

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Análisis de factores asociados a las alertas de desabastecimiento de medicamentos presentadas en Colombia entre 2012 y 2018**

**Janeth Stefany López López**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá D.C., Colombia

2021



# **Análisis de factores asociados a las alertas de desabastecimiento de medicamentos presentadas en Colombia entre 2012 y 2018**

**Janeth Stefany López López**

Proyecto de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ciencias - Farmacología**

Directora:

Ph.D. Johanna Andrea Aponte González

Codirectora:

M.Sc. Claudia Patricia Vaca González

Línea de Investigación:

Farmacoepidemiología

Grupo de investigación:

Red para el Uso Adecuado de Medicamentos - RAM

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia

2021

## **Agradecimientos**

A mi directora Johanna Andrea Aponte González y codirectora Claudia Patricia Vaca González, por toda la asesoría brindada para el desarrollo de mi tesis, por abrir sus conocimientos conmigo y por permitirme aprender junto a ellas.

A Daniela López Echeverri y Santiago Palacio, economistas de la Universidad de Antioquia por su contribución para lograr la culminación de este trabajo.

A mi familia y amigos por su amor, constante apoyo, enseñanzas diarias, incondicionalidad y por inspirarme a ser mejor cada día.

## Resumen

El desabastecimiento de medicamentos se ha caracterizado por ser un problema que afecta la salud pública y ha ido en aumento alrededor del mundo. El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento de factores asociados a las alertas de desabastecimiento de medicamentos presentados en Colombia entre 2012 y 2018. La investigación se realizó en cuatro etapas: 1) selección de los factores a analizar, identificados mediante una revisión sistemática de la literatura, 2) identificación de los medicamentos considerados desabastecidos en Colombia entre los años 2012-2018, 3) descripción de los factores seleccionados para los medicamentos desabastecidos y 4) adaptación de un modelo estadístico propuesto para evaluar la relación de las variables de interés con el desabastecimiento de medicamentos en Colombia. Conforme a lo anterior, se identificaron múltiples causas que se han descrito en la literatura y que están asociadas a problemas de manufactura, distribución, adquisición institucional, características del producto o del mercado y, los requisitos o medidas regulatorias. En Colombia, los medicamentos desabastecidos presentados entre 2012-2018 fueron en total 73, siendo los grupos terapéuticos mayoritarios los antineoplásicos y antiinfecciosos. Se observó que los casos de desabastecimiento presentan altas concentraciones de mercado (IHH >2.500). Así mismo, que un bajo porcentaje de importación, aumentos en el índice Fisher y que las formas farmacéuticas inyectables y oftálmicas se relacionan con los momentos de desabastecimiento, a diferencia del control de precios que no mostró dicha relación. Se identificaron algunos factores asociados a las situaciones de desabastecimiento que brindan información para la toma de decisiones en política pública y que permitirían la construcción de medidas para hacer frente al desabastecimiento.

**Palabras clave:** desabastecimiento, medicamentos, causas, precios, índices, importación.

## Abstract

The drug shortage has been characterized as a problem that affects public health and has been increasing around the world. The objective of this study is to analyze the behavior of factors associated with drug shortage presented in Colombia between 2012 and 2018. The research was carried out in four stages: 1) selection of the factors to be analyzed, identified through a systematic review of the literature, 2) identification of the drugs considered to be stocked in Colombia between the years 2012-2018, 3) description of the factors selected for stock-out drugs and 4) adaptation of a proposed statistical model to evaluate the relationship of the variables of interest with the shortage of medicines in Colombia. In accordance with the foregoing, multiple causes were identified that have been described in the literature and that are associated with problems in manufacturing, distribution, institutional acquisition, product or market characteristics, and regulatory requirements or measures. In Colombia, there were a total of 73 drugs shortages presented between 2012-2018, with the majority therapeutic groups being antineoplastic and anti-infective drugs. It was observed that the cases of shortages present high market concentrations (IHH > 2,500). Likewise, a low percentage of imports, increases in the Fisher index and injectable and ophthalmic pharmaceutical forms are related to shortage moments. Price control did not show the relationship with drug shortage. Some factors associated with shortages were identified to provide information for decision-making in public policy and that would allow the construction of measures to address shortages.

**Keywords: shortage, drug, causes, prices, index, importation**

# Contenido

	Pág.
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Estado del arte - Desabastecimiento .....</b>	<b>3</b>
2.1 Descripción causal del desabastecimiento de medicamentos .....	4
2.2 Efecto del desabastecimiento en pacientes y medicamentos específicos .....	9
2.3 Medidas implementadas para el manejo de desabastecimiento de medicamentos .....	14
<b>3. Justificación y planteamiento del problema .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>20</b>
4.1 Objetivo general .....	20
4.2 Objetivos específicos .....	20
<b>5. Metodología .....</b>	<b>23</b>
5.1 Selección de los factores a analizar .....	23
5.2 Identificación de los medicamentos considerados desabastecidos .....	25
5.3 Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos .....	25
5.4 Modelo estadístico .....	29
<b>6. Resultados.....</b>	<b>32</b>
6.1 Selección de los factores a analizar .....	32
6.2 Identificación de los medicamentos considerados desabastecidos .....	38
6.3 Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos .....	44
6.4 Modelo .....	52
<b>7. Análisis de resultados .....</b>	<b>54</b>
7.1 Selección de los factores a analizar .....	54
7.2 Identificación de los medicamentos considerados desabastecidos .....	56
7.3 Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos .....	61
7.4 Modelo .....	66
<b>8. Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>70</b>

8.1	Conclusiones .....	70
8.2	Recomendaciones .....	71
<b>9.</b>	<b>Limitaciones .....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>79</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Selección de artículos - Revisión sistemática .....	32
Figura 2. Formas farmacéuticas de los casos de desabastecimiento 2012-2018 .....	43
Figura 3. Grupos terapéuticos de los casos de desabastecimiento 2012-2018.....	43
Figura 4. Causas de desabastecimiento de medicamentos reportadas por Invima 2012-2018 .....	44
Figura 5. Distribución IHH por agrupación de forma farmacéutica .....	45
Figura 6. IHH 2009-2019T3 para los últimos 8 casos de desabastecimiento .....	46
Figura 7. Distribución del porcentaje de importación por agrupación de forma farmacéutica.....	47
Figura 8. Porcentaje de importación 2009-2019T3 para los últimos 8 casos de desabastecimiento .....	48
Figura 9. Comportamiento del Índice Fisher por agrupación de forma farmacéutica .....	49
Figura 10. IHH e índice Fisher medicamentos con control de precios antes del desabastecimiento .....	50
Figura 11. Porcentaje de importación medicamentos con control de precios antes del desabastecimiento .....	52

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Resumen de variables de los modelos .....	30
Tabla 2. Causas y variables identificadas del desabastecimiento .....	34
Tabla 3. Resumen de variables seleccionadas .....	38
Tabla 4. Listado de medicamentos desabastecidos en Colombia 2012-2018 .....	39
Tabla 5. Resultados Modelo Lineal Generalizado .....	53

## Lista de abreviaturas

### Abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
Invima	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
OMS	Organización Mundial de la Salud
FDA	Food and Drug Administration
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
UCIN	Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales
UUDIS	University of Utah Drug Information Service
UNIR	Usos No Incluidos en el Registro Sanitario
BCG	Bacilo Calmette Guerin
EMA	European Medicines Agency
CUM	Código Único de Medicamentos
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
IHH	Índice Herfindahl-Hirschman
UMC	Unidad Mínima de Concentración
ATC	Código Anatómico-Terapéutico-Químico
MVND	Medicamento Vital No Disponible



## 1. Introducción

El desabastecimiento de medicamentos se ha caracterizado por ser un problema que afecta la salud pública, que se manifiesta alrededor del mundo y que presenta situaciones que interfieren en el uso seguro y racional de los medicamentos. Dependiendo del contexto y de los actores implicados en el uso de los medicamentos, el desabastecimiento puede tener diferentes connotaciones de acuerdo con la perspectiva de quien los evalúa y analiza. En general, se considera que el desabastecimiento existe cuando la oferta no compensa la demanda que se presenta frente a determinado medicamento o conjunto de estos (1).

Se han descrito diferentes causas asociadas al desabastecimiento de medicamentos, como el bajo número de oferentes o mercados concentrados, discontinuación de productos por razones económicas y comerciales, problemas asociados a la manufactura, requerimientos regulatorios y/o técnicos, alta demanda del medicamento, entre otras (2–8). Así mismo, se han descrito algunas consecuencias, principalmente negativas como el estrés, ansiedad, mayor carga laboral e incluso son un escenario propicio para la aparición de los errores de medicación (9–11).

Es por lo anterior que, el estudio del desabastecimiento de medicamentos cobra una gran importancia en el contexto nacional con el fin de comprender el comportamiento de este evento y así apoyar la toma de medidas o acciones que permitan gestionarlo o mitigarlo oportunamente.

En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, realizó el análisis y gestión de las alertas de desabastecimiento en el periodo 2012 a mayo de 2018. Luego de esto, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima-, agencia sanitaria encargada de actividades de vigilancia y control de diferentes productos en Colombia, dentro de los cuales se encuentran los medicamentos, es la entidad encargada de la recepción, gestión y seguimiento de las alertas de desabastecimiento de

medicamentos que se presenten en el país actualmente. Por tanto, esta última entidad es la fuente oficial de información sobre desabastecimientos para el país.

En la presente investigación, se tendrá en cuenta la definición de desabastecimiento, los casos confirmados y las acciones que se realizaron para solucionarlos, desde la perspectiva de la agencia sanitaria y regulatoria en materia de medicamentos en el territorio colombiano, siendo esta la fuente oficial sobre las alertas de desabastecimiento que se presentan a nivel nacional.

Finalmente, el objetivo de la presente investigación es analizar los diferentes factores que se han descrito y que pueden estar asociados al desabastecimiento de medicamentos que se presentan en Colombia y de los cuales se cuenta con información para su análisis.

## 2. Estado del arte - Desabastecimiento

El desabastecimiento de medicamentos es considerado como un problema en crecimiento, que afecta la salud global y que infringe el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud. Por lo cual, en 2016 la Organización Mundial de la Salud -OMS- en su Resolución WHA69.25, *abordar la escasez mundial de medicamentos y vacunas*, establece que se deben desarrollar evaluaciones de la magnitud y naturaleza del problema del desabastecimiento de medicamentos y vacunas, así como desarrollar un sistema mundial de notificación de alertas de desabastecimiento que incluya información para detectar y comprender mejor sus causas (12).

A nivel mundial, los países cuentan con sistemas para el reporte y estudio de las alertas de desabastecimiento de medicamentos, los cuales operan de formas distintas y de acuerdo con sus capacidades, necesidades y normatividad local. Siendo pues, un tema de interés en salud pública para los diferentes sistemas de salud alrededor del mundo.

En Colombia, el desabastecimiento de medicamentos es considerado por el Invima, como “la situación en la cual se presenta una insuficiente oferta para satisfacer la demanda de un producto farmacéutico que ya ha sido aprobado por el Invima y comercializado en el país” (1). Es así como la notificación, análisis y gestión de las alertas de desabastecimiento se realizan oficialmente en el país desde el año 2012.

Con los diferentes casos de desabastecimiento presentados en Colombia desde el año 2012 hasta el 2018, se han identificado que las principales causas asociada al desabastecimiento de medicamentos son: 1) bajo número de oferentes, 2) discontinuación del producto, 3) problemas de manufactura, 4) desabastecimiento de materia prima, 5) requerimientos regulatorios y/o técnicos y, 6) alta demanda del medicamento. Así mismo, se identificaron las acciones que se debe implementar para su manejo, dentro de las que

se incluyen la autorización de importación por única vez, inclusión de medicamentos en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles – LMVND, análisis de alternativas terapéuticas, priorización de trámites y articulación con otras agencias sanitarias (8).

El desabastecimiento de medicamentos se ha caracterizado en diferentes países e instituciones de salud, evidenciando su prevalencia y sus causas. Así mismo, se han realizado en este aspecto revisiones narrativas y entrevistas estructuradas para comprender los desabastecimientos desde diferentes perspectivas y, se ha desarrollado evidencia de tipo anecdótica sobre el efecto del desabastecimiento en medicamentos específicos.

## **2.1 Descripción causal del desabastecimiento de medicamentos**

Diferentes autores alrededor del mundo han caracterizado el desabastecimiento de medicamentos y han estudiado las principales causas asociadas a este evento. Lo anterior, como una herramienta para entenderlos y tomar medidas que permitan su prevención u oportuna solución.

Los casos de desabastecimiento presentados en países europeos como Bélgica, Inglaterra, Francia, Italia, Alemania y España se encuentran asociados a causas económicas subyacentes, que no se informan porque pueden llevar a una percepción negativa sobre el titular. El desabastecimiento en dichos países se considera que no representa efectos considerablemente negativos sobre los casos de medicamentos genéricos. Sin embargo, cuando se centra en medicamentos esenciales y medicamentos oncológicos, surge la importancia de las formas farmacéuticas como variable en consideración, siendo este el caso de los inyectables genéricos donde se presenta un aumento de los eventos de desabastecimiento (13).

Lo anterior, también se evidencia en Estados Unidos, donde los medicamentos de administración parenteral son los que presentan un mayor número de casos de desabastecimiento, lo cual se puede asociar a la complejidad en su proceso de manufactura; siendo una de las principales causas los problemas de calidad que los

medicamentos inyectables estériles pueden presentar, aunque dentro de otras razones se incluyen retrasos en la producción del fabricante, retrasos en la recepción de materias primas y componentes y, discontinuaciones de productos (9,14). Esto sugiere que puede haber un mayor riesgo de interrupción del suministro para productos que están más especializados en la fabricación, tienen menos fabricantes, tienen una capacidad de producción limitada y/o tienen plazos más largos (9).

Lo anterior también se suma a la existencia de una causa económica en el desabastecimiento de medicamentos de marca, lo cual puede explicarse mediante la fijación de precios de referencia internacional aplicado en varios países europeos, que se propone tener un efecto a la baja en los precios de los productos de marca y poner en riesgo la disponibilidad de medicamentos. Así pues, para las agencias sanitarias consideran que las medidas de contención de costos deben aplicarse con cautela para garantizar que todos los actores de la cadena de suministro de medicamentos puedan emprender sus actividades de manera sostenible. Por lo tanto, las autoridades sanitarias nacionales deben monitorear el impacto de las políticas nacionales en materia de regulación de precios y el reembolso en la disponibilidad de medicamentos (13).

Adicionalmente, el desabastecimiento también puede estar asociado a la discontinuación de productos por razones de rentabilidad lo cual generalmente no se informa, porque esto puede llevar a una percepción negativa sobre el titular del medicamento. Lo anterior, dejando en el mercado fabricantes de productos que presentan desventajas en su producción y que mantienen bajo inventario (9).

Particularmente en Brasil, el desabastecimiento de medicamentos ha presentado una tendencia de aumento en la última década, interfiriendo en todos los niveles de atención, tanto públicos como privados, desde la atención primaria hasta la especializada y, aunque Brasil es uno de los mercados más grandes del mundo y cuenta con instrumentos regulatorios avanzados para la producción, importación y acceso garantizado de medicamentos, el país aún depende de la tecnología y el suministro de insumos de importación, siendo esta una de sus principales razones asociadas con el desabastecimiento (15).

Por otra parte, otras causas se han descrito. Por ejemplo, Schwartzberg E et al, expone que dentro de las etiologías caracterizadas para los casos de desabastecimiento en Israel se consideran: 1) problemas de calidad del producto terminado o de la materia prima, 2) retrasos o interrupciones en la cadena de suministro de materias primas, 3) requerimientos regulatorios, 4) pocos oferentes de medicamentos y, 5) medicamentos de bajo costo, poco atractivos financieramente para la industria. Además, se expone el vacío normativo asociado a la falta de competencia por la autoridad regulatoria en dar instrucciones a una entidad para que importe o produzca el medicamento (2).

Adicionalmente, se expone que a pesar de que un medicamento en alerta de desabastecimiento cuenta con competidores genéricos, no se garantiza la solución a la situación de desabastecimiento, teniendo en cuenta que en muchos casos no se aumenta la producción o importación del medicamento y, se expone que la regulación de precios asociado a las licitaciones puede ser problemático para los pequeños laboratorios y moléculas antiguas y de bajo costo. Se expone además que, en Israel se cuenta con una ruta abreviada para la solicitud de registros sanitarios de medicamentos que se registraron en el pasado o son similares a los productos registrados, que son comercializados durante más de 10 años en países autorizados y que sean importados sin autorización de comercialización (o registro sanitario) (2). Finalmente, se recalca la importancia de la participación de todos los participantes de la cadena de suministro de medicamentos es necesaria para realizar cambios en la gestión de los desabastecidos (2).

Videau W et al, identificó que en Canadá las clases de fármacos principalmente afectadas por el desabastecimiento fueron los fármacos del sistema nervioso central, cardiovasculares, agentes antiinfecciosos, gastrointestinales y antineoplásicos. Dentro de las principales causas evidencias se encuentran: 1) interrupciones en la producción, 2) retrasos en el envío, 3) incrementos de la demanda, 4) requerimientos relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura -BPM-, 5) desabastecimiento de materia prima (Ingrediente Farmacéutico Activo -IFA-, excipientes, materiales o equipos) (16).

Nonzee N et al, establecen que, dentro de las principales causas en Estados Unidos se encuentran: 1) interrupciones en la manufactura de medicamentos, ya sea por problemas de calidad como contaminaciones, formulación y por las características de las áreas y

equipos de manufactura de los medicamentos estériles, 2) problemas con la materia prima ya sea por contaminación (principal factor) o los acuerdos en el comercio de éstas, 3) factores económicos como la concentración del mercado y los incentivos y rentabilidad del mercado, 4) problemas regulatorios como el no cumplimiento y exigencia de las BPM. El desabastecimiento de medicamentos oncológicos puede significativamente afectar la calidad de vida, sobrevida libre de enfermedad, las tasas de hospitalización e incluso aumento en los costos de la atención. Así mismo, el desabastecimiento de un medicamento o el uso de una alternativa terapéutica a causa de este puede generar reacciones adversas, toxicidad, retrasos en el tratamiento e incluso afectar la efectividad (3).

Por otro lado, algunos estudios cualitativos se han desarrollado con el fin de determinar las principales causas asociadas al desabastecimiento de medicamentos, teniendo en cuenta la perspectiva del actor evaluado.

Así, por ejemplo, Alruthia Y et al, realizaron un estudio exploratorio cualitativo empleando entrevistas semiestructuradas para la generación de datos, en el que analizaron las causas a raíz de los casos de desabastecimiento, identificaron cambios para mejorar la cadena de suministro de medicamentos y dieron recomendaciones para manejarlos. Dentro de las causas identificadas en Arabia Saudita se encuentran: 1) falta de notificación a la autoridad sanitaria antes del desabastecimiento, 2) pobres sistemas de manejo de la cadena suministro, los cuales se manejarían con un adecuado manejo de inventarios en las instituciones, 3) falta de penalizaciones efectivas a las entidades que no cumplan con la normatividad vigente, 4) periodos de tiempos largos para la liberación de lotes realizados por la autoridad sanitaria de medicamentos, 5) dependencia en la importación de medicamentos, 6) bajo margen de ganancia para medicamentos esenciales, lo cual se asocia a regulaciones de precios estrictas, en donde se recomienda para medicamentos esenciales dar un margen de ganancia más alto, 7) políticas de contratación obsoletas, donde solo se tiene en cuenta el precio del medicamento, dejando de lado por ejemplo la calidad del servicio del licitador. Finalmente, se recomienda que el abordaje de los desabastecidos se realice rápidamente para evitar que dicha situación se convierta en una crisis, a través del trabajo intersectorial (7).

Yang C et al, realizaron entrevistas a representantes de hospitales, industria manufacturera, mayoristas y autoridades, con lo cual determinaron que las principales causas del desabastecimiento en China eran: 1) el bajo costo de los medicamentos, 2) baja oferta, 3) problemas con el cumplimiento de las BPM, 4) problemas con materiales y 5) problemas asociados a la importación de medicamentos. Dentro de las soluciones identificadas, se describen: el mercado decide el precio del medicamento y modifica el mecanismo de licitación pública, establecer una plataforma de información para medicamentos que tengan problemas en su disponibilidad, establecer un sistema de reserva para medicamentos que se desabastecen, mejorar la comunicación entre las tres partes (fabricantes, mayoristas y hospitales) en la cadena de suministro y mejorar la gestión del inventario hospitalario (6).

Heiskanen K et al, realizaron entrevistas semi-estructuradas a las compañías farmacéuticas de Finlandia, para determinar las razones de los desabastecimientos a partir de su perspectiva. Con lo anterior se determinó que existen múltiples factores asociados con la demanda: 1) la estructura del mercado farmacéutico (tamaño pequeño, tiempo de entrega largo, bajo número de compañías de fabricación locales y dependencia en importaciones), 2) problemas logísticos y de distribución (posición geográfica, tamaño pequeño del stock), 3) problemas de manufactura (producción compleja y larga, desabastecimiento del IFA), 4) problemas regulatorios y 5) inadecuado monitoreo y comunicación. Así mismo se establecieron los factores asociados con la demanda de medicamentos como: 1) cambios en la demanda, 2) estructura de la demanda (negocio, contratos, reembolsos y referencia de precios de medicamentos genéricos) y 3) demanda no tradicional. Las razones detrás del desabastecimiento de medicamentos estaban más comúnmente relacionadas con la oferta que con la demanda (5).

Bogaert P et al, realizaron entrevistas semi-estructuradas a responsables de políticas, compañías farmacéuticas, farmacéuticos comunitarios y hospitalarios y, distribuidores para entender los mecanismos que conllevan al desabastecimiento de medicamentos en Bélgica, Francia y la Unión Europea. Los entrevistados caracterizaron el desabastecimiento de medicamentos como un problema de múltiples capas y múltiples facetas. De los numerosos motivos de la escasez de medicamentos los más importantes se clasifican a continuación en orden descendente, según la frecuencia con que los

entrevistados los marcaron: 1) Problemas de fabricación, 2) Capacidad de fabricación limitada, 3) Distribución paralela, 4) Desabastecimiento de materias primas, 5) Incumplimiento de las normas reglamentarias. Según los entrevistados, los determinantes del desabastecimiento de medicamentos se dividen en las tres categorías principales: problemas de manufactura, problemas de distribución y problemas económicos, este último asociado a las estrategias de compra, incluidos los precios de referencia y las licitaciones, han afectado significativamente la escasez de medicamentos, según varias partes interesadas en Europa (4).

Para responder efectivamente a la escasez de productos farmacéuticos, deben existir varios elementos esenciales de la infraestructura antes de que ocurra una escasez: un equipo de escasez de medicamentos, un comité de asignación de recursos y procesos establecidos para aprobar terapias alternativas y abordar las consideraciones éticas (17).

## **2.2 Efecto del desabastecimiento en pacientes y medicamentos específicos**

Diferentes efectos clínicos, sociales, profesionales, políticos y económicos que genera el desabastecimiento de medicamentos, se han estudiado de forma general o para fármacos específicos o grupos de fármacos. Los diferentes resultados de un desabastecimiento en su mayoría son negativos y se consideran que ponen en riesgo la salud e incluso la vida de la población.

Uno de los efectos sociales y económicos del desabastecimiento es el mercado gris de medicamentos. Desafortunadamente, la distribución farmacéutica del mercado gris, impulsada por el almacenamiento mayorista para aumentar los precios, está separada de la escasez impulsada por el fabricante y cae fuera del ámbito regulatorio de algunas agencias sanitarias, como la FDA, y las estrategias de mitigación institucional (3,18). Por lo anterior, el rol de la entidad reguladora está asociado con reglamentar la notificación anticipada, acelerar la revisión regulatoria y hacer cumplir las normas o penalizar las violaciones; así mismo, la identificación del riesgo, por ejemplo, a través de enfoques basados en el riesgo que detecten señales de posibles interrupciones en la fabricación y previsiones de la demanda (3).

Así mismo, se ha evaluado la influencia del desabastecimiento en los costos institucionales y en general, su efecto económico. En general, se evidencia un aumento significativo de los precios y las tasas de crecimiento de estos permanecen elevadas incluso después de superada la situación de baja oferta, lo cual es más común entre los medicamentos cuyo precio es bajo o en los últimos años ha estado disminuyendo (19). Además, los casos de desabastecimiento generan un aumento en el costo de adquisición de medicamentos debido a que las transacciones o negocios de estos se realizan a través de compras en el mercado abierto, generando un incremento en los costos operativos (18).

Por ejemplo, se ha estimado que en Estados Unidos el desabastecimiento conlleva consecuencias económicas, ya que la necesidad de comprar medicamentos genéricos más caros o alternativas terapéuticas causadas por la escasez de medicamentos puede llegar a costar al menos US\$ 200 millones al año, lo cual se suma a los US\$ 216 millones, para costos laborales anuales asociados con la administración, adicionales por el desabastecimiento. Se estima que US\$ 209 millones en 2013 fueron necesarios solo para la compra de sustitutos más costosos, que excluye otros costos significativos (por ejemplo, medicamentos comprados “sin contrato”, alternativas terapéuticas, trabajo adicional) (17).

En cuanto a los efectos técnicos y/o profesionales del desabastecimiento, Kaakeh R et al cuantificaron el recurso humano necesario para manejar la escasez de medicamentos en los sistemas de salud en los Estados Unidos e identificar los casos de desabastecimiento que afectaron los sistemas en todo el país y determinar la suficiencia de los recursos existentes disponibles para obtener información sobre los mismos. En el mismo evidenciaron que el departamento de farmacia gasta más tiempo en manejar un desabastecimiento que enfermería y médicos, ya que los farmacéuticos a menudo pasan una gran cantidad de tiempo para comunicarse con fabricantes y mayoristas, brindar educación al personal de las instalaciones sobre agentes alternativos, desarrollar o modificar políticas o pautas clínicas, y actualizar bases de datos electrónicas y sistemas de administración de medicamentos. Además, una mayor carga de trabajo y mayores costos se asociaron con el desabastecimiento de medicamentos (17).

También es preocupante que la escasez de medicamentos esté comprometiendo las relaciones interdisciplinarias a medida que aumenta la frustración dirigida hacia el personal de la farmacia por parte de otros proveedores de atención médica (17).

En resumen, el desabastecimiento genera efectos económicos indeseables tanto para los pacientes y profesionales, como para el sistema de salud, distribuidores de medicamentos y agentes reguladores (9).

Ahora bien, en cuanto a los efectos o consecuencias clínicas del desabastecimiento de medicamentos en la atención en salud de los pacientes, se han evidenciado efectos desfavorables que ponen en peligro la salud y bienestar de la población. El desabastecimiento de medicamentos conlleva a favorecer la progresión de la enfermedad y a la aparición de errores de medicación, poniendo en riesgo incluso la vida del paciente, además de aumentar el costo de la atención en salud para el sistema, afectando la salud pública (2,9). Así mismo, se considera que los desabastecimientos aumentan la carga de trabajo del profesional sanitario, genera estrés y ansiedad a los pacientes (11,20).

Por ejemplo, Ziesenitz V et al, evaluaron el impacto del desabastecimiento en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales -UCIN- usando la base de datos de desabastecidos del Servicio de Información de Medicamentos de la Universidad de Utah (UUDIS, por sus siglas en inglés) para 2001 a 2016. Se ha evidenciado que de 2001 a 2010 en los Estados Unidos, el número de desabastecidos ha aumentado en las UCIN. Dentro de los medicamentos desabastecidos utilizados en las UCIN, se encuentran los medicamentos genéricos, con sustitutos terapéuticos y de administración parenteral. El periodo de duración para los casos resueltos fue de 8 meses aproximadamente y para los no resueltos de 28 meses. La preocupación del desabastecimiento en las UCIN radica en que no existen muchas alternativas terapéuticas para esta población, debido a la falta de información de seguridad y eficacia en esta población lo cual lleva a emplear mayor número de Usos No Incluidos en el Registro Sanitario –UNIR-, limitación en la disponibilidad de vías de administración (diferentes a la parenteral en donde se ve un mayor número de desabastecidos), a las diferencias farmacocinéticas de esta población y a efectos de los excipientes en ellos que no se observan en adultos (21).

Bodie B et al, describen la naturaleza de los desabastecimientos que se generaron y su implicación en una unidad de pediátrica de trasplante de células madre de un hospital de tercer nivel en Bélgica, así, se determinó que el 88% de los desabastecidos eran críticos para este grupo poblacional (22).

Además, el desabastecimiento se ha documentado que, genera cambios a alternativas terapéuticas muchas veces cuestionadas. Por ejemplo, el desabastecimiento del Bacilo Calmette Guerin -BCG- para el tratamiento del carcinoma in situ de vejiga urinaria, implicó el uso de la alternativa terapéutica (mitomicina) considerada menos efectiva y más costosa (18). Así mismo, se ha descrito el efecto desabastecimiento de la vacuna BCG para las políticas de inmunización en Europa, conllevó a cambios en este tipo de políticas, incluidos los cambios en la cepa de la vacuna BCG y el fabricante, además, de correr el riesgo de no poder administrar BCG a la población elegible (23,24).

Por otra parte, se ha reportado que el desabastecimiento de piperacilina/tazobactam en Estados Unidos, se asoció con un aumento del 111% en las prescripciones de meropenem, es decir, se da un aumento significativo en el uso de carbapenem (por el número de prescripciones) cuando se da la disminución de medicamentos debido al desabastecimiento (25).

De otro lado, un estudio realizado en Estados Unidos demostró cambios en los patrones de uso de los vasopresores para pacientes con shock séptico durante el período de desabastecimiento de norepinefrina y que se asoció con un aumento de la tasa de mortalidad hospitalaria. La disminución en el uso de norepinefrina durante el desabastecimiento se asoció con un aumento en el uso de fenilefrina (26). El desabastecimiento de digitoxina fue documentado en Noruega, siendo la alternativa de mano el cambio a digoxina, el cual es un ejemplo de cómo los desabastecimientos pueden crear potenciales y serios problemas de seguridad del paciente (27).

Por lo anterior, se considera que el desabastecimiento pone en riesgo la vida, predispone la aparición de errores de medicación y aumenta los costos asociados a la atención de pacientes, a pesar de que se ha evidenciado solo en muy pocos casos que el desabastecimiento no afectó significativamente a los pacientes mediante la administración

de alternativas terapéuticas. Tal es el caso reportado para el desabastecimiento de furosemida inyectable en Canadá, el cual no se asoció con un aumento en el riesgo de eventos clínicos adversos entre los pacientes con insuficiencia cardíaca (28). Así mismo, el manejo exitoso del desabastecimiento de aciclovir intravenoso con valaciclovir oral en dosis altas en un hospital de Chicago, Estados Unidos (29).

Así mismo, en Reino Unido se analizó el uso de ergometrina como alternativa terapéutica al desabastecimiento de oxitocina, como agentes para el tratamiento y prevención de la hemorragia posparto, lo que mostró que la seguridad del paciente no pareció verse comprometida, sin embargo, dicha alternativa tiene una consecuencia financiera desfavorable para el sistema por su mayor costo (30).

Finalmente, vale la pena mencionar que un estudio retrospectivo de la base de datos UUDIS de Estados Unidos desde 2001 hasta 2012, evaluó el impacto general del desabastecimiento de medicamentos oncológicos en el tratamiento quimioterapéutico ambulatorio. En este, se determinó una proporción similar de reducciones de tratamientos a lo largo de la duración del desabastecimiento, aunque los efectos negativos fueron algo más concentrados entre los fármacos en la escasez durante más de 10 meses. Adicionalmente, se evidenció que la fracción de pacientes que recibieron tratamiento con algunos medicamentos de uso común, como el fluorouracilo y la doxorubicina, disminuyeron durante los períodos de desabastecimiento, sin que la dosis se viera afectada. Por el contrario, para los medicamentos de uso menos frecuente y sin sustituto terapéutico, como carmustina y citarabina, se redujo la dosis, lo cual pudo deberse a que los clínicos se ajustan al desabastecimiento al limitar las dosis en lugar de los tratamientos (31).

Los resultados de este estudio evidencian que el desabastecimiento de medicamentos oncológicos genera un pequeño impacto en el tratamiento quimioterapéutico ambulatorio, lo anterior pudo deberse a diferentes razones, como el manejo efectivo del desabastecimiento por parte de los responsables en la cadena de suministro, desde la agencia sanitaria en incentivar el aumento de la oferta del medicamento, hasta estrategias de manejo de los desabastecidos por parte de distribuidores (31).

Un desafío clave para avanzar es cómo identificar por separado aquellos casos que resultan en un desabastecimiento clínicamente relevante de aquellos que son relativamente fáciles de manejar. La articulación más directa de las fuentes, el uso previsto y las limitaciones de las listas de desabastecimiento mejoraría la toma de decisiones de los responsables políticos y los médicos y la discusión pública del desabastecimiento de medicamentos (31).

## **2.3 Medidas implementadas para el manejo de desabastecimiento de medicamentos**

Las agencias sanitarias alrededor del mundo han tomado medidas para la gestión y anticipación de los casos de desabastecimientos que se puedan presentar de manera local o regional, teniendo en cuenta las principales causas que conllevan a problemas en la oferta de medicamentos.

Así, por ejemplo, en Canadá la industria farmacéutica creó para 2011 el sitio web de reporte voluntario del desabastecimiento, sin embargo, se evidenció un subreporte y declaraciones incompletas, para lo cual el ministerio de salud canadiense exigió la notificación obligatoria del desabastecimiento o discontinuación de productos a través de una nueva legislación. Sin embargo, el reporte oportuno no es lo único para resolver el problema, por lo cual se requiere del trabajo multidisciplinario entre los diferentes actores de la cadena de suministro del medicamento. Por lo cual, se considera que la importancia crítica del desabastecimiento hace que este sea un evento que debe ser conocido y solucionado por todas las partes interesadas (20).

Por su parte, en Estados Unidos la FDA, implementó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos que requiere que se notifique cualquier interrupción en el suministro o fabricación y los cambios en la producción que pueden llevar a una reducción en la disponibilidad de un medicamento o producto biológico, lo cual debe ser notificado al menos 6 meses antes de la fecha de la suspensión o tan pronto como sea posible y en ningún caso después de 5 días hábiles después de que ocurra el conocimiento del desabastecimiento (2,32). Con lo anterior, la FDA reportó que se evitaron 282 desabastecimientos durante 2012 (32).

Así mismo, se ha identificado que los casos de desabastecimiento descritos por la FDA están principalmente relacionados con problemas de calidad de los medicamentos, problemas de capacidad y/o retrasos y, discontinuación de medicamentos, principalmente. Lo anterior evidenciado en formas farmacéuticas de administración parenteral en su mayoría. Dentro de las actividades descritas para solucionar el desabastecimiento se encuentran en su mayoría el requerir a la industria aumento de la oferta, monitoreo continuo de la disponibilidad, flexibilidad por parte de la agencia regulatoria (liberación de lotes sin cumplir todos los requisitos) y revisión expedita del expediente para solicitud de registro sanitario (33).

De otro lado, la European Medicines Agency -EMA-, agencia sanitaria de medicamentos de los países europeos, exige que los laboratorios o encargados de la comercialización de medicamentos, notifique a la autoridad competente al menos 2 meses antes de la interrupción prevista en el mercado (2).

Es importante mencionar que, Francia cuenta con un sistema regulatorio avanzado para el manejo de los desabastecimientos. De esta forma, ha desarrollado medidas obligatorias y sancionatorias para disminuir el riesgo de desabastecimiento. Por ejemplo, identifica los principales medicamentos de interés terapéutico o clases de fármacos, para los cuales se deben desarrollar e implementar planes de manejo o gestión del desabastecimiento por parte de las compañías farmacéuticas. Adicionalmente, exige que los distribuidores no pueden vender medicamentos de interés terapéutico a distribuidores mayoristas para la exportación, con el fin de evitar cualquier eventualidad sobre su disponibilidad (9).

En Colombia, el Invima ha tomado medidas como la importación de medicamentos en condiciones especiales, la priorización de trámites asociados al registro sanitario, la ejecución de un sistema de reporte de alertas de desabastecimiento para los diferentes actores y, la implementación de un sistema de reporte de no comercialización temporal de medicamentos por parte de la industria, son algunas medidas para favorecer la disponibilidad de medicamentos en el país (8). Así mismo, ha implementado un sistema para la gestión preventiva del riesgo de desabastecimiento de medicamentos, asociada al trámite de registros sanitarios en el país (34).

A pesar de las diferentes estrategias de mitigación, la más frecuente y considerada la más importante es el reporte oportuno de las entidades fabricantes e importadoras de medicamentos a la agencia sanitaria de algún desabastecido. Sin embargo, las agencias sanitarias y reguladoras no pueden exigir que un fabricante produzca ningún producto, sin importar la necesidad del mismo para la salud y la vida, y no tiene autoridad para exigir que los fabricantes tengan despachos o planes de contingencia en caso de desabastecimiento. Importar medicamentos de otros países es una opción para ayudar a mitigar el desabastecimiento; no obstante, esta estrategia temporal solo se puede usar cuando hay un suministro suficiente disponible sin crear una escasez en otro país (21).

Por otra parte, se han desarrollado guías que permitan brindar un rumbo para el manejo de los casos de desabastecimiento. Es así como desde el año 2001, la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital -ASHP-, por sus siglas en inglés, provee guías para el manejo del desabastecimiento de medicamentos. En 2018, la ASHP publicó la guía más reciente para manejar los desabastecimientos, la cual provee un marco de referencia que puede usarse para desarrollar políticas y procedimientos que minimicen los efectos de la escasez de medicamentos en la calidad de la atención (17).

Ahora bien, a pesar de existir soluciones que pueden ser empleadas para el manejo del desabastecimiento por parte de las agencias sanitarias, se ha identificado que dentro de las instituciones faltan procesos para manejar la escasez, o son desconocidos por los médicos tratantes, ya que existe disparidad entre cómo se toman las decisiones y cómo los profesionales creen que deberían ocurrir (35). Por lo cual, el manejo del desabastecimiento de forma institucional también es imprescindible para dar continuidad a los tratamientos y evitar al máximo poner en riesgo la salud.

De esta forma, se ha descrito que algunas de las medidas a tomar para manejar el desabastecimiento de forma institucional son: 1) la compra de una alternativa genérica u otra formulación, 2) seguimiento o estrategias de control de inventario diario disponible en la farmacia, 3) restricciones para el uso, 4) adquisiciones de mercados abiertos, 5) préstamos de otras instituciones, 6) importación urgente de otro país y 7) búsqueda de una alternativa con un proveedor autorizado (18,22).

Finalmente, adicional a las medidas sanitarias, regulatorias o institucionales, se han desarrollado instrumentos que permiten analizar de forma macro el desabastecimiento y herramientas para la toma de decisiones en el ámbito clínico. Por ejemplo, Russel H et al, desarrollaron un modelo de decisión para determinar cómo distribuir los medicamentos entre los pacientes que requieren medicamentos, desde la perspectiva del equipo clínico, siendo un complemento de las evaluaciones éticas durante el desabastecimiento para identificar qué pacientes recibirán el tratamiento en curso (36). Por su parte, Chintan V et al, realizaron un análisis para identificar los predictores de los casos de desabastecimiento de los medicamentos genéricos y su relación con los incrementos de precios, teniendo como principal variable la concentración de mercado medida a través del Índice Herfindahl-Hirschman IHH y el precio de los medicamentos (37).

### **3. Justificación y planteamiento del problema**

El desabastecimiento, entendido como un desbalance entre la oferta y la demanda de medicamentos, de naturaleza multicausal, es un evento que afecta la salud pública y que ha ido en aumento en los últimos años en los países alrededor del mundo. Es una situación que requiere de acciones para prevenirlo, mitigarlo y afrontarlo de forma que se minimicen los efectos desfavorables de tipo clínico, económico, político y social (17,38).

A nivel mundial, se han descrito las principales causas, las consecuencias o efectos y las diferentes estrategias que se han planteado para hacerle frente al desabastecimiento de medicamentos de forma regional o local (13,39). El conocer los factores asociados con el desabastecimiento de medicamentos y su relación, permite contar con un fundamento técnico para gestionar de forma oportuna potenciales casos de desabastecimiento en el país.

Diversos estudios se han desarrollado en torno al tema, con el propósito de entender y describir el desabastecimiento. Por ejemplo, el estudio de Chintan V et-al, desarrolló un modelo estadístico para evaluar factores predictores asociados al desabastecimiento de un grupo de medicamentos genéricos, y el comportamiento posterior a estas situaciones relacionadas por ejemplo con el aumento o disminución de los precios. Este encontró que el tamaño del mercado y la competencia del mismo no se asociaron con un riesgo de desabastecimiento, a diferencia de los medicamentos de bajos precios y las formas farmacéuticas cápsulas de liberación extendida y soluciones que presentaron una mayor probabilidad de desabastecerse (37).

Puntualmente, en Colombia, las alertas de desabastecimiento se han caracterizado y se han descrito sus causas y las medidas implementadas para su gestión (8). No obstante, aún hay causas poco conocidas o exploradas en el país, pero que han sido descritas alrededor del mundo y que merecen la atención como, por ejemplo, la regulación de precios y la dependencia en la importación para suplir la demanda de medicamentos (5,7). Así mismo, según nuestro conocimiento no existe un análisis conjunto de algunos factores comúnmente asociados al desabastecimiento de medicamentos en el país, como mercados altamente concentrados y discontinuación de productos por reemplazo tecnológico, en muchos casos asociados a la baja rentabilidad o bajo precio del medicamento.

Por lo tanto, el análisis de los factores asociados al desabastecimiento puede ser desarrollado en dos sentidos. En primer lugar, describir y comprender el comportamiento de factores reconocidos por los expertos como determinantes del desabastecimiento. Por otra parte, evaluar la relación de las situaciones de desabastecimiento con los factores objeto del análisis. Las dos aproximaciones permiten explorar a fondo el problema del desabastecimiento, evaluando la pertinencia de las causas propuestas por expertos en un contexto determinado, y a su vez, detallando el comportamiento de estos factores.

Por otra parte, entender y caracterizar los casos que se presentan de forma local, así como el identificar los factores que afecten el mercado farmacéutico nacional en el marco del desabastecimiento y de las variables a analizar, permitirá al tomador de decisiones contar con información para la construcción de estrategias particulares, que favorezcan la búsqueda de medidas de forma temprana.

Dicho esto, se llega a que el manejo del problema del desabastecimiento se beneficiaría de manera importante del conocimiento de los potenciales factores asociados en el contexto local. Por lo anterior, se pretende realizar con el presente proyecto un análisis de los factores descritos en la literatura como asociados al desabastecimiento de medicamentos, para evaluar su comportamiento en los casos presentados en Colombia entre 2012 y 2018.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

Analizar el comportamiento de factores asociados a las alertas de desabastecimiento de medicamentos presentados en Colombia entre 2012 y 2018.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Identificar los factores asociados con los casos de desabastecimiento, descritos en la literatura.
- Describir los factores para los casos de desabastecimiento de medicamentos reportados entre los años 2012 a 2018 en Colombia.
- Adaptar un modelo estadístico que permita evaluar la causalidad de los factores asociados con el desabastecimiento de medicamentos que se presentaron en Colombia entre los años 2012 a 2018.





## 5. Metodología

El estudio analiza diferentes factores asociados con el desabastecimiento de medicamentos. El desarrollo del proyecto de investigación se realizó en cuatro etapas, denominadas de la siguiente manera:

1. **Selección de los factores a analizar:** Desarrollo de una revisión sistemática de la literatura, en las bases de datos Pubmed y Web of Science.
2. **Identificación de las situaciones de desabastecimiento:** Identificación de las situaciones de desabastecimiento de medicamentos reportadas entre los años 2012-2018 por la entidad regulatoria y sanitaria encargada de la gestión de las alertas.
3. **Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos:** Consulta en bases de datos de los factores seleccionados y descripción de estos.
4. **Modelo estadístico:** Adaptación de un modelo estadístico propuesto para evaluar la relación de las variables de interés con el desabastecimiento de medicamentos en Colombia.

### 5.1 Selección de los factores a analizar

#### Búsqueda en la literatura

Para determinar los factores a incluir en el estudio y que se han descrito en la literatura como asociados con el desabastecimiento de medicamentos, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, en las bases de datos Pubmed (Medline) y Web of Science con las palabras clave: (pharmaceutical preparations OR drug OR medicine) AND shortage AND causes.

Adicionalmente, se realizó la búsqueda de informes o boletines de Invima y FDA, donde se describen y analizan los casos de desabastecimiento y sus causas. Así mismo, se realizó una búsqueda manual con la metodología de 'bola de nieve' revisando las referencias bibliográficas a partir de los artículos o documentos seleccionados y en literatura gris.

### **Criterios de inclusión y de exclusión**

Los criterios de inclusión fueron: estudios, informes o boletines, donde se estudien o analicen mediante métodos cualitativos o cuantitativos una o varias causas asociadas al desabastecimiento de medicamentos.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones de tema sobre desabastecimiento de medicamentos, resúmenes de eventos académicos y, estudios publicados en idiomas diferentes al inglés o castellano.

### **Selección de artículos**

Como resultado de lo anterior, se seleccionaron los documentos originales y se eliminaron duplicados, para los cuales se realizó una primera selección por título y resumen. Posteriormente, se evaluaron los artículos en texto completo. La anterior selección fue realizada y discutida por dos investigadores independientes.

### **Extracción de datos**

Los datos que se extrajeron de los estudios seleccionados fueron: título, autores, año, país, tipo de estudio (cualitativo o cuantitativo), perspectiva para el desarrollo del estudio (gobierno, industria, academia, profesionales, mayoristas/minoristas) y las causas identificadas del desabastecimiento.

### **Identificación de factores**

La identificación de factores o variables de interés se realizó a partir de los hallazgos de la búsqueda de literatura. Para cada causa identificada se revisó si existía una potencial variable cuantitativa o cualitativa que lo midiera, la cual estuviera disponible en bases de datos o información de carácter público en Colombia.

### **Selección de factores a analizar**

La selección de los factores a analizar, dentro de los previamente identificados, se realizó teniendo en cuenta que los datos de interés estuvieran disponibles para el horizonte temporal 2009-2019T3. Así mismo, mediante la revisión realizada por dos químicas farmacéuticas, se analizó y buscó consenso en la pertinencia de cada uno de los factores para el análisis, evaluando la medida en la cual la fuente representara adecuadamente la variable de interés.

## **5.2 Identificación de los medicamentos considerados desabastecidos**

Los casos de desabastecimiento que se incluyeron en el análisis fueron aquellos publicados por el Ministerio de Salud y Protección Social o el Invima en las respectivas páginas web y considerados desabastecidos desde el año 2012<sup>1</sup> hasta el año 2018.

De las alertas o fichas de los casos se identificaron las fechas asociadas con la alerta, incluyendo la fecha oficial de inicio del desabastecimiento y la fecha de solución.

Así mismo, el medicamento objeto de la alerta de desabastecimiento, se identificó en términos de principio activo, forma farmacéutica y concentración (cuando aplique), con el fin de identificar el histórico de los registros sanitarios otorgados por Invima, asociados al medicamento de la alerta.

## **5.3 Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos**

Los factores seleccionados para el estudio se consultaron en las fuentes de información públicas y escogidas para el horizonte temporal 2009-2019T3, para los medicamentos identificados en la sección anterior (sección 5.2).

---

<sup>1</sup> Desde el año 2012 se realiza de forma oficial, por parte de la entidad regulatoria y sanitaria, la gestión de las alertas de desabastecimiento en Colombia.

### **Descripción de factores**

Los registros sanitarios y titulares de los principios activos y formas farmacéuticas (en algunos casos concentración) de los medicamentos identificados como desabastecidos en Colombia, se obtuvieron de la base de datos pública del Listado del Código Único de Medicamentos – CUM del Invima.

Para los casos de desabastecimiento que hacían referencia a determinadas concentraciones, solo se incluyeron aquellas relacionadas con la situación de desabastecimiento. Por ejemplo, si la alerta de desabastecimiento es específica de aripiprazol tableta de 15 mg, solo se incluyeron los registros sanitarios de esas concentraciones en la obtención y análisis de datos.

La descripción de los factores incluidos en el estudio para el análisis del desabastecimiento de medicamentos (sección 6.1), se realizó mediante estadística descriptiva y mediante la agrupación de formas farmacéuticas con el fin de contar con un panorama general del comportamiento de los factores seleccionados. Además se consideró que la forma farmacéutica era una de las variables que puede asociarse a los eventos de desabastecimiento y resulta interesante en términos de política pública (37). Los datos faltantes no fueron tenidos en cuenta para este análisis.

Los precios y las cantidades por medicamento desabastecido, se obtuvieron de la información reportada al Sistema de Información de Precios de Medicamentos – SISMED por las entidades registradas como laboratorios, tipo de precio venta y canal comercial e institucional para el periodo 2009 a 2019T3. Los datos fueron recolectados de forma trimestral para cada año, esto para un total de 43 trimestres por cada medicamento. Igualmente, se estandarizaron los datos de cantidades y precios por Unidad Mínima de Concentración (UMC), con el fin de considerar en una única canasta las diferentes presentaciones comerciales de medicamentos con el mismo principio activo y misma forma farmacéutica.

Los datos de precio fueron ajustados de acuerdo con el porcentaje de variación del Índice de Precios al Consumidor – IPC reportado por el Departamento Administrativo Nacional de

Estadística – DANE, tomando como periodo base el tercer trimestre de 2019. Lo anterior, con el fin de analizar las variaciones de precio no debidas a la inflación.

De igual manera, para la descripción y análisis de precios, se empleó el Índice de Fisher. Un número índice es un estadístico que permite medir la variación de una magnitud en el tiempo y permite comparaciones para un grupo de productos (40). Particularmente, el índice de Fisher es la media geométrica de los índices Laspeyres y Paasche, el cual intenta compensar la sobre-ponderación que se le da a los bienes cuyos precios aumentan para el caso del primer índice e intenta compensar la sobre ponderación de los productos cuyos precios bajan en el caso del segundo (41). El índice se calculó de la siguiente forma:

$$IPF_t = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n P_t \times Q_o}{\sum_{i=1}^n P_o \times Q_o} \times \frac{\sum_{i=1}^n P_t \times Q_t}{\sum_{i=1}^n P_o \times Q_t}}$$

Donde,  $P_o$  es el precio en el periodo base,  $P_t$  el precio en el periodo actual,  $Q_o$  las cantidades del periodo base y  $Q_t$  las cantidades del periodo actual. Para el cálculo se empleó el precio promedio ponderado por la cantidad total vendida por UMC en cada trimestre.

La elección de este índice Fisher para el análisis del comportamiento de los precios se basa en la naturaleza de los datos de los medicamentos objeto del estudio, para los cuales en algunos periodos puede no existir reporte dada las situaciones de desabastecimiento. Este índice permite entonces analizar el comportamiento de los precios, considerando que estos pueden verse afectados por las variaciones en las cantidades vendidas en el mercado colombiano, en situaciones como las de desabastecimiento. Lo anterior, al ser un índice que pondera los índices Laspeyres y Paasche, es decir, incluye en su cálculo los precios y las cantidades a través del periodo de estudio (41).

Para el índice Fisher se usó como periodo base el primer trimestre de 2009, dado que es el primer dato del horizonte temporal seleccionado. Para los casos en los cuales no había dato del primer trimestre de 2009, se empleó como periodo base, el primer dato disponible del horizonte 2009-2019T3.

Para el análisis de concentración del mercado se empleó el Índice Herfindahl-Hirschman o IHH, como un indicador de la estructura de mercado teniendo en cuenta el número de

competidores (en este caso titulares de registro sanitario) y su participación relativa (42), calculado así:

$$IHH = \sum_{i=1}^n P_i^2$$

Donde, n es el número total de empresas o entidades, y Pi es el porcentaje de participación en el mercado de esas empresas o entidades “i”. El cálculo del IHH se realizó de acuerdo con las ventas totales calculadas en UMC por trimestre.

El porcentaje de importación se calculó de acuerdo con la participación del total de unidades vendidas en UMC de los registros sanitarios con modalidad: a) Importar y vender, b) Importar, envasar y vender y c) Importar, semielaborar y vender.

La representación gráfica del IHH y porcentaje de importación se realizó mediante diagrama de caja y bigote en RStudio (versión 1.3.959) por agrupación de forma farmacéutica. El índice Fisher se analizó por agrupación de forma farmacéutica para el periodo de estudio.

Adicionalmente, se seleccionaron los últimos 8 casos de desabastecimiento presentados en 2018 –último periodo seleccionado para las alertas de desabastecimiento–, debido a que son los casos que cuentan con la mayor cantidad de datos antes de la situación de desabastecimiento con el fin de analizar el comportamiento del IHH y del porcentaje de importación a través del tiempo.

Los casos desabastecidos y en control de precios se analizaron de 2009 a 2019T3, identificando la fecha de inicio de control de precios y el periodo de desabastecimiento de medicamentos. El análisis se realizó para aquellos casos que presentaron la situación de desabastecimiento posterior al control de precios.

### **Selección y análisis de controles**

La selección de los controles se realizó teniendo en cuenta que los medicamentos que hagan parte de este grupo deben: 1) ser una muestra en riesgo de desarrollar el evento, es decir, cualquier medicamento no desabastecido es susceptible de desarrollar un evento de desabastecimiento; 2) obtenidos de la misma fuente, en este caso, consulta en registros

sanitarios Invima y SISMED; 3) contar con un la misma información recolectada para los casos, el cual se realizó para ambos en Excel (43).

De esta forma, se inició con la identificación de aquellos grupos de medicamentos (principio activo y forma farmacéutica) que durante 2009-2019T3 reportaron ventas por entidades registradas como laboratorios en SISMED para cada año. Del listado anterior, se eliminaron los casos que presentaron situaciones de desabastecimiento. Igualmente, alternativas terapéuticas identificadas por el subgrupo terapéutico-farmacológico-químico nivel 4 del código Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC, por sus siglas en inglés) y medicamentos con el mismo principio activo pero diferente forma farmacéutica de los casos de desabastecimiento.

La eliminación realizada se llevó a cabo con el fin de evitar la introducción de posibles falsos controles en el listado, teniendo en cuenta que, en algunos casos las alternativas terapéuticas, ya sean de principios activos diferentes o formas farmacéuticas diferentes, pueden presentar cambios en el comportamiento de las variables a analizar cuando existe determinado medicamento en desabastecimiento.

Con el listado resultante, se realizó la selección aleatoria, generando números al azar en Excel, con el fin de que los posibles controles cuenten con la misma posibilidad de ser elegidos (43,44), para la identificación de 73 controles en total, en relación 1:1 con los casos.

Al igual que con los casos de los medicamentos desabastecidos, los factores seleccionados se consultaron en las fuentes de información pública escogidas para el horizonte temporal 2009-2019T3 y se realizaron los mismos análisis descriptivos para este grupo de medicamentos (Anexo 1, Anexo 2, Anexo 3 y Sección 6.3).

## **5.4 Modelo estadístico**

Se adaptó el modelo propuesto por Chintan V.D. et al, en el estudio *“Predictors of Drug Shortages and Association with Generic Drug Prices: A Retrospective Cohort Study”*(37), con el fin de evaluar la relación de las variables propuestas en el presente proyecto de investigación con las situaciones de desabastecimiento de medicamentos que se presentan en el país.

Las variables empleadas para el análisis de los datos se encuentran resumidas en la Tabla 1. Estas variables corresponden a los factores seleccionados en la revisión de la literatura (sección 6.1). El IHH se transformó en unidades por cada 10.000 y el porcentaje de importación de 0-1.

Tabla 1. Resumen de variables de los modelos

Variable seleccionada	Descripción	Valores	Tipo de variable
Situación de desabastecimiento	Periodo o fecha en la cual se presentó la situación de desabastecimiento.	Desabastecido: 1 Nodabastecido:0	Cualitativa nominal dicotómica
Índice de Fisher	Índice de precios.	>0	Cuantitativa continua
Índice Herfindahl-Hirschman (IHH)	Índice de concentración del mercado.	0-1	Cuantitativa continua
Porcentaje de medicamentos importados	Porcentaje de participación de las ventas totales de la UMC en el mercado de medicamentos importados al país.	0-1	Cuantitativa continua
Control de precios	Control de precios de acuerdo con las disposiciones de la CNPMDM mediante las diferentes Circulares de regulación expedidas	No:0 Si:1	Cualitativa nominal dicotómica
Forma farmacéutica	Agrupación de la forma farmacéutica descrita en el registro sanitario Invima	6 categorías*	Cualitativa nominal

Fuente: Elaboración propia

\*: Tableta o cápsula de liberación convencional; Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable; Tableta o cápsula de liberación modificada; Jarabe o solución o suspensión oral; Solución o suspensión oftálmica; Otras formas farmacéuticas (incluye formas farmacéuticas no frecuentes en los casos objeto de estudio como: Aerosol o solución o suspensión para inhalación; Solución o suspensión o gel o emulsión tópica; Implante; Polvo para inhalación; Polvo o gránulos oral; Solución o suspensión otica).

La forma farmacéutica se incluyó como una variable de interés, debido a que es un factor para el cual se ha descrito su relación con el desabastecimiento (37). Esta selección también se debe a que como se evidenciará en la sección de descripción de los casos de desabastecimiento (sección 6.2), existen formas farmacéuticas que predominan en los casos considerados desabastecidos del país, siendo una variable de interés particular para el análisis de los casos colombianos.

Para el procesamiento y análisis de los datos se empleó el programa RStudio (versión 1.3.959).

Los datos faltantes se presentaron en uno o más periodos en 39 casos de análisis para un total de 7,5% de datos vacíos o faltantes. Estos datos fueron considerados pocos (<10%) por lo que no fue necesaria la imputación. En R los datos faltantes se manejaron como "NA".

El modelo adaptado fue un Modelo Lineal Generalizado (GLM, por sus siglas en inglés) que modela la situación de desabastecimiento como variable dependiente de tipo binaria y, la concentración del mercado (IHH), índice de precios (índice Fisher), porcentaje de importación, control de precios y forma farmacéutica como las variables independientes.

La forma farmacéutica tipo jarabe o solución o suspensión oral fue la seleccionada como variable cualitativa de referencia debido a que es una forma farmacéutica que presenta pocos casos de desabastecimiento (2,74% de los casos) y a que no requiere procesos complejos en su manufactura, en comparación de las demás formas farmacéuticas que se identificaron en las situaciones de desabastecimiento.

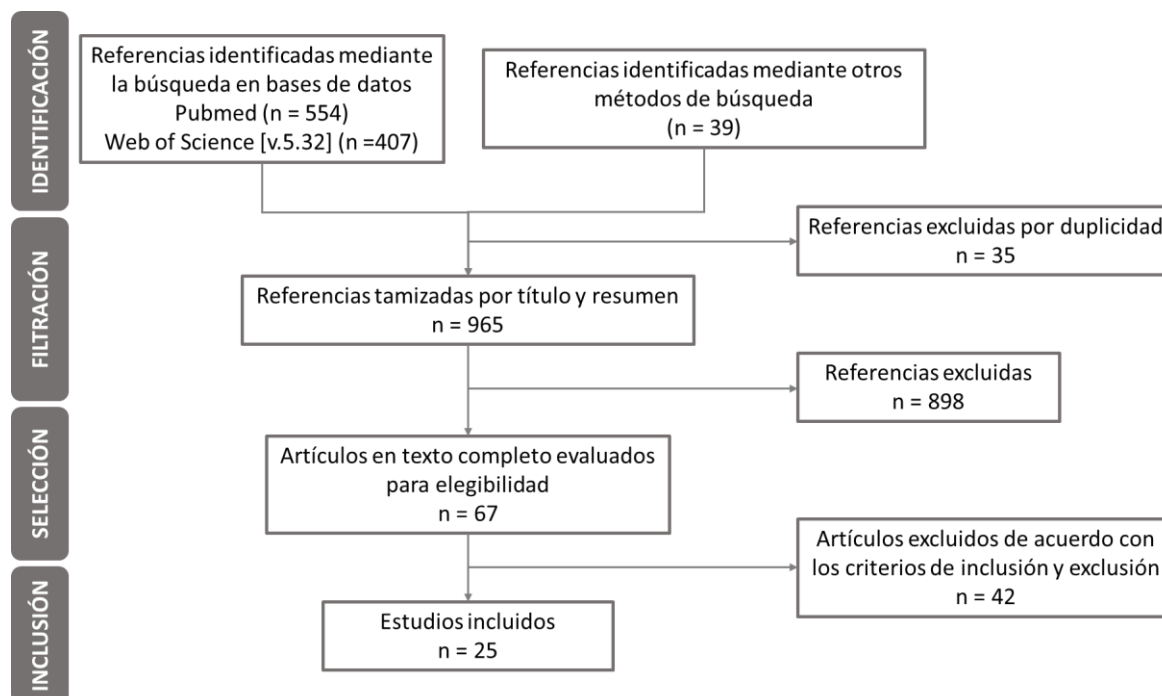
Se calcularon coeficientes de correlación para cada variable independiente, y se evaluó su significancia estadística con  $p < 0.05$ . También se calcularon las razones de odds (OR por sus siglas en inglés) junto con el intervalo de confianza de 2,5% a 97,5%.

## 6. Resultados

### 6.1 Selección de los factores a analizar

La revisión sistemática de la literatura se realizó entre septiembre y diciembre de 2019. Se obtuvieron para el análisis y extracción de datos en texto completo 25 artículos, siguiendo el proceso que se evidencia en la Figura 1.

Figura 1. Selección de artículos - Revisión sistemática



Fuente: Elaboración propia

Del total de los 25 artículos, 7 artículos (28%) fueron desarrollados mediante metodología cualitativa, realizados a través de entrevistas (4–6,45–47) o discusiones dirigidas (7); por

su parte, 18 artículos (72%) fueron desarrollados a través métodos cuantitativos, los cuales emplearon como método de obtención de datos los cuestionarios (48,49) y consulta de datos de los casos de desabastecimiento obtenidos a partir de fuentes privadas (13,50–54) o públicas (2,8,14,16,55–60).

Se identificó que, de los artículos seleccionados, la mayoría se desarrollaron en Estados Unidos (14,51,55–60), seguido de aquellos realizados en países europeos (4,5,13,49,52,53) y en medio oriente (2,7,45,48,50).

Así mismo, los artículos identificados presentan fechas de publicación que van de 2003 a 2019. El periodo de tiempo comprendido entre los años 2015-2018, fue el rango de tiempo para el cual se obtuvieron 19 artículos, es decir, el 76% del total de publicaciones seleccionadas, en comparación al periodo comprendido entre 2003-2014 y el año 2019, donde se obtuvieron 6 artículos en total.

Dentro de las principales perspectivas consideradas para el desarrollo de los estudios incluidos, se destacan las perspectivas individuales del gobierno, la academia y la farmacia comunitaria (2,8,53,55–58,60,13,14,16,47,48,50–52). Las perspectivas individuales de la industria, los mayoristas y de la adquisición institucional (en hospitales) fueron las menos abordadas en los artículos (5,49,54,59). La perspectiva conjunta de todo el personal involucrado en la cadena de distribución del medicamento, también fue considerada en algunos de los estudios seleccionados (4,6,7,45,46).

Las causas identificadas a partir de los artículos (Tabla 2), se agruparon en 8 problemas o situaciones generales relacionadas con la cadena de distribución del medicamento (manufactura, distribución, adquisición institucional o prestación del servicio), con las características del medicamento y/o del mercado, con decisiones o requisitos regulatorios de la agencia sanitaria y, otras (eventos fortuitos, falencias de comunicación y desconocidos).

De las anteriores, las causas que se citan con mayor frecuencia en los artículos son aquellas asociadas a los problemas de manufactura, los problemas relacionados con características del producto y/o del mercado y, los problemas relacionados con requisitos o medidas regulatorias.

Las causas generales de desabastecimiento, se desagregaron en causas más específicas y, para estas se identificaron los factores que las describen en términos de variables cualitativas o cuantitativas susceptibles de ser obtenidas en fuentes de información disponibles para Colombia. Esto se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Causas y variables identificadas del desabastecimiento

Causa	Fuentes públicas	Variable	Referencia
<b>1. Problemas de manufactura:</b>			
1.1. Desabastecimiento de materia prima (principio activo, excipientes, material de envase y empaque, etc.)	N.D.	N.A.	(2,4,48,49,52–56,59,60,5,6,8,13,14,16,45,47)
1.2. Problemas de planeación	N.D.	N.A.	
1.3. Falta de personal	N.D.	N.A.	
1.4. Problemas de calidad	Alertas sanitarias Invima	Fecha de publicación de la alerta sanitaria	
1.5. Cambios en los sitios de producción	N.D.	N.A.	
<b>2. Problemas de distribución:</b>			
2.1. Intermitente, demorada o inadecuada distribución	N.D.	N.A.	(2,4,52,53,5,13,16,45,46,48–50)
2.2. Distribución centralizada o monopólica	N.D.	N.A.	
2.3. Comercio o distribución paralela	N.D.	N.A.	
2.4. Posición geográfica	N.D.	N.A.	
<b>3. Problemas en la adquisición institucional o prestación del servicio:</b>			
3.1. Mal manejo de inventarios o mala gestión de suministro	N.D.	N.A.	(2,5,7,45,49,50)
3.2. Contratos o política de adquisición obsoleta, licitaciones	N.D.	N.A.	
3.3. Altos costos de adquisición	N.D.	N.A.	
3.4. Limitada capacidad de pago	N.D.	N.A.	
<b>4. Problemas relacionados con el producto y/o el mercado:</b>			
4.1. Medicamentos de bajo precio	SISMED	Precio por unidad de medida (concentración, dispensación, tratamiento, etc.)	(2,4–8,13,14,16,45,47–50,53,55–60)
4.2. Medicamentos de baja necesidad o demanda	N.D.	N.A.	
4.3. Medicamentos con márgenes de baja ganancia	N.D.	N.A.	

Causa	Fuentes públicas	Variable	Referencia
4.4. Mercados pequeños o pocos oferentes	Registros sanitarios Invima SISMED	Índices de concentración del mercado	
4.5. Desbalance oferta-demanda	N.D.	N.A.	
4.6. Descontinuación del producto	N.D.	N.A.	
4.7. Dependencia en medicamentos importados	Registros sanitarios Invima SISMED	Porcentaje de medicamentos importados	
4.8. Sustitución genérica	Registros sanitarios Invima	Relación de medicamentos genéricos vs. innovador	
4.9. Precios de referencia o control de precios	Circulares CNPMDM	Regulación de precios CNPMDM	
4.10. Reducción de los precios	SISMED	Índice de precios	
4.11. Tiempo del medicamento en el mercado	Registros sanitarios Invima	Años de antigüedad del medicamento	
<b>5. Problemas relacionados con requisitos o medidas regulatorias (agencia sanitaria):</b>			
5.1. Modificaciones de registros sanitarios inconclusas	N.D.	N.A.	
5.2. Falencias regulatorias en notificación oportuna del desabastecimiento	N.D.	N.A.	
5.3. Demoras en liberación de lotes de medicamentos biológicos	N.D.	N.A.	(2,4,6–8,16,45,47,48,50,51,53,56,57,60)
5.4. Regulaciones gubernamentales: incumplimiento de BPM, visitas de la agencia sanitaria para actividades de inspección y registro sanitario	Listado de establecimientos internacionales y nacionales fabricantes de medicamentos certificados en BPM	Cumplimiento de las BPM	
<b>6. Eventos fortuitos o de fuerza mayor:</b>			
6.1. Crisis de electricidad	N.D.	N.A.	(13,14,45,54–56)
6.2. Desastres naturales	N.D.	N.A.	
<b>7. Inadecuada comunicación y monitoreo</b>	N.D.	N.A.	(5)
<b>8. Desconocidas</b>	N.D.	N.A.	(14,53,56)

Fuente: Elaboración propia

N.D.: No Disponible; N.A.: No Aplica; CNPMDM: Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos; SISMED: Sistema de Información de Precios de Medicamentos; UMC: Unidad Mínima de Concentración; BPM: Buenas Prácticas de Manufactura; Invima: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

Una vez identificados los factores candidatos a incluir en el análisis (Tabla 2), se procedió a realizar su selección conforme la metodología planteada. En este sentido, las variables años de antigüedad del medicamento, relación de medicamentos genéricos versus innovador, el estado del registro sanitario, fecha de expedición de la alerta sanitaria, precio absoluto no se seleccionaron para su análisis y cumplimiento de las BPM, no se seleccionaron.

Lo anterior, debido en primer lugar, a que los años de antigüedad del medicamento de acuerdo a la información de la fecha de expedición del registro sanitario no contempla la fecha de inicio de comercialización del medicamento, lo cual se vería reflejado con los reportes en la base de datos SISMED, sin embargo, esta información está disponible a partir de 2007.

La relación de registros sanitarios de medicamentos genéricos versus innovador son variables que pueden estar fuera del horizonte temporal del análisis de datos (2009-2019), es decir, existen registros sanitarios que se obtuvieron antes de 2009 y es una variable para la cual no se evidenciarán cambios en el análisis de los datos, razón por la cual no fue incluida en el análisis.

En tercer lugar, la fecha de expedición de la alerta sanitaria no se seleccionó ya que no brinda un panorama global de los problemas de calidad que se puedan presentar. Las alertas sanitarias no incluyen los problemas que se puedan presentar e identificar internamente durante la manufactura del producto y antes de la liberación del medicamento al mercado pudiendo llegar a afectar la disponibilidad de medicamentos. Estos problemas se pueden presentar sin que den lugar a una alerta sanitaria emitida por la agencia sanitaria.

Por su parte, el precio absoluto por unidad de medida no se seleccionó teniendo en cuenta que a través de 2009 a 2019T3 los precios para un mismo medicamento pueden cambiar en incluso un 100%, por lo cual definir categorías de acuerdo con el nivel de precios no permitiría analizar su comportamiento en los momentos de desabastecimiento.

Finalmente, el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM no se seleccionó ya que a pesar de contar con información de carácter público de los

---

establecimientos internacionales y nacionales fabricantes de medicamentos certificados en BPM en Colombia, en las bases de datos de registros sanitarios de Invima no se cuenta con el listado de fabricantes que pudo tener un mismo registro sanitario durante todo su periodo de vigencia. En otras palabras, un mismo registro sanitario puede tener varios fabricantes durante su periodo de vigencia y este histórico no es visible para hacer su análisis con los establecimientos fabricantes certificados en BPM.

Adicionalmente, un mismo medicamento registrado en Colombia puede contar con uno o más fabricantes. En este sentido, según la información disponible no se puede determinar cuál de los dos realmente fabricaba el medicamento durante el periodo de vigencia del registro sanitario y, esto a su vez es una limitación para realizar la comparación de los establecimientos certificados en BPM.

Se encontró que las variables disponibles en Colombia se relacionan con los problemas del producto o del mercado y con los requisitos o medidas regulatorias, como se evidencia en la Tabla 2.

Lo anterior, teniendo en cuenta la disponibilidad de datos en fuentes de información de carácter público en el país: registros sanitarios Invima, los datos reportados al Sistema de Información de Precios de Medicamentos -SISMED- y, las Circulares de control de precios de medicamentos expedidas por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos -CNPMDM-.

De las variables identificadas mediante la revisión sistemática de la literatura, se seleccionaron cuatro variables: Índice de Fisher, Índice Herfindahl-Hirschman, porcentaje de medicamentos importados y, control de precios mediante alguna Circular de la CNPMDM (Tabla 3).

Esta selección se debe, además de la pertinencia evaluada como variables que representan la causa de interés, a que son variables analizadas previamente en estudios cuantitativos de otros países (37,57,58) y son aquellas para las cuales suele haber una discusión en el marco del desabastecimiento de medicamentos en el contexto internacional e incluso local.

Tabla 3. Resumen de variables seleccionadas

Variable seleccionada	Descripción	Fuente de obtención	Tipo de variable
Índice de Fisher	$IPFt = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n Pt \times Qo}{\sum_{i=1}^n Po \times Qo} \times \frac{\sum_{i=1}^n Pt \times Qt}{\sum_{i=1}^n Po \times Qt}}$ <p>Donde,  <i>Po</i> = Precio de la UMC en el periodo base (2009)  <i>Pt</i> = Precio de la UMC en el periodo actual (2019T3)  <i>Qo</i> = Cantidad total vendida de UMC en el periodo base (2009)  <i>Qt</i> = Cantidad total vendida de UMC en el periodo actual (2019T3)</p>	SISMED	Cuantitativa continua
Índice Herfindahl-Hirschman (IHH)	$IHH = \sum_{i=1}^n Pi^2$ <p>Donde,  <i>n</i> = Número total de titulares de registros sanitarios  <i>i</i> = Número de orden de cada uno de los titulares de registros sanitarios  <i>Pi</i> = Porcentaje de participación en el mercado de los titulares de registros sanitarios “<i>i</i>” en las ventas totales por UMC</p>	SISMED	Cuantitativa continua
Porcentaje de medicamentos importados	<p>Porcentaje de participación de las ventas totales en UMC en el mercado de los registros sanitarios con modalidad:</p> <p>a) Importar y vender  b) Importar, envasar y vender  c) Importar, semielaborar y vender</p>	Registros sanitarios Invima SISMED	Cuantitativa continua
Control de precios	Control de precios de acuerdo con las disposiciones de la CNPMDM mediante las diferentes Circulares de regulación expedidas	Circulares CNPMDM	Cualitativa nominal

Fuente: Elaboración propia

## 6.2 Identificación de los medicamentos considerados desabastecidos

Para el periodo comprendido entre los años 2012 y 2018, se identificaron 75 situaciones de desabastecimiento de medicamentos. De las 75 situaciones de desabastecimiento, se evidencia en la Tabla 4 que, dos casos presentaron situaciones iterativas de desabastecimiento en periodos de tiempo diferentes (isoproterenol inyectable y melfalan

inyectable). Lo anterior, se traduce en 73 medicamentos que presentaron durante el horizonte temporal 2012-2018 alguna alerta de desabastecimiento.

Los 73 casos corresponden a 67 principios activos y 17 formas farmacéuticas, estas últimas agrupadas en 6 categorías.

Tabla 4. Listado de medicamentos desabastecidos en Colombia 2012-2018

#	Año	Principio activo	Formas farmacéuticas	
			Forma farmacéutica	Agrupación
1	2012	Anfotericina B	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
2	2012	Busulfan	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
3	2012	Carmustina	Polvo para reconstituir inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
4	2012	Clorambucilo	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
5	2012 y 2018	Isoproterenol	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
6	2012 y 2015	Melfalan	Polvo para reconstituir inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
7	2012	Mercaptopurina	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
8	2012	Tioguanina	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
9	2013	Metotrexato	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
10	2014	Carbamazepina	Tableta de liberación modificada / Cápsula de liberación modificada	Tableta o cápsula de liberación modificada
11	2014	Fenitoína 200 mg	Tableta / Cápsula	Tableta o cápsula de liberación convencional
12	2014	Suero antiofídico / Otros antivenenos	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
13	2014	Ácido tranexámico	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
14	2014	Folinato cálcico	Tableta / Cápsula	Tableta o cápsula de liberación convencional
15	2014	Nifedipino 30 mg	Tableta de liberación modificada / Cápsula de liberación modificada	Tableta o cápsula de liberación modificada
16	2014	Asparaginasa	Polvo para reconstituir inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable

#	Año	Principio activo	Formas farmacéuticas	
			Forma farmacéutica	Agrupación
17	2015	Fenoterol / Bromuro de ipratropio	Solución para inhalación	Aerosol o solución o suspensión para inhalación
18	2015	Vinblastina	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
19	2015	Fludrocortisona	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
20	2015	Ritonavir	Tableta / Cápsula	Tableta o cápsula de liberación convencional
21	2015	Albúmina 1 mg	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
22	2015	Protamina clorhidrato	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
23	2015	Vacuna Difteria / Tétano / Pertusis / Poliomieltitis	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
24	2015	Aripiprazol 15 mg	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
25	2015	Dinitrato de isosorbida 5 mg	Tableta sublingual	Tableta o cápsula de liberación convencional
26	2015	Misoprostol	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
27	2015	Vacuna Difteria / Haemophilus Influenzae B / Tos Ferina / Poliomieltitis / Tetano	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
28	2015	Fosfomicina 4 g	Polvo para reconstituir solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
29	2015	Lidocaína / Epinefrina 1%	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
30	2015	Tuberculina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
31	2015	Nifedipino 10 mg	Tableta / Cápsula	Tableta o cápsula de liberación convencional
32	2015	Penicilina benzatinica 2400000 UI	Polvo para reconstituir solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
33	2015	Tacrolimus	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
34	2016	Inmunoglobulina humana	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
35	2016	Metilfenidato 20 mg	Tableta de liberación modificada / Cápsula de liberación modificada	Tableta o cápsula de liberación modificada

#	Año	Principio activo	Formas farmacéuticas	
			Forma farmacéutica	Agrupación
36	2016	Vacuna sarampión / paperas / rubéola	Polvo para reconstituir inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
37	2016	Carbamazepina 200 mg	Tableta / Cápsula	Tableta o cápsula de liberación convencional
38	2016	Warfarina 5 mg	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
39	2016	Folinato calcico 10mg/1ml	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
40	2016	Arsenico trioxido	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
41	2017	Sulfato ferroso	Jarabe	Jarabe o solución o suspensión oral
42	2017	Vincristina 1 mg	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
43	2017	Morfina 10mg/1ml	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
44	2017	Metotrexato 500 mg	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
45	2017	Nitroglicerina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
46	2018	Atropina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
47	2018	Bupivacaina con y sin epinefrina	Solución inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
48	2018	Inmunoglobulina AntiD-Rh	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
49	2018	Lidocaina con y sin epinefrina	Solución inyectable / Suspensión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
50	2018	Pipotiazina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
51	2018	Articaina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
52	2018	Mepivacaina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
53	2018	Metoprolol	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
54	2018	Prilocaina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
55	2018	Calcio gluconato	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
56	2018	Cromoglicato sódico	Solución oftálmica	Solución o suspensión oftálmica
57	2018	Ribavirina	Tableta / Cápsula	Tableta o cápsula de liberación convencional

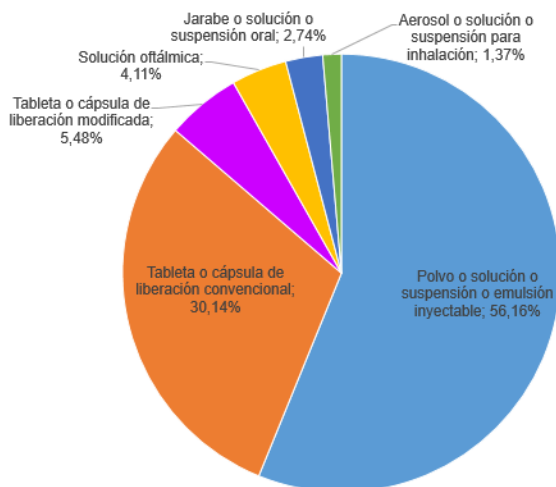
#	Año	Principio activo	Formas farmacéuticas	
			Forma farmacéutica	Agrupación
58	2018	Succinilcolina cloruro	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
59	2018	Adrenalina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
60	2018	Haloperidol	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
61	2018	Haloperidol	Solución oral	Jarabe o solución o suspensión oral
62	2018	Haloperidol	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
63	2018	Norepinefrina	Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
64	2018	Sulfacetamida	Solución oftálmica	Solución o suspensión oftálmica
65	2018	Yodopovidona	Solución oftálmica	Solución o suspensión oftálmica
66	2018	Espiramicina	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
67	2018	Pirimetamina	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
68	2018	Propafenona	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
69	2018	Propofol	Solución inyectable / Suspensión inyectable / Emulsión inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
70	2018	Sulfadoxina / Pirimetamina	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
71	2018	Lorazepam	Tableta	Tableta o cápsula de liberación convencional
72	2018	Ciclofosfamida	Tableta de liberación modificada	Tableta o cápsula de liberación modificada
73	2018	Ciclofosfamida	Polvo para reconstituir inyectable / Solución inyectable	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable

Fuente: Ajustado MSPS/Invima

Por otra parte, se evidencia que los años con el mayor número de casos reportados fueron: 2018 con 29 casos (39%), 2015 con 18 casos (24%) y 2012 con 8 casos (11%).

Así mismo, se observó que las principales formas farmacéuticas del listado de medicamentos desabastecidos en Colombia, fueron aquellas agrupadas como “polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable” con el 56% de los casos, seguidas de las formas farmacéuticas agrupadas como “Tableta o cápsula de liberación convencional” con el 30% de los casos, como se evidencia en la Figura 2.

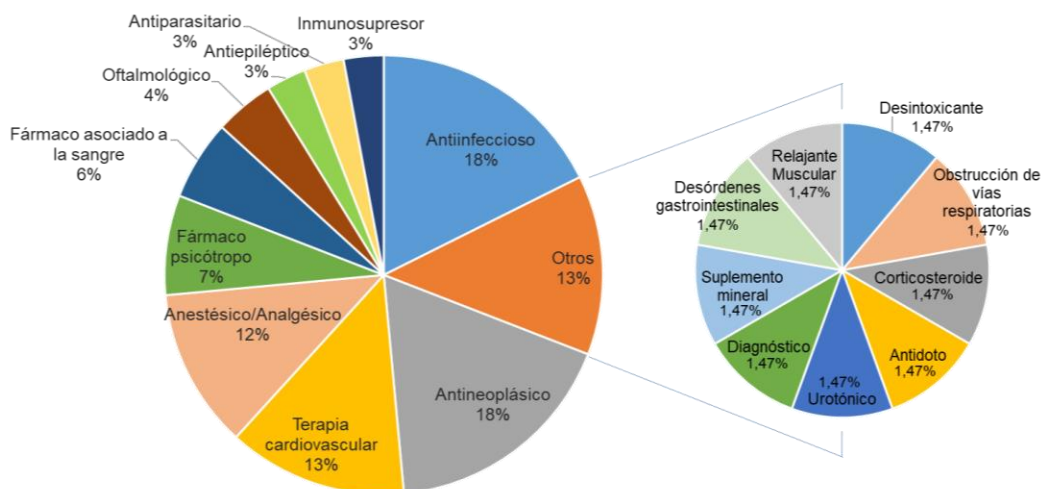
Figura 2. Formas farmacéuticas de los casos de desabastecimiento 2012-2018



Fuente: Elaboración propia

Finalmente, los principales grupos terapéuticos afectados por casos de desabastecimiento identificados en Colombia como se evidencia en la Figura 3, fueron los agentes antineoplásicos, agentes antiinfecciosos, fármacos empleados para el sistema cardiovascular, agentes analgésicos o anestésicos y fármacos psicotrópicos.

Figura 3. Grupos terapéuticos de los casos de desabastecimiento 2012-2018

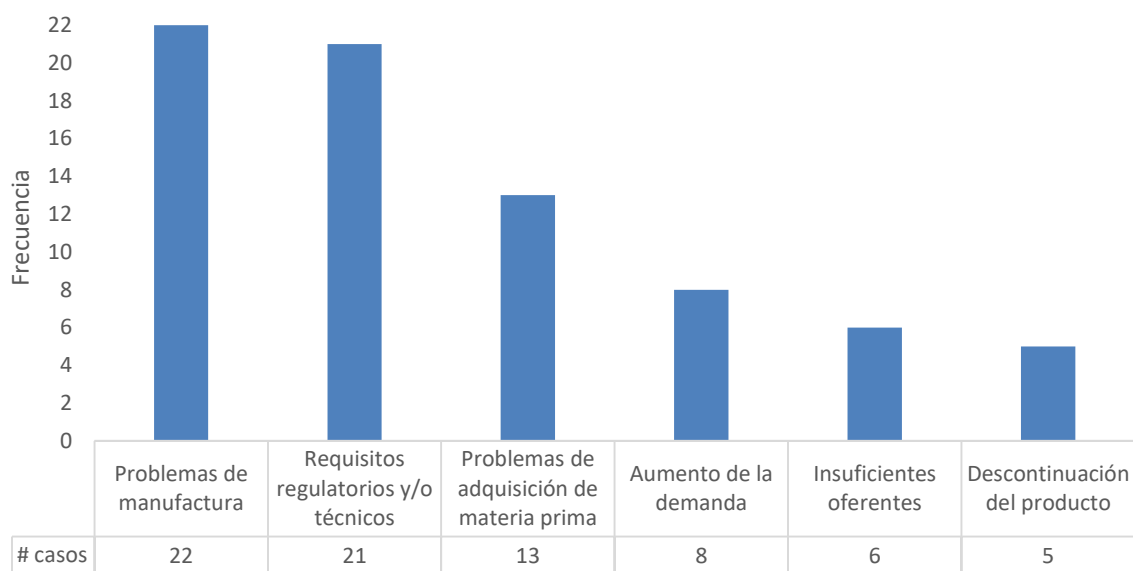


Fuente: Elaboración propia

En cuanto a las causas principales identificadas por el Invima para los casos desabastecimiento de medicamentos en el país para 2012-2018, se encuentran: 1) los problemas de manufactura, asociados a la adecuación de plantas, retrasos en la

producción y problemas de calidad, 2) los requisitos regulatorios y/o técnicos, como el cumplimiento de las BPM y, 3) los problemas de abastecimiento o adquisición de materia prima como se evidencia en la Figura 4.

Figura 4. Causas de desabastecimiento de medicamentos reportadas por Invima 2012-2018



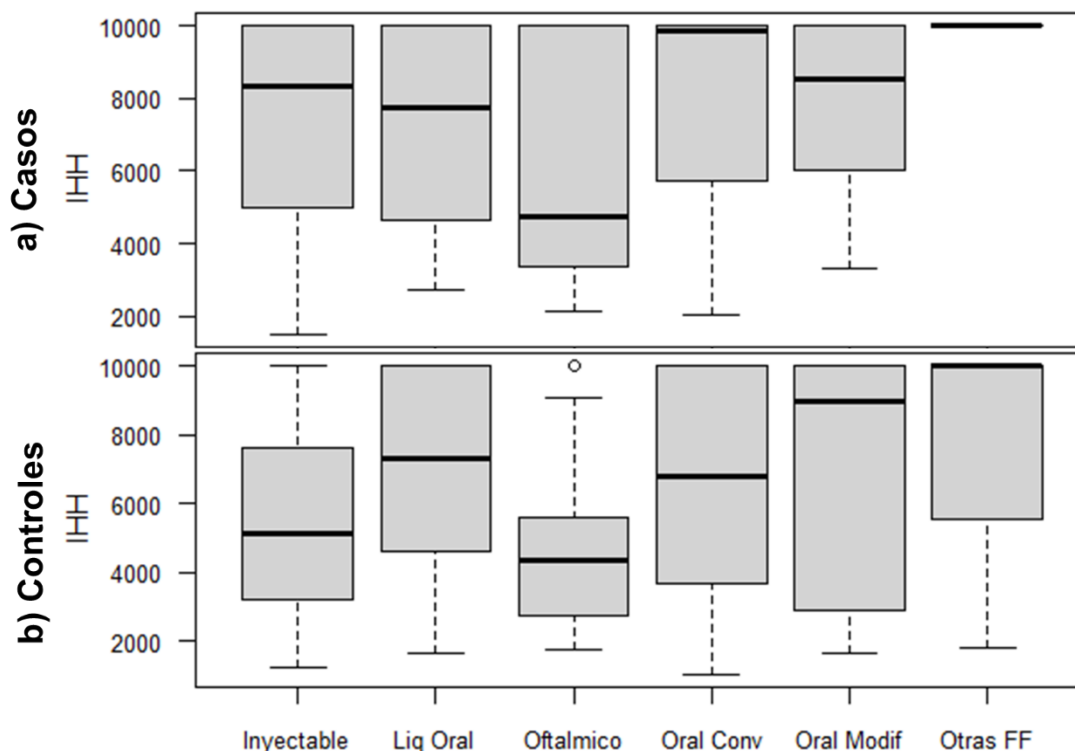
Fuente: Elaboración propia

### 6.3 Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos

Para los 73 medicamentos que presentaron alguna alerta de desabastecimiento durante el periodo 2012-2018, se identificó al menos un dato para 72. El medicamento pirimetamina tableta no presentó reportes en SISMED para el periodo de estudio, por lo cual no fue incluido en el análisis.

En cuanto a los factores analizados, se analizó el comportamiento del IHH para las 6 agrupaciones de forma farmacéutica de los casos de desabastecimiento y los controles conforme la Figura 5.

Figura 5. Distribución IHH por agrupación de forma farmacéutica



a) Distribución IHH de los casos de desabastecimiento.

b) Distribución IHH de los controles.

Fuente: Elaboración propia

Agrupaciones de forma farmacéutica: 1) *Inyectable*: Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable; 2) *Líquido Oral*: jarabe o solución o suspensión oral; 3) *Oftálmico*: Solución o suspensión oftálmica; 4) *Oral Conv*: Tableta o cápsula de liberación convencional; 5) *Oral Modif*: Tableta o cápsula de liberación modificada; 6) *Otras FF*: Aerosol o solución o suspensión para inhalación; Solución o suspensión o gel o emulsión tópica; Implante; Polvo para inhalación; Polvo o gránulos oral; Solución o suspensión ótica

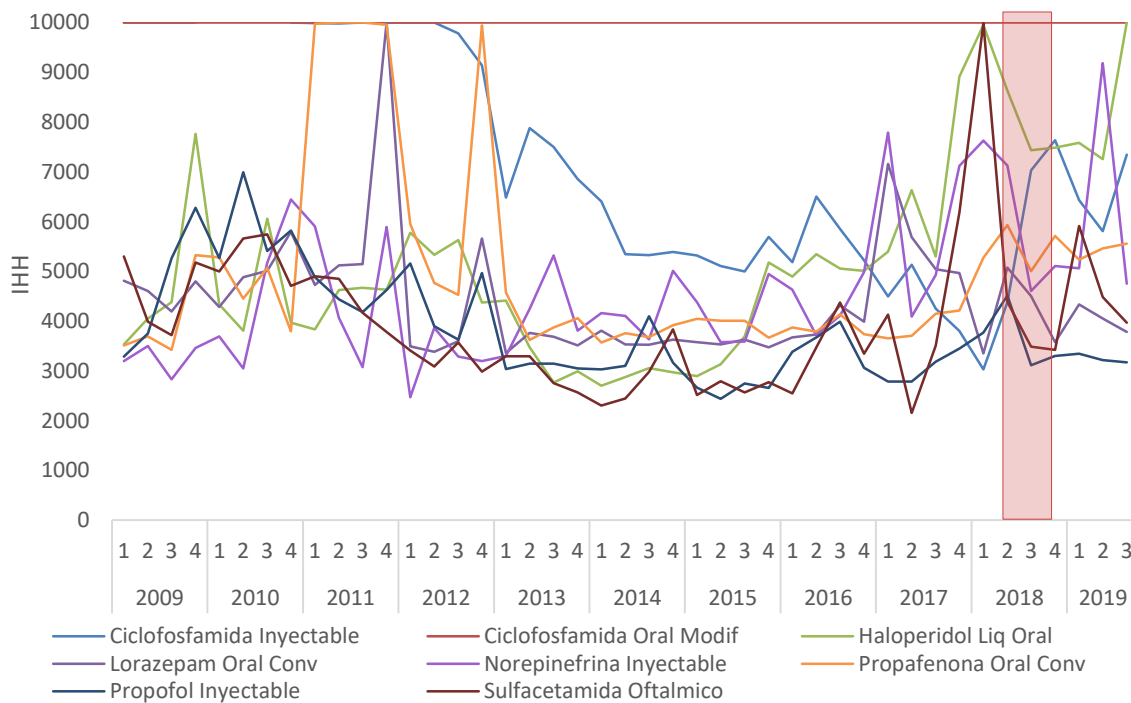
De acuerdo con la figura anterior, se observa que los medicamentos desabastecidos (Figura 5a) concentran sus datos hacia IHH más altos con respecto a los controles (Figura 5b), especialmente en las formas farmacéuticas inyectables y orales de liberación convencional, las cuales agrupan el 86,3% de los casos. Lo anterior, puede sugerir que la mayoría de los casos de desabastecimiento se relacionan con mayores concentraciones de mercado.

Por otro lado, los aerosoles o suspensión o solución para inhalación son el único caso de desabastecimiento agrupado en otras formas farmacéuticas (Otras FF) que presentan un IHH de 10.000, mientras que esta agrupación en los controles abarca más formas

farmacéuticas y más medicamentos que afectan este factor. Los líquidos orales y los sólidos orales de liberación modificada muestran un comportamiento similar entre los casos y los controles.

En cuanto al comportamiento del IHH durante 2009-2019T3 para los últimos 8 casos de desabastecimiento, como se evidencia en la Figura 6, además de presentar un IHH mayor a 2.500, estos casos no presentan una tendencia clara y general de aumentos o disminuciones en el índice durante el periodo analizado.

Figura 6. IHH 2009-2019T3 para los últimos 8 casos de desabastecimiento



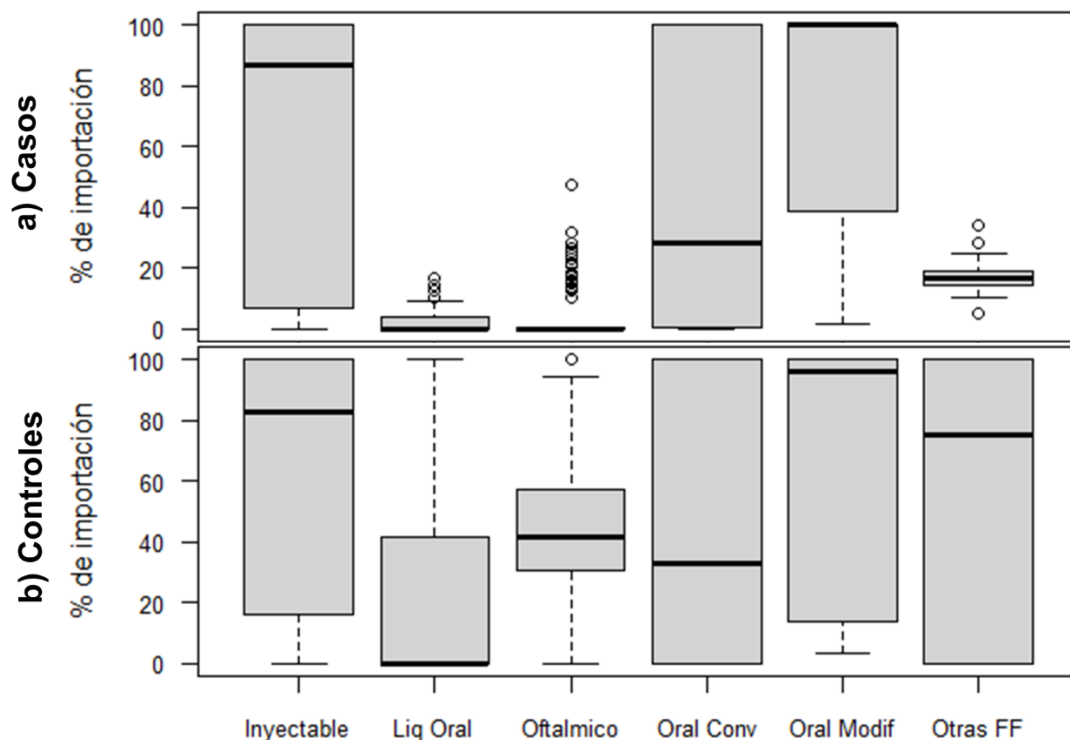
Franja de color: Periodo de desabastecimiento

Fuente: Elaboración propia

El porcentaje de importación se encuentra representado en la Figura 7, el cual parece ser muy similar entre los casos de desabastecimiento (Figura 7a) y los medicamentos control (Figura 7b). Los inyectables y los orales de liberación convencional, que agrupan el 61,64% de los casos de desabastecimiento, presentan porcentajes de importación mayoritariamente por encima del 85% (Figura 7a). Los líquidos orales, oftálmicos y otras formas farmacéuticas (Aerosol o solución o suspensión para inhalación) según la Figura

7a concentran sus datos hacia porcentajes de importación menores, es decir, su porcentaje de fabricación nacional es mayor si se compara con los controles (Figura 7b).

Figura 7. Distribución del porcentaje de importación por agrupación de forma farmacéutica



a) Distribución del porcentaje de importación de los casos de desabastecimiento.

b) Distribución del porcentaje de importación de los controles.

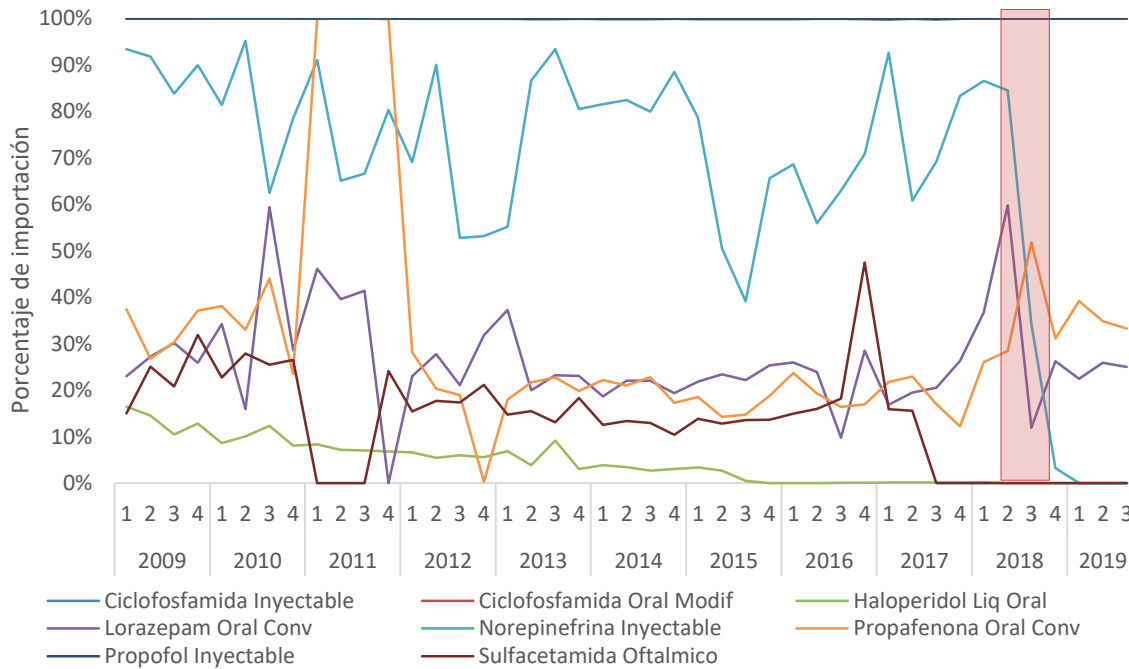
Fuente: Elaboración propia

Agrupaciones de forma farmacéutica: 1) *Inyectable*: Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable; 2) *Líquido Oral*: jarabe o solución o suspensión oral; 3) *Oftálmico*: Solución o suspensión oftálmica; 4) *Oral Conv*: Tableta o cápsula de liberación convencional; 5) *Oral Modif*: Tableta o cápsula de liberación modificada; 6) *Otras FF*: Aerosol o solución o suspensión para inhalación; Solución o suspensión o gel o emulsión tópica; Implante; Polvo para inhalación; Polvo o gránulos oral; Solución o suspensión otica

Cuando se analiza el comportamiento del porcentaje de importación para los últimos 8 casos de desabastecimiento (Figura 8) tampoco hay una tendencia. Sin embargo, se evidencia una disminución paulatina a través del horizonte temporal analizado del porcentaje de importación como lo es el caso del haloperidol líquido oral, pero por otro lado la disminución o aumento del porcentaje de importación es notorio en la situación de

desabastecimiento para casos como la norepinefrina inyectable y propafenona oral de liberación convencional, respectivamente.

Figura 8. Porcentaje de importación 2009-2019T3 para los últimos 8 casos de desabastecimiento



*Franja de color: Periodo de desabastecimiento*

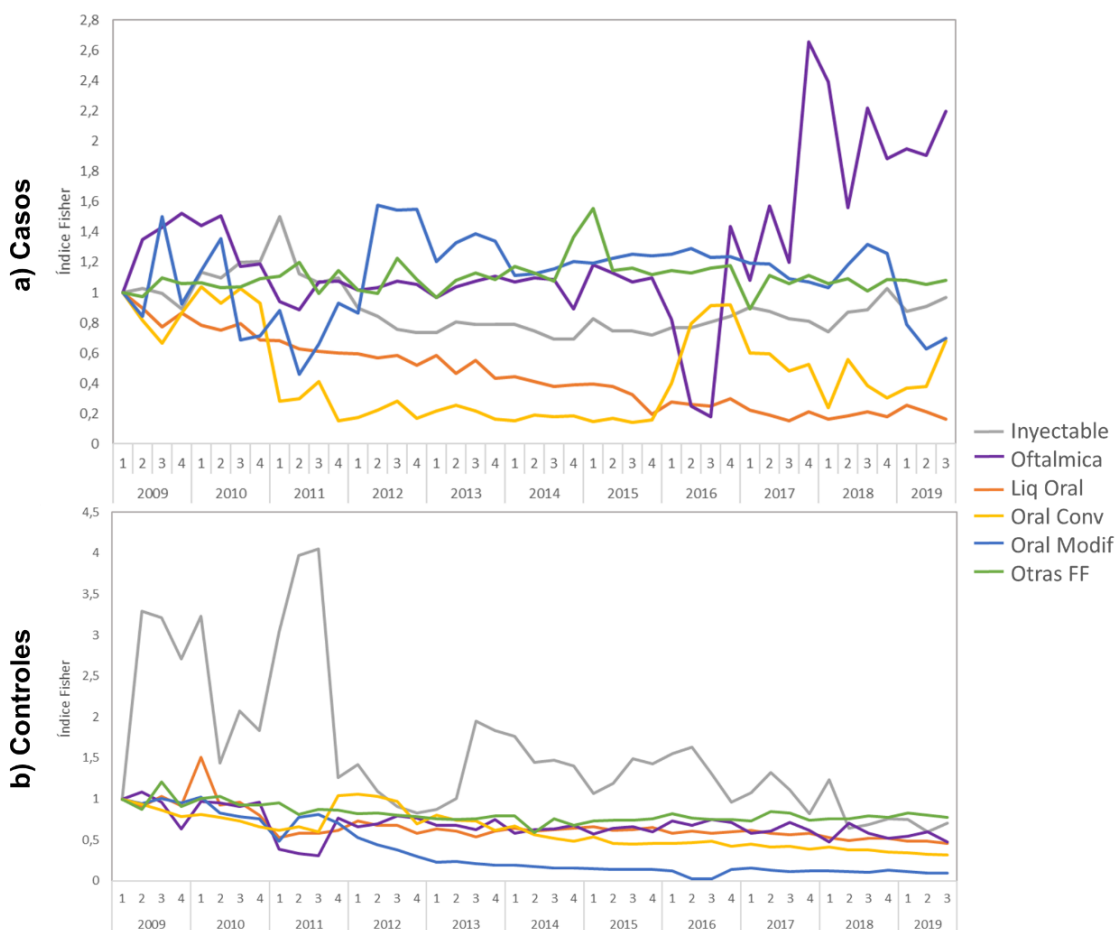
*Fuente: Elaboración propia*

En cuanto al índice Fisher para las 6 agrupaciones de forma farmacéutica (Figura 9), se evidencia que el comportamiento de este factor para los casos de desabastecimiento (Figura 9a) es menos consistente a comparación de los controles (Figura 9b). Para estos últimos hay una reducción progresiva de los precios y un comportamiento más estable, a excepción de las formas inyectables que presentan aumentos y reducciones de los precios a través del tiempo.

En la figura 9a, se observa para algunos casos de desabastecimiento como las formas farmacéuticas inyectables, oftálmicas, oral modificada y convencional que se presentan reducciones en el índice, pero también se observan incrementos abruptos y paulatinos de este factor en algunos de los periodos de estudio. Por ejemplo, las formas farmacéuticas inyectables presentan una reducción paulatina del índice y posterior a 2016 se evidencia

un comportamiento al alza. Otros desabastecidos presentan una reducción sostenida de los precios desde 2009 como es el caso de los líquidos orales. Finalmente, las otras formas farmacéuticas muestran un comportamiento estable de los precios a través de los años de análisis.

Figura 9. Comportamiento del Índice Fisher por agrupación de forma farmacéutica



a) Comportamiento Índice Fisher de los casos de desabastecimiento.

b) Comportamiento Índice Fisher de importación de los controles.

Fuente: Elaboración propia

Agrupaciones de forma farmacéutica: 1) Inyectable: Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable; 2) Líquido Oral: jarabe o solución o suspensión oral; 3) Oftálmico: Solución o suspensión oftálmica; 4) Oral Conv: Tableta o cápsula de liberación convencional; 5) Oral Modif: Tableta o cápsula de liberación modificada; 6) Otras FF: Aerosol o solución o suspensión para inhalación; Solución o suspensión o gel o emulsión tópica; Implante; Polvo para inhalación; Polvo o gránulos oral; Solución o suspensión otica

Ahora bien, en cuanto a los medicamentos que cuentan con control de precios y que presentaron alguna situación de desabastecimiento, se identificaron 5 del total de los 73 (7%).

Ritonavir tableta o cápsula de liberación convencional presentó la situación de desabastecimiento 14 periodos antes de la medida de control de precio, por lo cual, la situación de no disponibilidad nacional no estaría relacionada con esta medida regulatoria.

Los otros 4 medicamentos (Carbamazepina tableta o cápsula de liberación modificada, Aripiprazol 15 mg tableta o cápsula de liberación convencional, Inmunoglobulina humana polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable y Carbamazepina 200 mg tableta o cápsula de liberación convencional) presentaron la situación de desabastecimiento al menos 5 periodos después del control de precios.

En la Figura 10 se muestra el comportamiento a través del tiempo del IHH y del índice Fisher para los 4 medicamentos desabastecidos y con control de precios.

Figura 10. IHH e índice Fisher medicamentos con control de precios antes del desabastecimiento



Línea continua: índice Fisher; Línea punteada: IHH; Línea vertical negra: inicio del control de precios; Franja de color: Periodo de desabastecimiento

Fuente: Elaboración propia

Para aripiprazol 15 mg tableta o cápsula de liberación convencional, se evidencia un aumento post-desabastecimiento del 26,98% en el IHH y del 33,33% en el índice Fisher. La inmunoglobulina humana polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable no presenta cambios en el IHH o el índice de precios un periodo antes y después del desabastecimiento. Para estos dos casos, se evidencia una disminución sostenida del índice Fisher para el cuarto trimestre de 2012, en concordancia con la medida de control de precios establecida a partir de dicho trimestre.

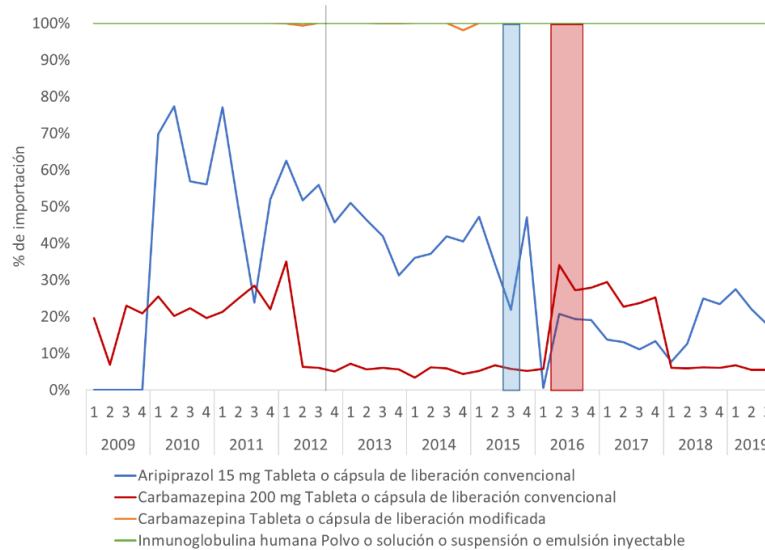
La carbamazepina tableta o cápsula de liberación modificada no presenta diferencias superiores al 3% en el índice Fisher y el IHH, comparando los periodos antes, durante y después del desabastecimiento. Es importante resaltar que, para este caso se observa un incremento en el índice Fisher antes de la entrada en vigencia las medidas de control de precios y se mantiene 5 años después de la primera medida de control.

La carbamazepina 200 mg tableta o cápsula de liberación convencional, muestra un incremento en el índice Fisher y una disminución del IHH durante la situación del desabastecimiento. Esto significa un incremento en el precio para este medicamento durante y después del desabastecimiento y, una disminución en la concentración del mercado para este medicamento durante el periodo de desabastecimiento debido a la reducción en el número de unidades vendidas por el principal proveedor, lo que llevó a que los demás titulares contaran con una participación en el mercado más homogénea.

En cuanto al porcentaje de importación de los medicamentos con control de precios antes de la situación de desabastecimiento, como se evidencia en la Figura 11, la carbamazepina tableta o cápsula de liberación modificada y la inmunoglobulina humana inyectable son medicamentos que dependen exclusivamente de la importación al país.

El aripiprazol 15 mg tableta o cápsula de liberación convencional presenta una disminución paulatina en el porcentaje de importación durante el horizonte temporal. La carbamazepina 200 mg tableta o cápsula de liberación convencional muestra una reducción en la dependencia en la importación 2 periodos antes de la medida de control de precios y un aumento durante la situación de desabastecimiento.

Figura 11. Porcentaje de importación medicamentos con control de precios antes del desabastecimiento



Línea vertical negra: inicio del control de precios; Franja de color: Periodo de desabastecimiento

Fuente: Elaboración propia

## 6.4 Modelo

El modelo permitió analizar la relación de las variables de interés con el desabastecimiento de medicamentos, tal y como se evidencia en la Ecuación 1 y Tabla 5.

Ecuación 1. Ecuación del Modelo Lineal Generalizado

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7 + \beta_8 X_8 - \beta_9 X_9 + e_i$$

Donde,

Y: Es la situación de desabastecimiento, definida como variable dicotómica.

X: Variables independientes definidas así, X<sub>1</sub>: IHH; X<sub>2</sub>: Índice Fisher; X<sub>3</sub>: Regulación; X<sub>4</sub>: Porcentaje de importación, X<sub>5</sub>: Formas farmacéuticas inyectables, X<sub>6</sub>: Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional, X<sub>7</sub>: Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada, X<sub>8</sub>: Formas farmacéuticas oftálmicas, X<sub>9</sub>: Formas farmacéuticas oftálmicas.

$\beta_0$ : es el intercepto, es decir, el valor de la variable Y cuando las variables independientes son cero.

$e_i$ : es el residuo o error.

En primer lugar, se identificó que usando como referencia la agrupación de forma farmacéutica tipo jarabe o solución o suspensión oral, las formas farmacéuticas que presentan un aumento significativo en el riesgo de desabastecimiento son los polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable, Solución o suspensión oftálmica, Tableta o capsula de liberación convencional y Tableta o capsula de liberación modificada.

Por otra parte, las situaciones de desabastecimiento se relacionaron con mayores IHH, aumentos del índice Fisher y menores porcentajes de importación. A diferencia de las demás variables, el control de precios no se asoció significativamente con el momento del desabastecimiento.

Tabla 5. Resultados Modelo Lineal Generalizado

VARIABLE	Estimate	Std, Error	z value	Pr(> z )	OR	2,50%	97,50%
(Intercept)	-5,162	0,486	-10,628	< 2e-16 ***	0,006	0,002	0,014
IHH	1,114	0,235	4,743	2,11E-06 ***	3,048	1,932	4,857
FISHER	0,019	0,009	2,199	0,027845 *	1,019	1,00013	1,036
Porcentaje de importación	-0,910	0,149	-6,099	1,07E-09 ***	0,403	0,300	0,538
Control de precios	-0,341	0,353	-0,965	0,334748	0,711	0,331	1,344
Otras Formas Farmacéuticas	-1,553	0,839	-1,85	0,064275	0,212	0,030	0,988
Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable	2,339	0,460	5,082	3,73E-07 ***	10,368	4,668	29,464
Solución o suspensión oftálmica	1,918	0,514	3,729	0,000192 ***	6,808	2,664	20,905
Tableta o capsula de liberación convencional	1,482	0,468	3,164	0,001554 ***	4,402	1,941	12,657
Tableta o capsula de liberación modificada	2,111	0,540	3,907	9,35E-05 ***	8,253	3,021	26,311

Fuente: Elaboración propia

Códigos significancia: '\*\*\*' < 0.01; '\*\*' < 0.05; ' ' > 0.1

<sup>1</sup>Otras Formas Farmacéuticas, incluye formas farmacéuticas no frecuentes en los casos objeto de estudio como: Aerosol o solución o suspensión para inhalación; Solución o suspensión o gel o emulsión tópica; Implante; Polvo para inhalación; Polvo o gránulos oral; Solución o suspensión otica.

## **7. Análisis de resultados**

### **7.1 Selección de los factores a analizar**

El desabastecimiento de medicamentos puede ser multifactorial, es decir, puede ser el resultado de una combinación de factores en la cadena de suministro, la cual incluye productores de materias primas, fabricantes, reguladores, mayoristas o distribuidores, operadores logísticos, organizaciones de compras, organizaciones de atención médica y pacientes (61). Sin embargo, existen una serie de factores que se relacionan en mayor frecuencia con situaciones de no disponibilidad de medicamentos y, que cobran gran relevancia para el análisis y gestión de las alertas de desabastecimiento.

Concretamente, los problemas relacionados con la manufactura suelen ser importantes para las diferentes perspectivas de evaluación y análisis del desabastecimiento, ya sea desde la propia industria hasta los pacientes. Lo anterior, teniendo en cuenta que puede afectar el primer punto de toda la cadena de distribución del medicamento (5).

Las interrupciones en la manufactura de medicamentos, agrupa diferentes causas como los problemas de calidad, que contemplan las contaminaciones y las características de las áreas y equipos de manufactura y, los problemas con la materia prima ya sea por contaminación, no disponibilidad o por los acuerdos en el comercio de éstas (3).

Sin embargo, ninguna de las causas asociadas a esta problemática se seleccionó para el análisis, teniendo en cuenta que, al estar relacionadas con las decisiones, planeación e información de la industria farmacéutica, no es posible contar con una variable derivada de fuentes públicas de consulta.

Por su parte, los problemas relacionados con la distribución, con la adquisición institucional (o prestación del servicio) y los eventos fortuitos o de fuerza mayor, en la mayoría de los casos son particulares de cada evento de desabastecimiento. Así mismo, son dependientes de la perspectiva particular de los mayoristas y de los prestadores o centros de servicios de salud, los cuales, al igual que la industria farmacéutica, son fuente de información privada.

En cuanto a los problemas relacionados con requisitos o medidas regulatorias, se destaca puntualmente los relacionados con el cumplimiento de las BPM. Lo anterior, cobra importancia ya que, según el informe de Invima sobre la gestión del desabastecimiento de medicamentos, el no cumplimiento de las BPM se constituye en la segunda causa para el país (8). Sin embargo, es difícil el acceso a la información que permita evidenciar el histórico de los casos que han perdido, renovado o alcanzado esta certificación. Así como las diferentes modificaciones del fabricante que figura en el registro sanitario. Razón por la cual, su selección en las variables de análisis no fue tomada en cuenta.

Ahora bien, los problemas relacionados con el producto y/o el mercado, suelen ser factores de mayor debate para el análisis de los casos de desabastecimiento. Particularmente, aquellas relacionadas con el comportamiento de los precios de los medicamentos (bajos o altos precios, reducciones o aumentos y medidas de control de precios), así como el número de oferentes, son algunos de los factores que, a la fecha, han surtido un análisis particular para los casos de desabastecimiento en otros países como Estados Unidos (37,57,58).

En consecuencia, y teniendo en cuenta la información de carácter público disponible, los factores seleccionados para el análisis del desabastecimiento en Colombia están relacionados con los problemas del producto y/o del mercado. Estos factores son: 1) el IHH como un factor que permite analizar la competencia del mercado, 2) el porcentaje de importación que es de gran utilidad para observar la dependencia en el mercado internacional, 3) el índice Fisher que permite analizar el aumento o reducción de los precios y 4) el control de precios como una medida de política pública que ha sido coloquialmente relacionada con el desabastecimiento. Por lo anterior, estos son factores adecuados para el análisis y que brindan una primera aproximación al comportamiento de algunas variables para las situaciones de desabastecimiento.

## 7.2 Identificación de los medicamentos considerados desabastecidos

Los casos de desabastecimiento de medicamentos alrededor del mundo, se consideran han ido en aumento en los últimos años (15,33). Por ejemplo, en Francia, los casos de desabastecimiento se duplicaron entre 2012-2018, llegando en el último año a 399 casos (62) o en el caso de Estados Unidos donde se pasó de 58 casos en 2004<sup>2</sup> a 267 en 2011 y 129 en 2020 . En contraste, para Colombia, se evidencia que los casos anuales entre 2012-2018 se triplicaron, pasando de 8 a 29 casos (1).

La anterior diferencia entre los casos reportados en Colombia y otras agencias sanitarias, se ha asociado a subreportes de las alertas de desabastecimiento por parte de los actores de la cadena de suministro, como una posible consecuencia de la falta de difusión de los sitios web destinados por las agencias sanitarias para los casos o alertas y de la falta de acercamiento de estas agencias con los diferentes actores (63). Es por ello que es importante que las páginas web destinadas a publicar el análisis de los casos de desabastecimiento y donde se realiza el reporte de los mismos, cuenten con un programa o actividades de difusión para un mayor conocimiento entre los actores.

Sin embargo, es importante considerar que en múltiples agencias sanitarias del exterior el desabastecimiento se define para cada marca o presentación comercial, mientras que en Colombia el análisis de desabastecimiento se realiza por grupos de medicamentos que contienen el mismo principio activo, forma farmacéutica y en algunos casos misma concentración (1).

Las características generales de los casos de desabastecimiento de medicamentos presentados en Colombia durante 2012-2018, no están exentas de los comportamientos descritos en diferentes países alrededor del mundo. Puntualmente, las formas farmacéuticas y los grupos terapéuticos, son factores generales que presentan similitud con el comportamiento de los casos de desabastecimiento en el país.

---

<sup>2</sup> Año de menor número de casos anuales.

En relación al análisis de las principales formas farmacéuticas susceptibles a algún evento de desabastecimiento, aquellas de administración inyectable se han encontrado mayoritariamente asociadas a medicamentos desabastecidos, seguidas de aquellas de formas farmacéuticas sólidas de administración oral (13,62).

El desabastecimiento de formas farmacéuticas inyectables, se ha asociado principalmente a la complejidad en el proceso de manufactura y el control de calidad de los medicamentos estériles inyectables, que en muchas ocasiones resultan en alertas sanitarias, en interrupción o intermitencia de la producción y, finalmente, en el desabastecimiento de este tipo de medicamentos (5,9,14).

Por su parte, el desabastecimiento de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral se puede deber a razones como el largo tiempo en el mercado que resulta en la entrada de nuevas alternativas terapéuticas (sustitución u obsolescencia terapéutica de la primera línea de tratamiento), o a la disponibilidad de opciones genéricas y el bajo precio de este tipo de medicamentos que puede llevar al desinterés en su producción y comercialización, como puede ser el caso de la pirimetamina tableta empleada como tratamiento de elección para la toxoplasmosis (7,13,50,57).

Por otra parte, los antineoplásicos y los agentes antiinfecciosos, son los dos grupos terapéuticos que se han descrito mayoritariamente en relación con el desabastecimiento de medicamentos, tanto en países europeos (13,62), como en Estados Unidos (33) y en los países de la región (39).

Esto puede guardar relación con lo reportado para Colombia, porque son grupos terapéuticos que suelen presentar formas farmacéuticas de administración inyectable, cuentan con un bajo número de oferentes y son medicamentos antiguos con alternativas terapéuticas emergentes (13,58). Adicionalmente, son grupos terapéuticos que requieren de plantas exclusivas para su manufactura, lo que aumenta los costos de producción e impactaría en el interés o rentabilidad para su comercialización.

En esta misma dirección, el desabastecimiento de grupos terapéuticos como los mencionados, son de gran importancia para el país. En el caso de las neoplasias, estas son patologías que han mostrado una tendencia en el incremento de la prevalencia entre 2015-2019 en Colombia, según la Cuenta de Alto Costo (64).

De los medicamentos analizados, los que presentaron alguna situación de desabastecimiento considerada por el gobierno nacional fueron aquellos que en su mayoría son necesarios para el tratamiento de algunos tipos de cáncer hematológicos que representan el 8,20% de los casos nuevos de cáncer reportados entre el 2 de enero de 2018 a 1 de enero de 2019 y que son los medicamentos más prescritos para este tipo de cáncer como lo son la ciclofosfamida, vincristina y metotrexato (64).

Estas intervenciones farmacológicas suelen ser la primera línea para el tratamiento de los cáncer hematológicos, por lo que su desabastecimiento puede llevar al uso de alternativas más costosas que involucran el reemplazo de tratamientos efectivos, conocidos, menos complejos y menos costosos (65).

Lo anterior, puede ser el resultado de una presión tecnológica dada por la entrada de medicamentos nuevos aún más costosos y poco conocidos que genera el desplazamiento en el uso de medicamentos de primera línea y de bajo costo, como previamente se mencionó. Esta situación puede ser visualizada más fácilmente en enfermedades oncológicas donde la investigación y desarrollo ahonda sus esfuerzos y genera terapias cada vez más novedosas pero menos accesibles por su precio (66), sin embargo, estos reemplazos terapéuticos requieren de un análisis a mayor profundidad y debería ser estudiado con mayor detalle en el marco del desabastecimiento.

En este punto vale la pena mencionar que, en el contexto colombiano se ha identificado mediante un modelo de árbol de decisión que el desabastecimiento de medicamentos oncológicos identificados por un operador logístico para el tratamiento del cáncer de mama tiene efectos desfavorables en el sistema de salud, al generar un mayor consumo de recursos económicos, y aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad y de Reacciones Adversas a Medicamentos - RAM (67).

Por otro lado, los medicamentos agrupados como antiinfecciosos, contemplan antibióticos, antivirales, inmunoglobulinas y algunas vacunas. Estos medicamentos son de gran importancia desde el punto de vista de la salud pública dado que no solo son empleados en el tratamiento, sino también para la prevención de enfermedades infecciosas.

Uno de los casos a resaltar es el de la penicilina benzatínica, empleada para la profilaxis y tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas, pero especialmente como primera línea para la sífilis y el único que evita la transmisión materno-infantil de esta infección (68,69). Para esta situación de desabastecimiento, que se presentó a nivel mundial, se ha descrito que fue debida a la escasez de principio activo, pero además por la falta de interés comercial en razón de su bajo precio y a que pone fin a la infección en adultos con una sola dosis (69). Esta situación en el contexto colombiano cobra mayor importancia al considerar que la incidencia y prevalencia de la sífilis congénita y gestacional ha ido en aumento en los últimos 5 años (70) y al ser uno los antimicrobianos más prescritos en el contexto local (71).

El anterior, es solo un ejemplo del panorama del desabastecimiento de un grupo farmacológico –los antiinfecciosos-, para los cuales su no disponibilidad oportuna impactaría en el uso racional de los antimicrobianos al no contar con las primeras líneas de tratamiento y en la seguridad de los pacientes por no contar con las terapias farmacológicas que garantizan el tratamiento o profilaxis de sus patologías.

Bajo este mismo contexto, llama la atención la falla en el sistema de innovación de los antibióticos. Estos medicamentos son poco atractivos desde el punto de vista económico al estar enmarcados dentro de tratamientos de corta duración que curan o previenen enfermedades y, que para lograr preservar los nuevos desarrollos se debería realizar un control en su uso que implicaría una reducción de sus ventas. Es por ello que, son medicamentos que cuentan con un número reducido de interesados en invertir en su investigación, preocupación que se acrecienta por el aumento sostenido de la Resistencia a los Antimicrobianos en las últimas tres décadas y el poco desarrollo de tratamientos para hacer frente a esta problemática en salud pública (66). Es por esto que el desabastecimiento de los antimicrobianos no solo supone un escenario donde se dejan sin tratamiento patologías que requieren de un manejo oportuno, sino que además deja al descubierto una crisis en el desinterés sobre la producción e investigación de estos medicamentos.

Todo lo anterior demuestra que, el desabastecimiento puede ser generado por una presión terapéutica que lleva al desplazamiento de intervenciones que no son atractivas desde el

punto de vista económico pero que clínicamente son importantes e incluso esenciales en el manejo de los pacientes que así lo requieren.

En general, el desabastecimiento de cualquier grupo terapéutico afecta negativamente a la población particular que requiera ese medicamento. El retraso de un tratamiento puede favorecer la progresión de la enfermedad o el cambio a una alternativa terapéutica puede provocar la aparición de errores de medicación, esto sumado al aumento del costo de la atención en salud para el sistema, afectando la salud pública (2,9).

Las causas particulares del desabastecimiento de medicamentos en Colombia se relacionan fundamentalmente, como en otros países, con los problemas de manufactura y al cumplimiento de los requisitos regulatorios y/o técnicos (16,62). Estas problemáticas suelen estar asociadas con el no cumplimiento de las BPM lo que dificulta la oferta de medicamentos y las posibles soluciones para hacer frente al desabastecimiento, debido a que el laboratorio que pierde la certificación BPM cuenta con el mayor porcentaje de participación en el mercado o a que varios titulares pueden contar con el mismo fabricante que pierde esta certificación. Lo anterior implica que, las actualizaciones de los requisitos técnicos o regulatorios necesiten un análisis de su impacto en el abastecimiento y una mayor difusión de los requisitos.

Para finalizar este análisis de los medicamentos desabastecidos cabe observar que, si bien el desabastecimiento puede ser multifactorial, estos mismos pueden desencadenar desabastecimientos secundarios como resultado de un aumento de la demanda de alternativas terapéuticas de medicamentos desabastecidos. También pueden agudizar problemas como el bajo número de oferentes que cuentan con autorización de comercialización en el mercado (8). De esta forma, el desabastecimiento de medicamentos termina agravando los mismos factores causales, lo cual tiende a la perpetuación del problema si no se interviene sobre este.

El listado de medicamentos desabastecidos identificados será tenido en cuenta en la siguiente sección para analizar las variables seleccionadas, con el fin de describir estos factores y analizar su posible relación causal con el desabastecimiento.

### **7.3 Descripción de los factores para el análisis de desabastecimiento de medicamentos**

Los cuatro factores seleccionados (IHH, porcentaje de importación, índice de Fisher y el control de precios) fueron explorados para conocer su comportamiento y analizarlo en el marco de la problemática del desabastecimiento. Esto permitió identificar algunas tendencias que podrían estar relacionadas con esta problemática, y sugerir aspectos de la producción y el mercado de los medicamentos que sean susceptibles de intervención por parte de las autoridades.

El IHH para los casos de desabastecimiento en Colombia fue mayoritariamente superior a 2.500 –valor de referencia para definir un alto nivel de concentración en Colombia (72)–, indicando que son mercados altamente concentrados y que son monopolísticos u oligopólicos (73). Esta alta concentración de mercado se presenta en la mayoría de los casos y está dada por un número reducido de oferentes (menos de 5-6 oferentes). Sin embargo, existen situaciones particulares en las cuales a pesar de contar con diez o más oferentes en el mercado se presentan resultados del IHH superiores a 8.000, como es el caso del cromoglicato solución o suspensión oftálmica. Esta situación es de gran importancia ya que, a pesar de existir mercados con varios oferentes, la alta concentración del mercado puede ser una limitante para solucionar oportunamente los desabastecimientos, ya que es posible que los oferentes que continúan en el mercado no puedan suplir las demandas del medicamento desabastecido.

El dominio de mercado de la industria farmacéutica ha sido documentado como resultado de los monopolios y oligopolios que persisten en el tiempo y que concentran la producción, investigación y comercialización de medicamentos en el mundo (73,74). Es por ello que, el análisis del IHH es de interés para conocer su relación con el desabastecimiento, además teniendo en cuenta que en algunos países como Canadá e Israel, se considera que el tamaño del mercado y el contar con un número limitado de oferentes en el mercado resulta en una fuente limitada de producción, que genere el desabastecimiento o no permita solventarlo oportunamente (2,16).

Por otra parte, el porcentaje de importación es una variable que merece ser tomada en cuenta dada la dependencia en la oferta que puede presentar un país en las decisiones de

los países de fabricantes o de origen del producto para la exportación y, de las relaciones comerciales entre los países (6,49). La mayoría de los medicamentos desabastecidos presentan un porcentaje de importación por encima del 85%, es decir, son medicamentos mayoritariamente importados. En contraste, el comportamiento de este factor en el mercado farmacéutico colombiano evidencia una dependencia mayoritaria (70-80%) en la fabricación nacional, el 20-30% restante depende de las importaciones de producto terminado o semielaborado (75,76).

Ahora bien, al comparar casos y controles se observa un panorama distinto que no permite evidenciar claramente las diferencias entre los casos y otros medicamentos no desabastecidos –controles-. Para el análisis realizado se evidenció que el porcentaje de importación de los casos de desabastecimiento en Colombia es similar a los controles, particularmente en los inyectables y los orales de liberación convencional y modificada. Así mismo, se observó que un pequeño porcentaje (8,22%) de los casos de desabastecimiento correspondiente a líquidos orales, oftálmicos y otras formas farmacéuticas (Aerosol o solución o suspensión para inhalación) presentaron menores porcentajes de importación respecto a su mismo grupo control.

Lo anterior, parece indicar en primer lugar que los casos de desabastecimiento son mayoritariamente de origen extranjero a pesar de que el mercado nacional evidencia ser en gran medida de fabricación local. Por otro lado, indica que la mayoría de los medicamentos no desabastecidos analizados o controles, al igual que los casos de desabastecimiento, presentaron una gran dependencia en la oferta extranjera con porcentajes de importación superiores al 75%.

Esta discrepancia en el comportamiento del porcentaje de importación de los casos de desabastecimiento cuando se comparan con el mercado nacional y los controles, puede ser debido a que el análisis de los casos y controles se realizó para cada uno con 73 grupos de medicamentos con mismo principio activo y forma farmacéutica, mientras que el análisis de las importaciones del mercado nacional agrupa todos los medicamentos comercializados en el país.

En esta misma dirección, el cálculo del porcentaje de importación en el mercado colombiano puede estar dado por otros factores que para el grupo de medicamentos

seleccionados como casos y controles no se observaron. Este es el caso de la predominancia de los registros sanitarios con modalidad fabricar y vender<sup>3</sup>, la cual para el mercado farmacéutico nacional fue superior al 60% mientras que para los casos y los controles fue inferior al 50%.

Así mismo, los registros sanitarios con modalidad fabricar y vender son los que cuentan con la mayoría de las unidades vendidas de forma anual en el mercado nacional. Algunos de estos medicamentos son las soluciones empleadas para el aporte hidroelectrolítico como el cloruro de sodio al 0,9% o Solución Salina Normal – SSN, algunos antihipertensivos (losartán), antiácidos, laxantes, entre otros, los cuales cuentan con las mayores unidades vendidas de forma anual para los años 2009 a 2019, y los cuales no se encuentran incluidas en los casos y los controles.

Lo anterior, permite evidenciar algunas de las razones que pueden explicar las diferencias en el porcentaje de importación entre el mercado farmacéutico nacional y los casos y los controles, lo cual no permite concluir que los casos de desabastecimiento son necesariamente dependientes de la importación, es decir, que los medicamentos importados no precisamente son los que van a desabastecerse. Es por esto que, en el siguiente análisis se podrá avanzar en la exploración de este factor en el contexto del desabastecimiento con el fin de poder establecer una conclusión con respecto a su comportamiento en los casos desabastecidos.

El índice Fisher es una medida que permite analizar la tendencia de cambio en los precios, considerando las cantidades vendidas de los medicamentos. Este índice considera el cambio en la cantidad de medicamentos vendidos a lo largo del tiempo (77), lo cual es importante al analizar el comportamiento de los precios de los medicamentos que han presentado fluctuaciones en las unidades vendidas en el mercado colombiano, como lo es el caso de los medicamentos desbastecidos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observó que este índice presenta una reducción progresiva para algunos casos de desabastecimiento o en algunos periodos del

---

<sup>3</sup> Dato propio obtenido de acuerdo con el número de registros sanitarios con reporte en SISMED en los últimos 10 años con la modalidad “fabricar y vender”.

estudio. Si bien, algunos expertos han descrito que el desabastecimiento está dado por la reducción de los precios y la pérdida de interés comercial que esto suscita en los fabricantes (47,57,59), con los resultados evidenciados tanto para los casos como para los controles, no es posible afirmar que las reducciones de precios se presenten particularmente al conjunto de medicamentos desabastecidos.

Así mismo, este índice también presentó comportamientos al alza en algunos periodos. Para algunas formas farmacéuticas como las inyectables este crecimiento fue paulatino, tal y como se comporta el mercado farmacéutico nacional para el cual se evidencian incrementos del índice del 1,6% promedio anual (78). Para otros casos, los incrementos fueron en momentos específicos, algunos casos particulares para los cuales se observó un aumento en el índice del 300%-500% en los periodos durante y después de la situación de desabastecimiento fue para medicamentos como carbamazepina 200 mg tableta o cápsula de liberación convencional, yodopovidona solución o suspensión oftálmica y carmustina polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable.

Lo anterior, permite establecer que las situaciones de desabastecimiento no parecen estar dadas propiamente por comportamientos de reducción o aumento de los precios. Sin embargo, dado que se evidenció que una vez dada la problemática del desabastecimiento si pueden generarse, como consecuencia, incrementos en los precios que pueden ser el resultado de la baja oferta y el poder de mercado, se recomienda que los casos de desabastecimiento ameriten una vigilancia y posterior evaluación de medidas de control por parte del estado, siendo esto de gran importancia desde el punto de vista de política pública.

En cuanto al control de precios se identificaron 4 situaciones de desabastecimiento que se presentaron posterior a esta medida y que representan el 5,5% del total de casos identificados. Para estos, evidencia que el desabastecimiento se presentó al menos un año después de la medida de control de precios. Así mismo, las causas referidas en las fichas técnicas de los casos no se relacionan con el control de precios como lo es: 1) el aumento inesperado de la demanda (inmunoglobulina), 2) dificultades en los procesos de manufactura (carbamazepina) y 3) discontinuación del producto por finalización de alianzas comerciales que dan por terminados los derechos y autorizaciones para la comercialización (aripiprazol) (79).

Lo anterior significa que, los pocos casos de desabastecimiento con control de precios, que el periodo de tiempo entre la medida de control y el evento de desabastecimiento no parecen relacionarse y, que las causas de las alertas publicadas por la entidad reguladora no refieren las medidas de control de precios, permiten inferir que este factor no es un determinante para el desabastecimiento en Colombia para el periodo y casos analizados.

Finalmente, es importante mencionar que, para dos de los casos (aripiprazol e inmunoglobulina) se evidencia la reducción sostenida del índice Fisher, es decir, una reducción de precios después de la medida de control. Lo anterior es consistente con el objetivo de este tipo de políticas y con la reducción identificada para los medicamentos incluidos en la regulación de precios (78). Para la carbamazepina de liberación convencional se evidencia un aumento del índice Fisher que se presenta durante y algunos periodos después del desabastecimiento, dado que para esos periodos el medicamento no cuenta con un precio máximo de venta establecido en la política de control de precios. En este sentido, se puede observar que si bien el control de precios no es un determinante del desabastecimiento como previamente se analizó, este si es una medida que permite mantener una reducción o control en los precios de los medicamentos y evitar incrementos como los evidenciados en algunos de los casos analizados.

Como debilidades de este análisis cabe mencionar que el IHH, el porcentaje de importación y el índice Fisher de los medicamentos dependen del reporte SISMED, el cual está sujeto a las características propias de la comercialización y reporte al sistema de precios de medicamentos.

Así mismo, algunos periodos de desabastecimiento no presentan reportes SISMED diferentes a cero, dada la situación de no comercialización. Así mismo, para el periodo de estudio no se cuenta reporte en el SISMED de Medicamentos Vitales No Disponibles – MVND<sup>4</sup>, como es el caso del isoproterenol, medicamento incluido en el Listado de MVND

---

<sup>4</sup> Decreto 481 de 2004. “Artículo 2. Medicamento vital no disponible. Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que, por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes”.

en 2004, excluido en 2017 y considerado en desabastecimiento a inicios del 2018 para su posterior inclusión nuevamente en el Listado de MVND en 2018 (80).

## 7.4 Modelo

El Modelo Lineal Generalizado, permitió cumplir con el tercer objetivo del estudio. Según este modelo, las situaciones de desabastecimiento se relacionan con algunas formas farmacéuticas, mayores IHH, aumentos del índice Fisher y menores porcentajes de importación.

En primer lugar, se observó como el riesgo de desabastecimiento fue significativo para las formas farmacéuticas inyectables y oftálmicas, y puede ser explicado por presentar complejidad en su proceso de manufactura que puede generar mayores posibilidades de incurrir en problemas de abastecimiento. El incumplimiento de los requisitos regulatorios, particularmente asociados con las BPM, son otro factor que puede explicar el recurrente desabastecimiento de este tipo de formas farmacéuticas (9,14). Así mismo, se han documentado problemas de calidad asociados a la esterilidad de estas formas farmacéuticas que supone un riesgo de desabastecimiento (33).

Las formas farmacéuticas orales son las formas que suelen presentar numerosos casos de desabastecimiento en el mercado nacional e internacional (7,13). Si bien, no son formas farmacéuticas que requieran procesos especializados durante su manufactura, son formas farmacéuticas que bien pueden asociarse a factores como medicamentos de largo tiempo en el mercado y sustitución genérica (57,58).

Las formas farmacéuticas orales de liberación modificada, al igual que los inyectables, requieren una tecnología farmacéutica particular o especializada que podría limitar el número de fabricantes (9). Algunos estudios previos han asociado algunas formas de liberación modificada con el aumento en el riesgo de desabastecimiento por esta misma causa (37).

Por otra parte, mercados concentrados reflejados en altos IHH, han sido descritos como una causa del desabastecimiento. La existencia de pocos oferentes o de dominio de mercado es una de las razones que pueden desencadenar una situación de no

---

disponibilidad de medicamentos, al ser un escenario que no permite contar con oferentes para buscar soluciones viables al desabastecimiento (2,16).

Si bien se identificó que este factor no representa un riesgo de desabastecimiento en una cohorte de medicamentos genéricos en Estados Unidos (37), para el caso colombiano y de acuerdo con la metodología y los resultados de este estudio se demuestra que las altas concentraciones de mercado en el territorio colombiano son posibles causas de los desabastecimientos, al estar significativamente asociadas. De hecho, al observar el IHH de los medicamentos que presentaron situaciones de desabastecimiento en la sección anterior, se pudo ver cómo estos suelen tener valores por encima de 2.500 lo que refuerza este análisis.

En cuanto al comportamiento de los precios de los medicamentos desabastecidos, se evidencia que incrementos del índice Fisher se pueden presentar en el momento de desabastecimiento. Esto se podría relacionar con que las situaciones de baja oferta de medicamentos en el país posiblemente generen que las existencias comercialmente disponibles presenten incrementos de precios por la sobredemanda que estos presentan, así como el dominio de mercado que se ha asociado con incrementos de precios de estos medicamentos (81,82). Lo anterior, también ha sido evidenciado para medicamentos desabastecidos donde se identificó un incremento en los precios (37,67,81).

Lo anterior sugiere que las situaciones de desabastecimiento pueden dar lugar a cambios al alza en los precios de los medicamentos, como una posible consecuencia de esta situación, lo cual acarrea implicaciones desde el punto de vista del gasto en salud y que ameritarían una vigilancia activa por parte del gobierno en el comportamiento de los precios de estos casos, tal como se mencionó en la anterior sección (sección 7.3). En este sentido, los cambios en el precio de los medicamentos no parecen ser un factor susceptible de intervención para prevenir los desabastecimientos, pero si emerge como un aspecto a vigilar cuando tengan lugar estas situaciones.

De otra parte, se encontró que el menor porcentaje de importación o mayor porcentaje de fabricación nacional se asocia con las situaciones de desabastecimiento. Esto refleja diferencias a lo descrito en estudios previos, donde se ha señalado que una de las causas del desabastecimiento es la dependencia en la importación de medicamentos (5–7,49) y a

la descripción previa de los factores para los que se evidenció que el porcentaje de importación para la mayoría de los casos de desabastecimiento es superior al 85%.

Esta aparente contradicción entre los resultados de este modelo y lo referido en literatura puede ser explicada debido a que la oferta extranjera de producto terminado disminuye durante el evento de desabastecimiento, y en proporción aumenta el abastecimiento local. Es por eso que los bajos porcentajes de importación se relacionan con el evento de desabastecimiento, toda vez que la industria nacional parece ser la que asume las necesidades de la demanda local de los medicamentos durante las situaciones de desabastecimiento y esto a su vez resulta en la incapacidad para atender las necesidades locales, lo que se refleja en el evento de desabastecimiento.

Es por lo anterior que, estimular la producción nacional que mejore la oferta local de medicamentos esenciales es una estrategia que podría ser de utilidad para mitigar y gestionar las situaciones de desabastecimientos de forma oportuna.

Finalmente, vale la pena resaltar que, según lo descrito en la literatura el control o disminución de precios a través de estrategias como la referenciación internacional de precios que se realiza en Colombia, es un factor que se ha relacionado con el desabastecimiento de medicamentos (47,57,59). Sin embargo, en este estudio no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el desabastecimiento y el control de precios de medicamentos. En el caso de Colombia existen 4 casos en control de precios que presentaron una situación de desabastecimiento post-control de precios, representando el 5,5% de los casos, lo que refuerza el anterior resultado. Lo anterior sugiere que las políticas de control de precios desarrolladas entre 2012-2018 no fueron un factor que afectara la comercialización de esos medicamentos en el país al punto de causar desabastecimientos.

El análisis anterior sugiere algunos puntos clave de intervención para evitar los desabastecimientos. Se hace necesario adoptar una política farmacéutica industrial activa que permita fortalecer la producción colombiana para que esta apoye el abastecimiento del mercado o sea una solución viable durante las situaciones de desabastecimiento de medicamentos esenciales. Así mismo, que permita aumentar la oferta y competencia del

mercado y que optimice la disponibilidad de medicamentos para mitigar y gestionar los casos locales de desabastecimiento.

Estas intervenciones deben considerar otros factores como la dependencia en la importación de materias primas o tecnologías necesarias para la fabricación local de medicamentos, la cual es aun existente y se ha descrito como una limitante para el abastecimiento en países de la región que ya cuentan con este tipo de políticas (15).

El contar con una política farmacéutica industrial que permita mejorar la disponibilidad de medicamentos en el país es una estrategia que, a la luz de los resultados del estudio permitiría disminuir las situaciones de desabastecimiento o favorecer una resolución oportuna de las mismas en el contexto colombiano y evitar los resultados desfavorables de esta problemática.

## **8. Conclusiones y recomendaciones**

### **8.1 Conclusiones**

Este estudio permitió analizar el comportamiento de los factores seleccionados para los casos de desabastecimiento presentados en Colombia entre 2012 a 2018, con lo cual se observó que los desabastecidos son mercados que presentan una alta concentración del mercado lo que evidencia la poca oferta disponible para hacer frente a esta situación y, que son mercados con una dependencia en la importación que se hace visible durante las situaciones de desabastecimiento dado que es en esos momentos cuando la industria nacional es la que principalmente suple las necesidades del país. Así mismo, que muestran reducciones generales de los precios y, en algunos momentos aumentos abruptos de estos particularmente durante las situaciones de desabastecimiento y, que un número reducido de estos casos cuentan con control de precios, aunque no se encontró su relación con la situación de desabastecimiento.

Es conveniente fortalecer la producción local de medicamentos, particularmente de los desabastecidos como una medida para hacer frente a esta problemática en salud pública, y como una manera de priorización se podría tener en cuenta las formas farmacéuticas que resultaron ser más susceptibles al desabastecimiento como lo son los inyectables, oftálmicos y sólidos orales de liberación convencional y modificada, al igual que los grupos terapéuticos antineoplásicos y antiinfecciosos que son los que mayoritariamente presentan esta problemática en el país y en el mundo.

Igualmente, contar con una política industrial activa que garantice una capacidad instalada en el país y que permita mejorar, tanto el número y disponibilidad de oferentes como la cuota de mercado y que refuerce la fabricación local de medicamentos esenciales, es una

estrategia que podría ayudar a mitigar y gestionar de forma local las situaciones de desabastecimiento.

Los casos de desabastecimiento que se presenten en el país deben contar con una vigilancia activa en el comportamiento de los precios que permita identificar las causas o las razones que generan sus aumentos, dado que durante las situaciones de desabastecimiento se identificaron incrementos de los precios evidenciados por comportamientos al alza en el índice Fisher de hasta el 500%.

## **8.2 Recomendaciones**

Se recomienda continuar con el análisis de factores o variables asociadas con el desabastecimiento de medicamentos y con los casos locales especialmente con aquellos presentados después del periodo analizado y teniendo en cuenta otras perspectivas, que permitan contar con un mayor panorama del comportamiento de estos factores en el contexto nacional y que apoyen y nutran la toma de decisiones y la construcción de políticas públicas para fortalecer la gestión nacional de desabastecimiento.

Se recomienda evaluar la relación que puede existir entre los casos de desabastecimiento que se presentan y la entrada de nuevos agentes terapéuticos en el mercado debido a la presión tecnológica existente y, su relación con los desenlaces clínicos y económicos para el país.

Se hace necesario contar con una política industrial activa y local que permita hacer frente al bajo número de oferentes y la alta concentración de mercado, con el fin de contar con una herramienta local para evitar o gestionar los desabastecimientos, siempre y cuando esta considere otros factores como la necesidad existente y predominante en el mundo de la producción de materias primas.

Se recomienda a la Superintendencia de Industria y Comercio – SIC vigilar activamente el comportamiento de los precios de los casos de desabastecimiento, con el fin de identificar las situaciones de especulación, acaparamiento y prácticas anticompetitivas, así mismo,

que permita analizar e indagar otras posibles causas de esos incrementos desde la perspectiva de la política industrial y que considere las capacidades de producción local.

Es necesario contar en los diferentes niveles de la cadena de distribución de medicamentos, con un equipo de análisis de los casos desabastecimiento de medicamentos y un comité para aprobar terapias alternativas y abordar las consideraciones éticas.

Se recomienda visibilizar las páginas web destinadas a publicar el análisis de los casos de desabastecimiento y donde se realiza el reporte de los mismos, con el fin de tener un mayor acercamiento entre los actores y se mejore el reporte de las alertas que se puedan presentar en el país.

## 9. Limitaciones

Una de las principales limitaciones del presente estudio, es la dependencia en el reporte de información al SISMED. En primer lugar, no se cuenta con el reporte de MVND para el periodo de análisis 2009-2019T3 debido a que son medicamentos que no cuentan con registro sanitario otorgado por Invima y de acuerdo con la normatividad para ese periodo, los medicamentos comercializados en el país bajo la calidad de MVND no son objeto de reporte.

Así mismo, el reporte de precios y unidades en el SISMED depende de las dinámicas propias de comercialización de los laboratorios, por lo que, es factible no evidenciar datos en algunos periodos que pueden o no ser debidos al desabastecimiento.

Lo anterior, no permite contar con un panorama general de la comercialización en Colombia de los medicamentos objeto de análisis en el presente estudio, que permita identificar comportamientos de precios y cantidades diferentes a los analizados y que, por lo tanto, tengan alguna repercusión en el análisis.

La perspectiva de la agencia reguladora o sanitaria en el análisis y gestión de las alertas de desabastecimiento permite contemplar únicamente el panorama a nivel nacional de los casos de desabastecimiento y las fechas de duración del mismo de acuerdo con los criterios propios del gobierno para definir las alertas o casos puntuales de desabastecimiento. Sin embargo, pueden existir situaciones de no disponibilidad de medicamentos a nivel regional que se encuentre principalmente afectada por otro tipo de factores, como problemas logísticos en la distribución de medicamentos o demoras en la entrega de pedidos.

Finalmente, al seleccionar únicamente los factores que reflejan los problemas relacionados con el producto y/o el mercado, no se incluyen factores que pueden ser de interés para los tomadores de decisión y que pudieran ampliar el panorama del análisis de los casos de desabastecimiento en el país.

## 10. Anexos

### Anexo 1. Listado de medicamentos control

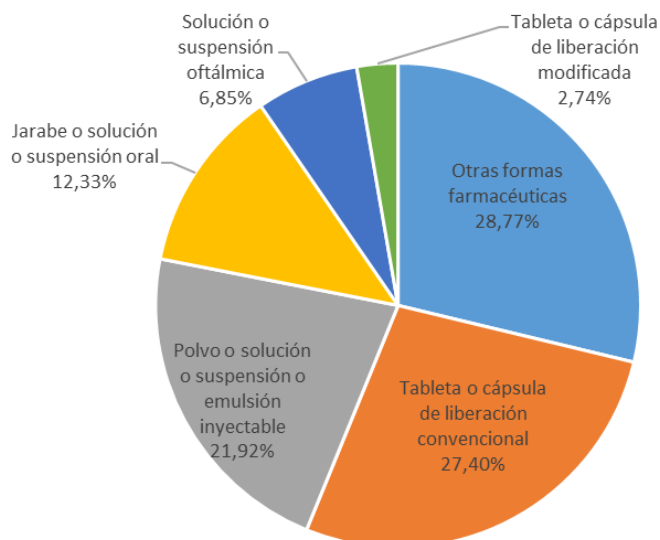
No.	MEDICAMENTO	
	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA
1	Estradiol	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
2	Esomeprazol	Tableta o cápsula de liberación modificada
3	Yodo	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
4	Omalizumab	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
5	Quetiapina	Tableta o cápsula de liberación convencional
6	Permetrina	Emulsión (champú) tópica
7	Ácido hialuronico	Solución o suspensión oftálmica
8	Macrogol	Jarabe o solución o suspensión oral
9	Levonorgestrel	Implante
10	Rosuvastatina	Tableta o cápsula de liberación convencional
11	Rifamicina	Solución o suspensión tópica
12	Diclofenaco	Solución o suspensión oftálmica
13	Acemetacina	Tableta o cápsula de liberación convencional
14	Podofilotoxina	Solución o suspensión tópica
15	Nicotina	Tableta o cápsula de liberación convencional
16	Abacavir / Zidovudina / Lamivudina	Tableta o cápsula de liberación convencional
17	Paroxetina	Tableta o cápsula de liberación modificada
18	Desonida	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
19	Betametasona	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
20	Tadalafilo	Tableta o cápsula de liberación convencional
21	Levomepromazina	Tableta o cápsula de liberación convencional

No.	MEDICAMENTO	
	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA
22	Amitriptilina	Tableta o cápsula de liberación convencional
23	Acidos omega 3	Tableta o cápsula de liberación convencional
24	Tramadol combinaciones	Tableta o cápsula de liberación convencional
25	Ziprasidona	Tableta o cápsula de liberación convencional
26	Desogestrel	Tableta o cápsula de liberación convencional
27	Bortezomib	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
28	Isoflavonas	Tableta o cápsula de liberación convencional
29	Tobramicina	Aerosol o solución o suspensión para inhalación
30	Mitoxantrona	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
31	Testosterona	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
32	Medroxiprogesterona	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
33	Sulfato de Magnesio	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
34	Acetilcisteína	Aerosol o solución o suspensión para inhalación
35	Ampicilina + Sulbactam	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
36	Lamotrigina	Tableta o cápsula de liberación convencional
37	Metronidazol	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
38	Betametasona	Loción
39	Rivaroxaban	Tableta o cápsula de liberación convencional
40	Calcipotriol combinaciones	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
41	Dornasa alfa	Polvo para inhalación
42	Teclozan	Jarabe o solución o suspensión oral
43	Ácido azelaico	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
44	Trifluoperazina	Tableta o cápsula de liberación convencional
45	Acidoacetilsalicilico combinaciones	Polvos o gránulos
46	Levomepromazina	Jarabe o solución o suspensión oral
47	Fosinopril	Tableta o cápsula de liberación convencional
48	Prednisolona	Solución o suspensión oftálmica
49	Fluorometalona	Solución o suspensión oftálmica
50	Hidroquinona	Loción
51	Loratadina	Jarabe o solución o suspensión oral
52	Clonazepam	Jarabe o solución o suspensión oral
54	Cefotaxima	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable

No.	MEDICAMENTO	
	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA
55	Gatifloxacino	Solución o suspensión oftálmica
56	Fluocortolona / Antibióticos	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
57	Cefepime	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
58	Ácido Nalidixico	Jarabe o solución o suspensión oral
59	Combinaciones de imidazol derivados	Jarabe o solución o suspensión oral
60	Ácido benzoico combinaciones	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
61	Heparinoide combinación	Cremas o geles o ungüentos o pomadas o pastas o jaleas
62	Metoclopramida	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
63	Cefradina	Tableta o cápsula de liberación convencional
64	Metildigoxina	Jarabe o solución o suspensión oral
65	Daunorrubicina	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
66	Budesonida	Aerosol o solución o suspensión para inhalación
67	Tartrato de sodio	Jarabe o solución o suspensión oral
68	Glicerina carbonatada	Solución o suspensión ótica
69	Prazosin	Tableta o cápsula de liberación convencional
70	Bicarbonato de sodio	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
71	Doxorubicina	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable
72	Ketoconazol	Emulsión (champú) tópica
72	Etoricoxib	Tableta o cápsula de liberación convencional
73	Gemcitabina	Polvo o solución o suspensión o emulsión inyectable

*Fuente: Elaboración propia*

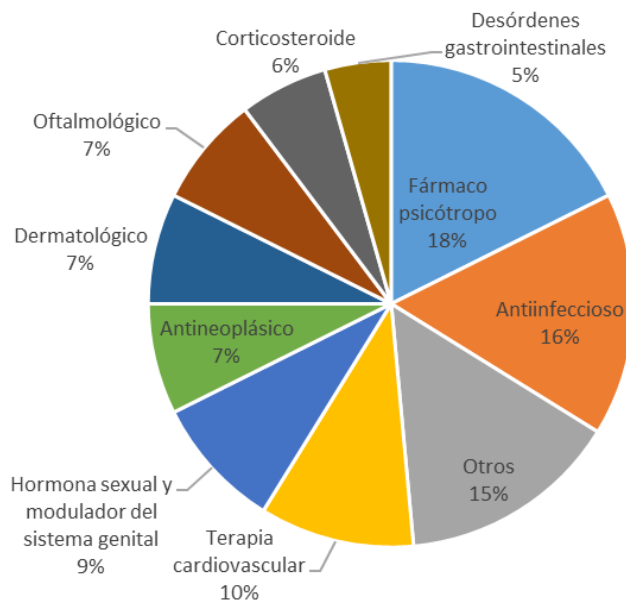
## Anexo 2. Formas farmacéuticas de los controles



Fuente: *Elaboración propia*

Otras FF: *Aerosol o solución o suspensión para inhalación; Solución o suspensión o gel o emulsión tópica; Implante; Polvo para inhalación; Polvo o gránulos oral; Solución o suspensión otica*

## Anexo 3. Grupos terapéuticos de los controles



Fuente: *Elaboración propia*

Otros: *Antiinflamatorio y antirreumático; Antiparasitario; Expectorantes; Fármaco asociado a la sangre; Obstrucción de vías respiratorias; Antihistamínico; Fármaco para la constipación; Otológico; Suplemento mineral; Urológico*

## 11. Bibliografía

1. Invima. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Desabastecimiento de medicamentos [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <https://www.invima.gov.co/desabastecimiento-de-medicamentos#estado-de-abastecimiento-de-medicamentos>
2. Schwartzberg E, Ainbinder D, Vishkauzan A, Gamzu R. Drug shortages in Israel: regulatory perspectives, challenges and solutions. *Isr J Health Policy Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 26];6(17):1–8. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376685/pdf/13584\\_2017\\_Article\\_140.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376685/pdf/13584_2017_Article_140.pdf)
3. Nonzee NJ, Luu TH. The Drug Shortage Crisis in the United States: Impact on Cancer Pharmaceutical Safety. *Cancer Policy Pharm Safety, Cancer Treat Res* [Internet]. 2019;171:75–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-43896-2>
4. Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 2];10(5):1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420462/pdf/pone.0125691.pdf>
5. Heiskanen K, Ahonen R, Kanerva R, Karttunen P, Timonen J. The reasons behind medicine shortages from the perspective of pharmaceutical companies and pharmaceutical wholesalers in Finland. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 2];12(6). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179479>
6. Yang C, Wu L, Cai W, Zhu W, Shen Q, Li Z, et al. Current Situation, Determinants, and Solutions to Drug Shortages in Shaanxi Province, China: A Qualitative Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 2];11(10):1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079602/pdf/pone.0165183.pdf>
7. Alruthia YS, Alwhaibi M, Alotaibi MF, Asiri SA, Alghamdi BM, Almuaythir GS, et al. Drug shortages in Saudi Arabia: Root causes and recommendations. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 26];26:947–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.05.002>
8. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. Informe de

- gestión del desabastecimiento de medicamentos en Colombia 2013-2018 [Internet]. Bogotá; 2018 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <https://www.invima.gov.co/desabastecimiento->
9. Dranitsaris G, Jacobs I, Kirchoff C, Popovian R, Shane LG. Drug tendering: drug supply and shortage implications for the uptake of biosimilars. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 20];9:573–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S140063>
  10. Rinaldi F, de Denus S, Nguyen A, Nattel S, Bussières JF. Drug Shortages: Patients and Health Care Providers Are All Drawing the Short Straw. *Can J Cardiol* [Internet]. 2017;33(2):283–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.08.010>
  11. Frosch ZAK, Cronin AM, Gagne JJ, Teschke MP, Gray SW, Abel GA. Cancer drug shortages: Awareness and perspectives from a representative sample of the US population. *Cancer*. 2018;124(10):2205–11.
  12. The Sixty-ninth World Health Assembly. Addressing the global shortage of medicines and vaccines [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 30]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22423en/s22423en.pdf>
  13. Pauwels K, Huys I, Casteels M, Simoens S. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 28];14(438):1–9. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/14/438>
  14. Mazer-Amirshahi M, Fox ER, Zocchi MS, Pines JM, Van Den Anker JN. Longitudinal trends in U.S. shortages of sterile solutions, 2001–17. *Am J Heal Pharm*. 2018;75(23):1903–8.
  15. Borges Rosa M, Max Moreira Reis A, Perini E. Drug shortage: a public health problem. *Perspectivas* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 2];32(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00086916>
  16. Videau M, Lebel D, Bussières JF. Drug shortages in Canada: Data for 2016–2017 and perspectives on the problem. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2018.11.007>
  17. Kaakeh R, Sweet B V., Reilly C, Bush C, DeLoach S, Higgins B, et al. Impact of drug shortages on U.S. health systems. *Am J Heal Pharm*. 2011;68(19):1811–9.
  18. Shaban H, Maurer C, Willborn RJ. Impact of Drug Shortages on Patient Safety and Pharmacy Operation Costs. *fedprac* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 2];24–31. Available from: [www.fedprac.com](http://www.fedprac.com)
  19. Detsis M, Mylonakis E, Machan JT, Grigoras CA, Alevizakos M. The Impact of Shortages on Medication Prices: Implications for Shortage Prevention. *Drugs*. 2016;76(16):1551–8.

20. Rinaldi F, de Denus S, Nguyen A, Nattel S, Bussi eres J-F. Drug Shortages: Patients and Health Care Providers Are All Drawing the Short Straw. *Can J Cardiol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Feb 20];33(2):283–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X1630842X>
21. van den Anker JN, Fox E, Ziesenitz VC, Mazer-Amirshahi M, Zocchi M, Samiee-Zafarghandy S. Prescription Drug Shortages: Impact on Neonatal Intensive Care. *Neonatology*. 2019;115:108–15.
22. Claus B, Bauters T, Laureys G. Drug shortages in a pediatric stem cell transplantation ward: Challenges and implications. A 5-year bilan. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;
23. Bogyi M, Krivec U, Salo E, Bl azquez D, Ruga E, Soriano-Arandes A, et al. The impact of Bacille Calmette-Gu erin shortage on immunisation practice and policies in Europe – A Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) survey. *Tuberculosis*. 2016;101:125–9.
24. McGrath S, Perera M, Manning T, Bolton D, Roberts M, Christidis D, et al. The impact of the global bacille Calmette-Gu erin shortage on treatment patterns: population-based data. *BJU Int*. 2017;121(2):169–72.
25. Barber KE, Bell AM, Travis King S, Parham JJ, Stover KR. Impact of piperacillin-tazobactam shortage on meropenem use: implications for antimicrobial stewardship programs. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 2];20(6):631–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.001>
26. Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(14):1433–42.
27. Schj ott J, Torgauten HM, Bj anes TK. Shortage of Digitoxin and Switching to Digoxin in Norway: A Retrospective Study of Blood Samples Submitted to a Clinical Pharmacology Laboratory. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(1):74–7.
28. Tan VS, Nash DM, McArthur E, Jain AK, Garg AX, Juurlink DN, et al. Impact of Injectable Furosemide Hospital Shortage on Congestive Heart Failure Outcomes: A Time Series Analysis. *Can J Cardiol* [Internet]. 2017;33(11):1498–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.09.003>
29. McLaughlin Sarah H Sutton Ashley O Jensen John S Esterly MM. Use of High-Dose Oral Valacyclovir During an Intravenous Acyclovir Shortage: A Retrospective Analysis of Tolerability and Drug Shortage Management. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 2];6:259–64. Available from: <http://www.medengine.com/Redeem/>
30. Malone C, Acheson JR, Mccomiskey MH. Uterotonics for Non-emergent Caesarean Section: Protocol Change During UK-Licensed Drug Shortage [Internet]. Vol. 85, *Ulster Med J*. 2016 [cited 2019 Mar 2]. Available from: <http://www.ums.ac.uk>

31. Alpert A, Jacobson M. Impact of Oncology Drug Shortages on Chemotherapy Treatment. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30739322><http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.1390>
32. Traynor K. Workshop examines drug shortage solutions during disasters [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 2]. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/75/21/1679/5160005>
33. Kweder SL, Dill S. Drug shortages: The cycle of quantity and quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(3):245–51.
34. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. Circular Externa 1000-040-18. 2018.
35. Beck JC, Chen B, Gordon BG. Physician approaches to drug shortages: Results of a national survey of pediatric hematologist/oncologists Retrospective Study. *World J Clin Oncol*. 2017;8(4):336–42.
36. Russell H V., Bernhardt MB, Berg S. Using decision modeling to guide drug allocation during a shortage. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7).
37. Dave C V., Pawar A, Fox ER, Brill G, Kesselheim AS. Predictors of Drug Shortages and Association with Generic Drug Prices: A Retrospective Cohort Study. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(11):1286–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.1826>
38. De Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Clinical, Economic and Policy Implications of Drug Shortages in the European Union. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(4):441–5.
39. ISAGS-UNASUR. Situación de medicamentos esenciales con riesgo de desabastecimiento con énfasis en los países suramericanos [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <http://isags-unasur.org/wp-content/uploads/2018/06/desabastecimiento-final-esp.pdf>
40. Díaz JC. La teoría de los índices de precios. *Cuad Estud Empres*. 1997;(7):71–88.
41. Carmona F. Números índice. Universidad de Barcelona; 2001.
42. Rueda JG, Zamudio Gómez N. Medidas de Concentración y Competencia.
43. González-Garay A. Generalidades de los estudios de casos y controles. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 13];39(1):72–80. Available from: [www.actapediatrica.org.mx](http://www.actapediatrica.org.mx)
44. Wacholder S, Silverman DT, Mclaughlin JK, Mandel JS. Selection of Controls in Case-Control Studies III. Design Options. Vol. 135, *American Journal of Epidemiology*. 1992.
45. Atif M, Malik I, Mushtaq I, Asghar S. Medicines shortages in Pakistan: a qualitative

- study to explore current situation, reasons and possible solutions to overcome the barriers. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Sep 4 [cited 2019 Sep 25];9(9):e027028. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31488466>
46. Walker J, Chaar BB, Vera N, Pillai AS, Lim JS, Bero L, et al. Medicine shortages in Fiji: A qualitative exploration of stakeholders' views. *PLoS One* [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 26];12(6):e0178429. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28582409>
  47. Tan YX, Moles RJ, Chaar BB. Medicine shortages in Australia: causes, impact and management strategies in the community setting. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2019 Sep 26];38(5):1133–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-016-0342-1>
  48. Awad H, Al-Zu'bi ZMF, Abdallah AB. A Quantitative Analysis of the Causes of Drug Shortages in Jordan: A Supply Chain Perspective. *Int Bus Res* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2019 Sep 25];9(6):53. Available from: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/ibr/article/view/57405>
  49. Pauwels K, Simoens S, Casteels M, Huys I. Insights into European Drug Shortages: A Survey of Hospital Pharmacists. Conly J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2019 Sep 26];10(3):e0119322. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0119322>
  50. Al-Ruthia YS, Mansy W, Barasin M, Ghawaa YM, AlSultan M, Alsenaidy MA, et al. Shortage of psychotropic medications in community pharmacies in Saudi Arabia: Causes and solutions. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc* [Internet]. 2017 Jul [cited 2019 Sep 26];25(5):744–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28725147>
  51. Stomberg C. Drug shortages, pricing, and regulatory activity [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nber.org/papers/w22912.pdf>
  52. Heiskanen K, Ahonen R, Karttunen P, Kanerva R, Timonen J. Medicine shortages – A study of community pharmacies in Finland. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2019 Sep 26];119(2):232–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168851014002851?via%3Dihub>
  53. Costelloe EM, Guinane M, Nugent F, Halley O, Parsons C. An audit of drug shortages in a community pharmacy practice. *Irish J Med Sci (1971 -)* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2019 Sep 26];184(2):435–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-014-1139-7>
  54. Mori J, Hasui K, Tanimoto T, Matsumura T, Kami M. Drug Shortages After the Eastern Japan Earthquake: Experiences in a Tertiary Referral Center. *Drug Inf J* [Internet]. 2012 Sep 29 [cited 2019 Sep 26];46(5):607–10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0092861512448569>
  55. Ziesenitz VC, Mazer-Amirshahi M, Zocchi MS, Fox ER, May LS. U.S. vaccine and immune globulin product shortages, 2001–15. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2017

- Nov 15 [cited 2019 Sep 25];74(22):1879–86. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/74/22/1879/5102671>
56. Mazer-Amirshahi M, Goyal M, Umar SA, Fox ER, Zocchi M, Hawley KL, et al. U.S. drug shortages for medications used in adult critical care (2001–2016). *J Crit Care* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2019 Sep 26];41:283–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944117302344?via%3Dihub>
  57. GAO. Drug shortages: Certain Factors Are Strongly Associated with This Persistent Public Health Challenge [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://www.gao.gov/assets/680/678281.pdf>
  58. Parsons HM, Schmidt S, Karnad AB, Liang Y, Pugh MJ, Fox ER. Association Between the Number of Suppliers for Critical Antineoplastics and Drug Shortages: Implications for Future Drug Shortages and Treatment. *J Oncol Pract* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Sep 26];12(3):e289-98, 249–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837565>
  59. Haninger K, Jessup A, Koehler K. Economic analysis of the causes of drug shortages [Internet]. 2011 [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/108986/ib.pdf>
  60. Fox ER, Tyler LS. Managing drug shortages: Seven years' experience at one health system. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2019 Sep 25];60(3):245–53. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/60/3/245/5143030>
  61. Fox ER, Associate Professor A, McLaughlin MM, Professor A. ASHP guidelines on managing drug product shortages. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 2];75(21):1742–50. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/75/21/1742/5160014>
  62. Benhabib A, loughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. The French reporting system for drug shortages: description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study. *BMJ Open*. 2020;10:34033.
  63. Aguilar A, Linares Y. EVALUACIÓN DE LAS CONSECUENCIAS DEL DESABASTECIMIENTO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN LOS SERVICIOS FARMACÉUTICOS DE BOGOTÁ. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2019.
  64. Cuenta de alto costo. Situación del Cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia. 2019;
  65. Vaca CP. La paradoja global de los medicamentos para el cáncer [Internet]. UN Periódico -Universidad Nacional. 2012 [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/La-paradoja-global-de-los-medicamentos-para-el-cáncer.aspx>

66. Secretaría organizada por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Informe del GRUPO DE ALTO NIVEL DEL SECRETARIO GENERAL DE LAS NACIONES UNIDAS SOBRE EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 15]. Available from: [www.phoenixdesignaid.com](http://www.phoenixdesignaid.com).
67. Gonzales A. Impacto clínico y económico del desabastecimiento de medicamentos para el tratamiento de cáncer de mama en Colombia. Universidad Nacional de Colombia; 2019.
68. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 30]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc – guia-completa-sifilis.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-guia-completa-sifilis.pdf)
69. Organización FS por D y la, Usuarios de C y. El desabastecimiento y la escasez de medicamentos [Internet]. No es sano. 2020 [cited 2021 Jan 30]. p. 8. Available from: [https://www.medicosdelmundo.org/sites/default/files/informe\\_desabastecimientos\\_nes.pdf](https://www.medicosdelmundo.org/sites/default/files/informe_desabastecimientos_nes.pdf)
70. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento de sífilis gestacional y sífilis congénita, Colombia a período epidemiológico VII 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 30]. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020\\_Boletin\\_epidemiologico\\_semana\\_30.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_30.pdf)
71. López JJ, Garay AM. Study of the use of antibiotics in the outpatient service of a public hospital in Bogotá, D. C. Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas. 2016;45(1):456.
72. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular 03 de 2013 [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Circular Externa Conjunta 0003 de 2013.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Circular_Externa_Conjunta_0003_de_2013.pdf)
73. Jim I. La concentración de mercado en el sector farmacéutico colombiano 2002-2003 . Un análisis parcial para las enfermedades cerebrovasculares e isquemias , diabetes mellitus. Ecos Econ. 2005;21:174–202.
74. Collazo Herrera MM. El poder de mercado de la industria farmacéutica. Rev Cuba Farm [Internet]. 1997 [cited 2021 Jan 21];31(2). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151997000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151997000200009)
75. ANDI C de la industria farmacéutica-. CIFRAS SECTOR SALUD MERCADO FARMACÉUTICO. 2020.
76. Ministerio de Salud y Protección Social. SISMED.
77. Aizcorbe A, Nestoriak N. Price Indexes for Drugs: A Review of the Issues. 2012.
78. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín 02 SISMED [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 22]. p. 19. Available from:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/boletinsismed-02-2019.pdf>

79. Ministerio de Salud y Protección Social. Desabastecimiento - Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/desabastecimiento.aspx>
80. Invima. Medicamentos Vitales No Disponibles [Internet]. Available from: <https://www.invima.gov.co/medicamentos-vitales-no-disponibles>
81. Fox ER, Tyler LS. Potential Association between Drug Shortages and High-Cost Medications. *Pharmacotherapy*. 2017;37(1):36–42.
82. Dave C V., Kesselheim AS, Fox ER, Qiu P, Hartzema A. High generic drug prices and market competition: A retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167(3):145–51.