |
| Visita no Exitosa | 18          | 18          | 34          | 70         |
| <b>TOTAL</b>      | <b>141</b>  | <b>134</b>  | <b>142</b>  | <b>417</b> |

Tabla 5. Distribución de marcas comerciales por escenario

Se pudo apreciar que la marca comercial Diane35® fue el medicamento de mayor oferta en los escenarios 1 y 2 que principalmente estuvieron distribuidos en las zonas Centro Oriente y Chapinero, mientras que en el escenario 3 el medicamento predominante fue Cyacetin®, destacando que este escenario se indagó principalmente en la zona Sur.

Por otra parte, las marcas comerciales Facetix®, Isbela® y Liface® mostraron dinámicas de oferta muy similares en los 3 escenarios evaluados, mientras que la marca comercial Climene®, sólo se presentó en el escenario 2 en el cual sólo se refería a la indicación aprobada para este producto.

#### 4.8 Registro de ventas anuales para las marcas comerciales ofrecidas

Con el fin de complementar los hallazgos, se realizó una búsqueda de las ventas anuales de las 6 marcas comerciales encontradas en este estudio, en el periodo de tiempo comprendido entre Septiembre/2013 y Septiembre/ 2014. A través de la herramienta IMS Health se logró capturar la información del valor total de ventas y unidades vendidas por marca, como se muestra a continuación:

|       |      |                                   |                           | Sales value                           | Units sold           |                |
|-------|------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------|
|       |      |                                   |                           | YTD sep-14                            | YTD sep-14           |                |
|       |      | Laboratories                      | Molecules                 | 12.913.104.407                        | 461.813              |                |
| Prds. | 1.   | <b>Diane 35</b>                   | <b>Bayer Pharmaceutic</b> | <b>Cyproterone + Ethinylestradiol</b> | <b>7.088.208.047</b> | <b>218.458</b> |
| Packs | 1.1. | Diane 35 Grag. X 21               | Bayer Pharmaceutic        | Cyproterone + Ethinylestradiol        | 7.088.208.047        | 218.458        |
| Prds. | 2.   | <b>Facetix</b>                    | <b>Gynopharm</b>          | <b>Cyproterone + Ethinylestradiol</b> | <b>4.702.189.373</b> | <b>209.507</b> |
| Packs | 2.1. | Facetix Grag. X 21                | Gynopharm                 | Cyproterone + Ethinylestradiol        | 4.702.189.373        | 209.507        |
| Prds. | 3.   | <b>Isbela</b>                     | <b>Procaps</b>            | <b>Cyproterone + Ethinylestradiol</b> | <b>744.470.808</b>   | <b>22.632</b>  |
| Packs | 3.1. | Isbela Tabl 2 Mg X 21 (/03)       | Procaps                   | Cyproterone + Ethinylestradiol        | 744.470.808          | 22.632         |
| Prds. | 4.   | <b>Linface</b>                    | <b>Chalver</b>            | <b>Cyproterone + Ethinylestradiol</b> | <b>303.677.804</b>   | <b>9.977</b>   |
| Packs | 4.1. | Linface Tabl X 21                 | Chalver                   | Cyproterone + Ethinylestradiol        | 303.677.804          | 9.977          |
| Prds. | 5.   | <b>Climene</b>                    | <b>Bayer Pharmaceutic</b> | <b>Cyproterone + Estradiol</b>        | <b>69.957.368</b>    | <b>1.024</b>   |
| Packs | 5.1. | Climene Grag. X 21                | Bayer Pharmaceutic        | Cyproterone + Estradiol               | 69.957.368           | 1.024          |
| Prds. | 6.   | <b>Cyacetin</b>                   | <b>Profamilia</b>         | <b>Cyproterone + Ethinylestradiol</b> | <b>4.601.007</b>     | <b>215</b>     |
| Packs | 6.1. | Cyacetin Tabl Recub. 2 Mg X 21 (/ | Profamilia                | Cyproterone + Ethinylestradiol        | 4.601.007            | 215            |

Tabla 6. Ventas anuales de medicamentos (Colombia – Septiembre/2013 – Septiembre/2014)

La tabla 6. muestra que la marca comercial Diane35® fue la que reportó mayor volumen de ventas seguida por Facetix®, Isbela®, Linface®, Climene® y Cyacetin® en el periodo de tiempo evaluado.

## 5. DISCUSIÓN

---

Ésta investigación permitió determinar que a pesar de que existe la norma local referida en el Artículo Quinto de la Resolución 0234 del año 2005, la cual limita la distribución de los medicamentos sometidos al régimen de venta bajo fórmula médica, ante la previa exhibición de la misma (Resolución No. 0234, 2005) , ésta no se está cumpliendo en la mayor parte de los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Bogotá, tal como se evidenció en el gran porcentaje de visitas donde se efectuó una venta libre de los medicamentos que contienen etinilestradiol y ciproterona, para los 3 escenarios simulados.

Sumado a ello, se encontró una práctica habitual de los expendedores visitados que evidenciaba un elevado nivel de confianza por parte de los mismos, ante los potenciales compradores al momento de saber si se contaba o no con una prescripción médica, pues si bien una parte de ellos limitó la venta ante la presentación de la misma, otra parte sólo preguntó por ella, sin exigir su exhibición, incumpliendo también la norma.

Adicionalmente, se notó que la mayor parte de los expendedores poseen pobre conocimiento acerca de las indicaciones aprobadas y no aprobadas, así como también en el manejo de este tipo de productos, pues sólo en el 1% de las visitas se negó la venta por uso no aprobado para estos medicamentos (escenario 1). Así mismo, lo anterior se corroboró, en los resultados de venta libre obtenidos en el escenario destinado al fin anticonceptivo, pues de los 3 escenarios establecidos, éste fue el que mostró mayor proporción de venta sin prescripción médica, haciendo evidente la falta de información acerca del uso reglamentado de estos productos.

Los resultados aquí encontrados coinciden con otras investigaciones realizadas en países como Francia, en las cuales se han determinado las condiciones del acceso y la venta de dichos productos, encontrándose que alrededor de 300.000 mujeres han comprado y utilizado los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, con fines anticonceptivos, adquiriéndolos de forma libre (European Medicines Agency, 2013) .

Estos hallazgos reflejan un problema en relación a la importancia que le dan los expendedores a los productos que manejan, pues la mayoría de ellos parece no tener clara la responsabilidad implícita en la manipulación de medicamentos, la información que se suministre acerca de ellos y los posibles riesgos que el mal uso pueda provocar a la salud de los consumidores (Niño Cordero, 2010).

En relación a la condición de venta en las zonas de la ciudad visitadas, se encontró que la mayor proporción de venta libre ocurrió en las zonas Centro Oriente y Sur, y la menor en la zona Chapinero, que además mostró ser la de mayor frecuencia de venta determinada por la presentación de la prescripción médica, y la única en la que se negó el producto ante el escenario con fines anticonceptivos exclusivos. Esto muestra una posible diferencia entre zonas respecto a la práctica y dinámica de venta de los expendedores en la ciudad de Bogotá, que podría relacionarse posiblemente al conocimiento de los mismos respecto a la Resolución 0234 del año 2005, y a las indicaciones aprobadas para los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona.

En respuesta a otro de los objetivos del estudio, los resultados encontrados permitieron determinar la dinámica de oferta de las marcas comerciales que existen en el mercado, encontrándose que la marca más ofrecida por los expendedores, independientemente de la condición de venta, fue Diane35® seguida por Cyacetin®; mientras que la de menor oferta fue Climene®, en los 3 escenarios evaluados. Esto podría estar relacionado al precio de estas marcas comerciales, pues las dos primeras oscilan entre \$26.000 y \$36.000, mientras que la última de ellas tiene un valor de \$71.000, en promedio. Estos hallazgos coinciden con el registro de unidades vendidas de las 6 marcas comerciales encontradas en este estudio, en el cual se encontró que Diane35® fue la que reportó mayor volumen de ventas en el periodo de tiempo comprendido entre Septiembre/ 2013 y Septiembre/2014.

Estos hallazgos también podrían vincularse con los estratos socioeconómicos de las zonas visitadas, pues se encontró que las marcas comerciales de menor costo, como es el caso de Cyacetin®, Diane35® y Lynface®, fueron las de mayor oferta en las zonas Sur y Centro Oriente, mientras que en la zona Chapinero, donde el estrato socioeconómico está ligado a un mayor poder adquisitivo, se encontró oferta de la marca comercial Climene®, que en términos de precio, duplica el valor de las otras 5 marcas ofrecidas.

Los resultados de ventas sumados a las condiciones de venta encontradas en este estudio, sugieren que los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, están siendo ampliamente adquiridos por las mujeres colombianas en contextos irregulares, y aunque no se conozca una cifra exacta acerca de la cantidad de mujeres que podrían estar consumiéndolo para las indicaciones aprobadas y no aprobadas, las cifras del Observatorio de Medicamentos de la Federación Médica Colombiana, permiten hacerse una idea. Esta institución encontró que bajo la marca comercial Diane35® se vendieron en Colombia casi \$51.447 millones entre los años 2007 y 2012; mientras que la marca

Facetix®, vendió alrededor de \$14.626 millones, y Linface® comercializó \$786 millones, en el mismo periodo (Redacción vivir, 2013)

Por otra parte, esta misma entidad comparó las ventas de Diane35® y Roacutan® (medicamento utilizado en el tratamiento del acné severo) en el año 2012, encontrando que mientras este último reportó ventas por unos \$3.500 millones, Diane35® sumó cerca de \$7.716 millones, lo que conduce a preguntarse cuánto de este dinero provino de mujeres que lo obtuvieron con fines anticonceptivos, en lugar de una opción de tratamiento para el acné, como está indicado (Redacción vivir, 2013). Este panorama parece preocupante, pues evidencia la falta de regulación y control en la dispensación y venta de medicamentos que son de prescripción médica, pero que en nuestro país se venden libremente.

Estas prácticas de distribución y venta llevaron a cuestionar el impacto del mal uso de estos productos sobre la salud de las usuarias colombianas, por lo que se recurrió a la base de datos del Departamento de Evaluación de Tecnologías y Farmacovigilancia del INVIMA, para conocer el reporte de eventos adversos probable, posible y definitivamente relacionados a estos productos, desde el año 2009 (Anexo 4). En este documento se encontró una amplia diversidad de eventos serios y no serios experimentados por usuarias de productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, dónde resaltan los eventos de trombosis venosa profunda, hipertensión intracraneal y hematuria, los cuales requirieron hospitalización.

Estas observaciones coinciden con la información contenida en la literatura, en la cual se describe la relación entre el consumo de preparados hormonales de tercera y cuarta generación y la ocurrencia de eventos vasculares y trombóticos; encontrándose que la única manera de prevenir estos eventos y evitarle a los sistemas de salud gastos prescindibles, es conociendo en la medida de lo posible los factores de riesgo de cada mujer en el momento de la prescripción, datos que sólo un especialista clínico puede analizar (Martínez & Avecilla, 2007).

En relación a las medidas regulatorias, basadas en los eventos adversos registrados en la base de datos de farmacovigilancia del INVIMA, y en las conclusiones científicas que emitió el Comité de Farmacovigilancia y Evaluación del Riesgo – PRAC, por sus siglas en inglés, en el año 2013, se determina que existen en el mercado tratamientos farmacológicos alternativos para el tratamiento de varios tipos de acné severo, hirsutismo y síndrome de ovario poliquístico, que representan para las usuarias menor riesgo de

presentar reacciones adversas serias cómo las asociadas al consumo de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona (European Medicines Agency, 2013).

Aunado a lo anterior, y a los resultados encontrados en este estudio, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMA, encontró en el año 2012 que el uso no autorizado de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona equivaldría principalmente al fin anticonceptivo en pacientes sin necesidad de tratamiento del acné ni del síndrome de ovario poliquístico, notando que el 53% de las usuarias lo consumieron como anticonceptivo, motivado en el 28% de los casos por el acné y en el 25% por otras razones (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee- PRAC, 2013).

Estos resultados sumados a otros, como los encontrados en la investigación de Claudia Yaneth Niño Cordero, en la cual se evaluó el cumplimiento del control de la venta de antibióticos en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Bogotá en el año 2010, reflejan los inconvenientes que se están presentando en estos servicios de salud en relación a las prácticas de dispensación y venta de medicamentos así como en la información que reciben los potenciales usuarios de los mismos (Niño Cordero, 2010).

La automedicación con medicamentos de venta exclusiva bajo fórmula médica es un problema evidente, y si bien hay normas que lo prohíben, los hallazgos encontrados en estos estudios sugieren la importancia y necesidad de establecer medidas de control más eficaces; cómo podría ser el caso de campañas periódicas de vigilancia, programas de divulgación y estudios socio-culturales que permitieran determinar los comportamientos de los usuarios y expendedores de medicamentos.

Finalmente, ésta investigación reflejó que gran parte de los establecimientos farmacéuticos visitados, son tomados sólo como entidades de naturaleza comercial, sin tener en cuenta la función sanitaria que cumplen, ni los requisitos normativos enfocados a la promoción del buen uso de los medicamentos. Aunado a ello, este trabajo hizo evidente la necesidad de reglamentaciones más estrictas y la intervención de las entidades de control y vigilancia en la educación, prácticas y conocimientos de los expendedores, en relación a la distribución de los medicamentos, no sólo en pro de cumplir una norma, sino de ratificar la importancia del uso racional de los mismos.

## 6. CONCLUSIONES

---

1. La norma local referida en el Artículo Quinto de la Resolución 0234 del año 2005, que limita la distribución de los medicamentos sometidos al régimen de venta bajo fórmula médica, ante la previa exhibición de la misma, no se está cumpliendo a cabalidad en la mayoría de los establecimientos farmacéuticos visitados en la ciudad de Bogotá.
2. En la mayoría de los establecimientos farmacéuticos visitados se encontró la venta libre de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona, sobre todo en el escenario en el cual se buscaba el uso anticonceptivo exclusivamente.
3. La marca comercial más ofrecida por los expendedores visitados, independientemente de la condición de venta, fue Diane35®, lo que se correlaciona con las unidades vendidas registradas en la información histórica de ventas para este producto.

## 7. RECOMENDACIONES

---

Ejercer mayor control por parte de los organismos de vigilancia, pues los resultados encontrados reflejan que el uso de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona se está haciendo de manera desinformada e informal, sin supervisión médica como es debido.

Emitir posibles recomendaciones para el contexto de nuestro país, sugiriendo que estos productos sean contraindicados en pacientes con antecedentes o predisposición hereditaria a eventos vasculares y trombóticos.

Generar campañas de comunicación directa a los profesionales sanitarios y expendedores farmacéuticos para informar sobre los resultados encontrados.

Realizar campañas periódicas de vigilancia para controlar que la norma local referida en el Artículo Quinto de la Resolución 0234 del año 2005, sea cumplida.

Aplicar este mismo estudio en otras regiones de Colombia para determinar y comparar el cumplimiento de la norma local.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Instrumento digital para el registro de datos.

| FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS SIMULACIÓN DE COMPRA DE PRODUCTOS QUE CONTIENEN ETINILESTRADIOL Y CIPROTERONA   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| Dirección del establecimiento: _____  |                                   |
| Zona: _____   | Fecha de la simulación: _____     |
| Escenario: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3   | Duración de la simulación : _____ |
| Vende algún medicamento que contenga Etinilestradiol y ciproterona para el siguiente propósito? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> |                                   |
| <u>Escenario de simulación:</u>   |                                   |
| <input type="checkbox"/> Fines anticonceptivos  |                                   |
| <input type="checkbox"/> Tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné  |                                   |
| <input type="checkbox"/> Fines anticonceptivos <u>y</u> tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné   |                                   |
| <input type="checkbox"/> Venta <b>EXITOSA</b> del producto a base de etinilestradiol y ciproterona  |                                   |
| <u>Condición de venta:</u>  |                                   |
| <input type="checkbox"/> Venta libre  |                                   |
| <input type="checkbox"/> Indagación sobre prescripción médica   |                                   |
| <input type="checkbox"/> Solicitud de prescripción médica   |                                   |
| Marca comercial ofrecida/dispensada: _____  |                                   |
| <input type="checkbox"/> Venta <b>NO EXITOSA</b> del producto a base de etinilestradiol y ciproterona   |                                   |
| <u>Razón de NO venta:</u>   |                                   |
| <input type="checkbox"/> Negación de la venta por indicación no aprobada  |                                   |
| <input type="checkbox"/> Ausencia del producto en el inventario   |                                   |
| <input type="checkbox"/> Desconocimiento del producto   |                                   |
| Observaciones: _____  |                                   |

## **Anexo 2. Capacitación del personal en levantamiento de datos en campo y procesamiento de la información.**

### **Objetivo General**

Describir y evaluar las características del acceso y la venta de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona en relación a los usos aprobados y no aprobados por el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Bogotá.

### **Objetivos específicos**

- 2 Identificar los conocimientos, actitudes y prácticas de los expendedores de medicamentos frente a la solicitud de productos que contienen etinilestradiol y ciproterona para una indicación simulada.
- 3 Identificar la dinámica de oferta de los productos que contienen etinilestradiol y ciproterona diferentes a Diane®35.
- 4 Sugerir las medidas regulatorias, de ser necesarias, basadas en el reporte de eventos adversos y otros criterios, relacionados con eventos vasculares en el contexto Colombiano.

### **Planteamiento del problema de investigación y justificación**

Si bien es cierto, el Uso “Off-Label” de ciertos medicamentos trae consigo consecuencias inesperadas para la generalidad de los pacientes e ineludibles para las compañías farmacéuticas que los producen; el consumo que se ciña a los fines originales y siga los parámetros establecidos para un uso adecuado, hace posible que no se desvirtúe en su totalidad el beneficio que puede generar para una determinada población con características específicas. Bajo este contexto, la población que nos ocupa, hace referencia a las mujeres que consumen los productos a base de etinilestradiol y ciproterona con fines anticonceptivos, y a su vez, aquellas que lo utilizan bajo prescripción médica a la luz de las indicaciones aprobadas en nuestro país. Así pues, entra en conflicto tanto usuarias, como actividades económicas que dependen directamente de autorizaciones reguladas por agencias sanitarias.

La situación descrita aterriza un problema que se ha venido presentando a nivel internacional y que actualmente genera gran preocupación dadas las recientes alertas, pese a los riesgos que con anterioridad se intuían. Dichos avisos, como se mencionó párrafos atrás, hacen alusión al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso y

pulmonar asociado a preparados hormonales orales con progestágenos de tercera generación. Tratándose de una problemática de interés mundial, se hace imposible obviar las medidas tomadas por otros países para contrarrestar las consecuencias de un uso inadecuado.

Es allí donde se observa la dicotomía que surge entre medidas regulatorias de los países que consumen dichos productos, por ejemplo, el caso más pertinente alude a Francia y a Colombia: mientras que en Francia se emite la orden de hacer un retiro gradual de Diane®35 y sus genéricos del mercado francés en un plazo de 3 meses, en Colombia, el INVIMA presenta un comunicado dónde se hace un llamado a la consideración cuidadosa e individual del balance riesgo/beneficio del medicamento y a la no utilización del mismo en pacientes con riesgo tromboembólico elevado. Ello evidencia la divergencia, o quizá el nivel de diligencia, para prevenir situaciones futuras de riesgo y de acción oportuna para impedir situaciones no deseadas.

Ahora bien, resulta pertinente que en razón de dicho problema, se establezca el interés de querer propiciar un ambiente investigativo, que sugiera una posible solución, en caso de ser necesaria, y analice las diferentes aristas desde un punto de vista independiente que no se vea viciado por influencias de factores externos. Así pues, el principal interés de la presente propuesta busca describir y evaluar el contexto del acceso y la venta, en indicaciones aprobadas como no aprobadas, de estos productos en la ciudad de Bogotá, analizar los reportes de Farmacovigilancia allegados al INVIMA, sugerir posibles medidas regulatorias y establecer las diferencias en la valoración de los balances de riesgo y beneficio de las indicaciones autorizadas y del Uso “Off-Label”, con el fin de consolidar acciones concretas que fomenten el mejor uso de los medicamentos.

Aunado a ello, resulta necesario para una acción integral, que las autoridades regulatorias locales ejerzan un control efectivo sobre las industrias farmacéuticas en tanto que queden claras sus intenciones al momento de solicitar un registro sanitario para determinados productos, con el fin de evitar posibles confusiones entre los consumidores por temas de presentación de producto, publicidad, entre otras. En esa medida, la agencia reguladora también tiene el deber de robustecer los programas de educación e información a profesionales de la salud y personal encargado de la dispensación y venta de los productos, de manera que se tenga la certeza de que aquel que prescriba y suministre determinado medicamento, tenga conocimiento cabal y veraz sobre las condiciones de uso y las indicaciones por aquel por el que fue aprobado.

Una circunstancia que se ha convertido en un obstáculo adicional para la problemática mencionada, radica en que no se da el valor ni el peso suficiente a los reportes fijados en bases de datos locales sobre eventos adversos relacionados a estos productos, los cuales, deberían dar sustento a las medidas regulatorias, ya que proporcionan la evidencia requerida para mantener, modificar o revocar los registros sanitarios a necesidad.

Ejemplo de lo anterior se refleja en la cifras reportadas al SISMED entre Enero 2011 y Diciembre 2012, donde se determina que se obtuvo cerca de 24 millones de pesos en ventas de Diane<sup>®</sup>35 (788.600 unidades), suma que resulta incongruente respecto al escenario clínico que demuestra que es escasa la población que posee las características afines para el uso del medicamento según la indicación autorizada, y sugiere que el medicamento se podría estar vendiendo y usando fuera de las indicaciones aprobadas en nuestro país. Esta situación debió constituir una señal de alarma para investigar si el uso de este producto era el apropiado o no, y adicionalmente, debió ser la base para reforzar la monitorización activa del uso adecuado de los medicamentos en Colombia.

### **Metodología**

*Tipo de Estudio:* Estudio Observacional. Técnica de simulación de compra presencial. Corresponde a un Estudio de Utilización de Medicamentos de tipo cualitativo, enfocado en la calidad de dispensación y de la información suministrada al consumidor.

*Población de Estudio:* Establecimientos farmacéuticos (droguerías) registrados ante la Secretaría de Salud de Bogotá.

*Marco Muestral:* Base de datos de establecimientos farmacéuticos (droguerías), suministrada por la Dirección de Salud Pública de la Secretaría de Salud Distrital de Bogotá (actualizada al año 2009, última versión disponible), en la cual se identifica el nombre, la dirección y el sector de las droguerías de la población. De este marco se excluyen las droguerías homeopáticas, tiendas naturistas y farmacias que funcionan dentro o en convenio exclusivo con Instituciones Prestadoras de Salud (I.P.S), en donde solo se atiende al paciente afiliado, puesto que en ellas la entrega de medicamentos está condicionada por la prescripción médica.

*Diseño muestral:* El diseño de la muestra para la presente investigación fue de tipo Probabilístico Aleatorio Simple con selección por método de coordinado negativo sin reemplazamiento.

*Variables de interés:* Para este proyecto, las variables de interés se clasificaron en dos tipos:

- *Variables de estudio:* Aquellas que se midieron u observaron en las unidades de muestreo. Para esta investigación corresponden a las variables de distribución y venta del principio activo contenido en los medicamentos analizados.
- *Variables de clasificación:* Para este estudio la variable de clasificación estimada fue la zona de la ciudad donde se encuentra ubicada la droguería.

### **Anexo 3. Diálogos base para las simulaciones de compra**

#### **Diálogo base para la simulación de compra con venta exitosa del producto**

*Cliente simulado:* Buenos días (tardes)

*Dependiente de farmacia:* Buenos días (tardes), en qué puedo ayudarle?

*Cliente simulado:* Estoy buscando un producto que contenga etinilestradiol y ciproterona (con el propósito que corresponda según el escenario):

- Anticonceptivo
- Tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné
- Anticonceptivo Y tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné

Me vende alguno por favor?

*Dependiente de farmacia:* Si señor (a), déjeme buscar

En este caso el dependiente podrá:

- Dispensarlo de forma libre
- Indagar sobre la prescripción médica
- Solicitar la prescripción médica

Busca alguna marca comercial el particular?

*Cliente simulado:* No señor, cual me ofrece?

*Dependiente de farmacia:* El dependiente ofrecerá alguna marca comercial. El dependiente tendrá un espacio de diálogo libre

*Cliente simulado:* Qué precio tiene?

*Dependiente de farmacia:* El dependiente informará el valor del producto ofrecido

*Cliente simulado:* No traje el dinero suficiente, regreso más tarde, gracias.

#### **Diálogo base para la simulación de compra con venta no exitosa del producto**

*Cliente simulado:* Buenos días (tardes)

*Dependiente de farmacia:* Buenos días (tardes), en qué puedo ayudarle?

*Cliente simulado:* Estoy buscando un producto que contenga etinilestradiol y ciproterona (con el propósito que corresponda según el escenario):

- Anticonceptivo
- Tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné
- Anticonceptivo Y tratamiento de síndrome de ovario poliquístico y/o acné

Me vende alguno por favor?

*Dependiente de farmacia:* No señor (a)

En este caso el dependiente podrá:

- Negar la venta por indicación no aprobada
- No tener disponibilidad del producto en el inventario
- No conocer el producto

El dependiente tendrá un espacio de diálogo libre

*Cliente simulado:* Está bien, muchas gracias.

**Anexo 4. Base de datos Departamento de Tecnologías y Farmacovigilancia INVIMA – Colombia/ Eventos adversos / Etinilestradiol y Ciproterona**

| <b>Notificación</b> | <b>Municipio</b>            | <b>Causalidad</b>               | <b>Severidad</b> | <b>RAM (WHO-ART)</b>                 |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 02/02/2006          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Definitiva                      | S                | PESO, PERDIDA                        |
| 02/02/2006          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Definitiva                      | S                | CLOASMA                              |
| 28/04/2006          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | LIPOTIMIA (NO AMNESIA)               |
| 28/04/2006          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | MUSCULO, DOLOR                       |
| 01/09/2005          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | S                | HIPERTENSION INTRACRANEAL            |
| 01/09/2005          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | S                | MIGRANA                              |
| 31/10/2005          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | No evaluable/<br>Inclasificable | N                | RASH PRURITIC                        |
| 03/10/2007          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | VAGINAL DISORDER                     |
| 03/10/2007          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | EMOCIONALES, PROBLEMAS               |
| 03/03/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | SANGRADO INTERMENSTRUAL              |
| 25/03/2008          | ANDES - ANTIOQUIA           | Posible                         | N                | ERITEMA                              |
| 25/03/2008          | ANDES - ANTIOQUIA           | Posible                         | N                | PRURITO                              |
| 01/07/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | RESPUESTA TERAPEUTICA<br>DISMINUIDA  |
| 28/11/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Probable                        | S                | ORINA, SANGRE EN                     |
| 28/11/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Probable                        | S                | ORINA, SANGRE EN                     |
| 02/12/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | EMBARAZO CON<br>ANTICONCEPTIVOS ORAL |
| 20/12/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | URTICARIA                            |
| 20/12/2008          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | DERMATITIS ECCEMATOIDE               |
| 06/03/2009          | BARBOSA - ANTIOQUIA         | Posible                         | N                | DISMENORREA                          |
| 06/03/2009          | BARBOSA - ANTIOQUIA         | Posible                         | N                | CEFALEA                              |
| 06/03/2009          | BARBOSA - ANTIOQUIA         | Posible                         | N                | RASH PRURITIC                        |
| 06/03/2009          | BARBOSA - ANTIOQUIA         | Posible                         | N                | GASTRITIS                            |
| 27/03/2009          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | S                | EFFECT, LACK OF                      |
| 08/06/2009          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | SANGRADO INTERMENSTRUAL              |
| 08/06/2009          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | PAPULA                               |
| 08/06/2009          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Probable                        | N                | SANGRADO INTERMENSTRUAL              |
| 08/06/2009          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Probable                        | N                | MASTALGIA                            |
| 16/09/2010          | BARRANQUILLA -<br>ATLANTICO | Posible                         | N                | PIEL HIPERPIGMENTADA                 |
| 08/04/2010          | ITAGUI - ANTIOQUIA          | Posible                         | N                | TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA            |
| 03/03/2010          | LA PINTADA -<br>ANTIOQUIA   | Posible                         | N                | MASTALGIA                            |
| 03/03/2010          | LA PINTADA -<br>ANTIOQUIA   | Posible                         | N                | PIROSIS                              |
| 03/03/2010          | LA PINTADA -<br>ANTIOQUIA   | Posible                         | N                | CEFALEA                              |
| 07/04/2011          | BOGOTA - BOGOTA D.C.        | Posible                         | N                | PESO, PERDIDA                        |

|            |                      |                                |   |                           |
|------------|----------------------|--------------------------------|---|---------------------------|
| 07/04/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | VAGINAL MALESTAR          |
| 07/04/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | RASH AGGRAVATED           |
| 26/04/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | METRORRAGIA               |
| 03/05/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Condicional/<br>No Clasificada | S | EFFECT, LACK OF           |
| 08/07/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | CEFALEA                   |
| 08/07/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | VOMITOS                   |
| 08/07/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | PELVIC PAIN               |
| 08/07/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | COLICO RENAL              |
| 18/07/2011 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | SANGRADO INTERMENSTRUAL   |
| 26/01/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | METRORRAGIA               |
| 08/02/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | RASH PRURITIC             |
| 12/01/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | SANGRADO INTERMENSTRUAL   |
| 12/01/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | METRORRAGIA               |
| 29/03/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Definitiva                     | S | METRORRAGIA               |
| 16/04/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Probable                       | S | HEMORRAGIA INTERMENSTRUAL |
| 11/05/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | ACNE                      |
| 16/08/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | CEFALEA                   |
| 16/08/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | ACNE                      |
| 16/08/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | CEFALEA                   |
| 26/09/2012 | BOGOTA - BOGOTA D.C. | Posible                        | N | SANGRADO INTERMENSTRUAL   |
| 08/07/2013 | MEDELLIN - ANTIOQUIA | Posible                        | S | SANGRADO INTERMENSTRUAL   |

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2013). *Medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Actualización de sus condiciones de autorización*. Recuperado el 29 de Mayo de 2013, de [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_12-2013-ciproterona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_12-2013-ciproterona.htm)

Alvarez Luna, F. (4 de Abril de 2004). Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamento. *Parte I: Concepto de metodología*. Recuperado el 6 de Marzo de 2013, de cipf-es: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-02/129-136.pdf>

ASHP. (1996). ASHP Guidelines on a Standardized Method for Pharmaceutical Care. *Medication Therapy and Patient Care: Organization and Delivey of Services - Guidelines*, 53.

Aza Pascual-Salcedo, M. M., Garjón Parra, F. J., Pina Gadea, B., & Labarta Mancho, C. (2003). *Estudios de utilización de medicamentos (Revisión de la literatura española)*. Recuperado el 8 de Marzo de 2013, de Revista Clínica Electrónica de Atención Primaria: [http://ddd.uab.cat/pub/rceap/rceap\\_a2008m2n15/rceap\\_a2008m2n15a5.pdf](http://ddd.uab.cat/pub/rceap/rceap_a2008m2n15/rceap_a2008m2n15a5.pdf)

Bautista, & L. (1998). Diseños de muestreo estadístico.

Bayer New Zealand Limited. (22 de Febrero de 2013). *DIANE® 35 ED*. Recuperado el 7 de Marzo de 2013, de <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/Diane35EDtab.pdf>

Brown, D., & Vartan, C. (1 de Junio de 2011). *Risk of venous thromboembolism with drospirenone-containing oral contraceptives*. Recuperado el 14 de Marzo de 2013, de [callisto-science.org](http://www.callisto-science.org): [http://www.callisto-science.org/conference/Papers/Risk%20of%20venous%20thromboembolism%20drospirenone-containing%20oral%20contraceptives%20\(Brown,%20Dana\).pdf](http://www.callisto-science.org/conference/Papers/Risk%20of%20venous%20thromboembolism%20drospirenone-containing%20oral%20contraceptives%20(Brown,%20Dana).pdf)

Cauci, S., Di Santolo, M., Culhane, J., Stel, G., Gonano, F., & Guaschino, S. (2008). Effects of Third-Generation Oral Contraceptives on High-Sensitivity C-reactive Protein and Homocysteine in Young Women. *Obstetrics & Gynecology* , 857-864.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. (1995). Anticonceptivos orales y trombosis. Una nueva llamada de atención. *Boletín* .

CIMUN. (Marzo de 2013). *Riesgo de tromboembolismo venoso con los anticonceptivos orales de tercera generación*. Recuperado el 28 de Marzo de 2013, de ¿Sabía usted que ...?:

[http://issuu.com/cimuncol/docs/riesgo\\_de\\_tromboembolismo\\_venoso\\_y\\_pulmonar\\_con\\_lo](http://issuu.com/cimuncol/docs/riesgo_de_tromboembolismo_venoso_y_pulmonar_con_lo)

CIOMS. (5 de Noviembre de 1991). *Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos*. Obtenido de [http://www.cba.gov.ar/imagenes/fotos/sal\\_coeis\\_pautascioms.pdf](http://www.cba.gov.ar/imagenes/fotos/sal_coeis_pautascioms.pdf)

CMAJ. (2013). Scrutiny of Diane 35 due to potential dangers of off- label prescribing. *News* , 217-219.

DANE. (2005). *Metodología de diseño muestral encuesta desempeño institucional*. Obtenido de [https://www.dane.gov.co/files/EDI/anexos\\_generales/Metodologia\\_diseno\\_muestral\\_anexo1.pdf](https://www.dane.gov.co/files/EDI/anexos_generales/Metodologia_diseno_muestral_anexo1.pdf)

Decreto 2200 de 2005, Decreto 2200 de 2005 (Ministerio de la Protección Social 2005).

Drife, J. (2001). The third generation Pill Controversy : The risks are still small compared with those of pregnancy. *British Medical Journal Vol.323* , 119-120.

European Medicines Agency . (30 de Mayo de 2013). *Benefits of Diane 35 and its generics outweigh risks in certain patient groups - PRAC recommendation endorsed by CMDh* .

Franks, S., Layton, A., & Glasier, A. (2008). Cyproterone acetate / ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Human Reproduction Vol.23* , 231-232.

Gallardo Guerra, M. J., Cuixart Costa, L., & Fuentes Rodríguez, S. (6 de Junio de 2012). *Síndrome del ovario poliquístico*. Recuperado el 17 de Marzo de 2013, de fisterra: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindrome-ovario-poliquistico/>

Gode, F., Karagoz, C., Posaci, C., Saatli, B., Uysal, D., Secil, M., y otros. (2011). Alteration of cardiovascular risk parameters in women with polycystic ovary syndrome who were prescribed to ethinyl estradiol-cyproterone acetate . *General Gynecology* , 923 - 929.

Health Canada. (22 de Diciembre de 2002). Important Safety Information. *Important safety concerns on the use of Diane-35* . Canada.

Husein-ElAhmed, H., & Ortega-Del Olmo, R. (2013). Tratamiento hormonal del acné. *PIEL. Formación continuada de dermatología* .

Ibañez, L., Diaz, M., Sebastiani, G., Sanchez-Infantes, D., Salvador, C., Lopez-Bermejo, A., y otros. (2011). Treatment of Androgen Excess in Adolescent Girls: Ethinylestradiol-Cyproteroneacetate Versus Low-Dose Pioglitazone-Flutamide-Metformin. *Endocrine Care* .

INFAC. (2004). Anticonceptivos: ¿Qué hay de nuevo? *Información Farmacoterapéutica de la Comarca Vol. 12*.

Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. (2013). *Inicio de un proceso para suspender la autorización de comercialización de Diane 35® y su genérico en Francia*. Recuperado el 6 de Marzo de 2013, de [inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve): [http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc\\_pdf/pdf\\_ce/010\\_2013\\_ASI.pdf](http://www.inhrr.gob.ve/pdf/rc_pdf/pdf_ce/010_2013_ASI.pdf)

International Marketing Services. (2006). *International Measurements Statistics. Latin America: overcoming economic challenges*. Fairfield, Connecticut, USA.

Jing, Z., Liang-Zhi, X., Tai-Xiang, W., Ying, T., & Yu-Jian, J. (2008). The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: An updated systematic review. *Gynecological Endocrinology*, 590-600.

Kemmeren, J., Algra, A., & Grobbee, D. (02 de Junio de 2001). Third Generation Oral Contraceptives And Risk Of Venous Thrombosis: Meta-Analysis. *British Medical Journal Vol.323*, 131-134.

Kwena, Z., Sharma, A., Muga, C., Wamae, E., & Bukusi, E. (2008). Management of simulated patients with sexually transmitted infections by staff of retail pharmacies in Kibera slums of Nairobi. *East African Medical Journal*.

LAREB. (Mayo de 2013). *Analysis of reports of thromboembolic adverse drug reactions associated with cyproterone/ethinylestradiol*. Recuperado el 5 de Marzo de 2013, de [lareb.nl](http://www.lareb.nl): [http://www.lareb.nl/getmedia/55308607-ea42-4f13-804e-19038d574487/Rapport\\_Diane35\\_analysis-17-mei-2013.pdf](http://www.lareb.nl/getmedia/55308607-ea42-4f13-804e-19038d574487/Rapport_Diane35_analysis-17-mei-2013.pdf)

Luque Ramirez, M., Álvarez Blasco, F., Botella Carretero, J. I., Martínez Bermejo, E., Lasunción, M., & Escobar Morreale, H. (2007). Comparison of Ethinyl-Estradiol Plus Cyproterone Acetate versus Metformin Effects on Classic Metabolic Cardiovascular Risk Factors in Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2453 - 2461.

Madden, J. M., Ross-Degnan, D., & Kafle, K. K. (1997). Undercover careseekers: simulated clients in the study of health provider behavior in developing countries. *Social Science & Medicine, Vol. 45*, 1465-1482.

Martínez, F., & Avecilla, A. (2007). Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 97-106.

McGarrity, E. (2013). Risks emerge in popular teen acne drug wich doubles as contraceptive. *Health News* .

Niño Cordero, C. Y. (2010). Tesis de grado. *Evaluación del cumplimiento del control de la venta de antibióticos en Bogotá D.C.* Universidad Nacional de Colombia.

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee- PRAC. (2013). Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona/etinilestradiol.

Ramírez Polo, I., & Rodríguez Martorell, J. (2011). *Anticoncepción y trombosis*. Barcelona: Grupo Acción Médica.

Redacción vivir. (31 de Enero de 2013). *Los efectos del Diane 35*. Recuperado el 5 de Noviembre de 2014, de El Espectador: 7. <http://www.elespectador.com/noticias/actualidad/vivir/los-efectos-del-diane-35-articulo-402246>

Resolución No. 0234, Resolución No. 0234 (2005).

Seaman. (2003). The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyl estradiol: a nested cohort analysis and case control study. *Human Reproduction Vol.18* , 522 - 526.

Seaman, H. E. (2013). Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety* , 427-436.

Stragen Pharma SA. (Septiembre de 2012). *Cyproterone Acetate / Ethinyl Estradiol*. Recuperado el 12 de Marzo de 2013, de stragen-pharma: [http://www.stragen-pharma.com/pdf/CPA\\_EE.pdf](http://www.stragen-pharma.com/pdf/CPA_EE.pdf)

Suissa, S., Spitzer, W., Rainville, B., Cusson, J., Lewis, M., & Heinemann, L. (2000). Recurrent use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Human Reproduction Vol.15* , 817-821.

Tan, J. (2005). Hormonal Treatment of Acne: Review of Current Best Evidence. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* .

Trap, B., Hansen, E., & Hogerzeil, H. V. (2000). Prescribing by dispensing and nondispensing doctors in Zimbabwe, Copenhagen. *Prescribing by dispensing and nondispensing doctors in Zimbabwe, Copenhagen*. Royal Danish School of Pharmacy.

Wendler, J., Siegert, C., Schelhorn, P., Klinger, G., Gurr, S., Kaufmann, J., y otros. (1995). The Influence of Microgynon and Diane 35, Two sub-fifty Ovulation Inhibitors, on Voice Function in Women . *Elsevier* , 343 - 348.

Wooltorton, E. (18 de Febrero de 2003). Health and Drug Alerts. *Diane-35 (cyproterone acetate): safety concerns* . CMAJ.