

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**PRONÓSTICO DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS
UTILIZADOS COMO INMUNOTERAPIA EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE MAMA EN IMAT
ONCOMÉDICA I.P.S., UBICADA EN LA CIUDAD DE
MONTERÍA.**

Jeimmy Shirley Poveda Triana

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de ciencias, Departamento Farmacia
Bogotá, Colombia
2021

**PRONÓSTICO DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS
COMO INMUNOTERAPIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS
CON CÁNCER DE MAMA EN IMATON COMÉDICA I.P.S.,
UBICADA EN LA CIUDAD DE MONTERÍA.**

Jeimmy Shirley Poveda Triana

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Farmacología

Director (a):

M.Sc., Esp, Químico Farmacéutico Ilvar José Muñoz Ramírez.

Asesor metodológico:

Esp, Químico Farmacéutico Javier Ospina

Línea de Investigación:

GRUPO DE INVESTIGACIÓN RAM

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

2021

Dedicatoria

Dedico este proyecto a Dios y a mi familia, mi papa, mi mama y mis hermanos, pues son el pilar de mi vida y la fuerza que me ayuda a superar los obstáculos en la vida y seguir adelante.

Agradecimientos

A mis tutores Javier Ospina e Ilvar Muñoz, por su confianza, apoyo y dedicación en cada una de las reuniones citadas, gracias a su asesoría y constante guía fue posibles el desarrollo y culminación de este proyecto.

Al IMAT por permitirme hacer uso de sus datos, especialmente a Danis Mestra por su apoyo, tiempo dedicado y enseñanzas, siempre de con la mejor disposición.

A la Universidad Nacional por brindarme el conocimiento académico, al profesor Jimmy Corso y al grupo de consultoría de la facultad de estadística, por su tiempo y participación, que fueron de gran aporte a este proyecto.

A todos mil y mil gracias, ya que sin ustedes no hubiese sido posible llevar a cabo el presente trabajo de grado.

Resumen

La inmunoterapia en Colombia es un recurso limitado, por lo cual las instituciones realizan un control exhaustivo en los inventarios de estos. Con el fin de asegurar la terapia completa del paciente, ya que se puede incurrir en errores de abastecimiento, esto debido a una inadecuada planeación y falta de oportunidad en la entrega de la terapia farmacológica, lo que representa un riesgo para la seguridad del paciente y finalmente en un mayor gasto por parte de las instituciones.

De ahí que este estudio tiene como objetivo pronosticar el consumo de medicamentos para inmunoterapia utilizados en el tratamiento de cáncer de mama, aplicando la herramienta estadística de series de tiempo.

Se hace una revisión de las bases de datos de los años 2012 a 2020 y se inicia la minería de datos y análisis, se determina el modelamiento adecuado de datos con las moléculas. Para pertuzumab se determinó el modelo ARIMA (2,1,1) AIC = 1244.44 el cual se traduce en 4 viales, para la segunda molécula Trastuzumab el modelo que más se ajusta es el SARIMA (0, 1,1) (0, 0,2) [12] AIC = 2118.57 que es igual a 8 viales. El pronóstico obtenido demuestra que la herramienta de series de tiempos es sensible a los datos suministrados y por ende da una precisión mayor con respecto a los consumos reales. Esto evidencia que la herramienta es adecuada para la proyección de adquisición de medicamentos y puede ser útil para determinar estrategias para el mantenimiento de gestión de inventarios de medicamentos.

Palabras clave: (cáncer, inmunoterapia, desabastecimiento, gestión inventarios, series de tiempo)

Abstract

FORECAST OF DRUG CONSUMPTION USED AS IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH BREAST CANCER AT IMAT ONCOMÉDICA I.P.S., LOCATED IN THE CITY OF HUNTING.

Immunotherapy in Colombia is a limited resource, for which the institutions carry out an exhaustive control on their inventories. In order to ensure the complete therapy of the patient, since supply errors can be incurred, this due to inadequate planning and lack of opportunity in the delivery of pharmacological therapy, which represents a risk for the safety of the patient and finally in higher spending by the institutions.

Hence, this study aims to forecast the consumption of drugs for immunotherapy used in the treatment of breast cancer, applying the statistical tool of time series.

A review of the databases from the years 2012 to 2020 is made and the data mining and analysis begins, the adequate modeling of data with the molecules is determined. For pertuzumab, the ARIMA (2,1,1) AIC = 1244.44 model was determined, which translates into 4 vials, for the second molecule Trastuzumab the model that best fits is the SARIMA (0, 1,1) (0, 0, 2) [12] AIC = 2118.57 which is equal to 8 vials. The forecast obtained shows that the time series tool is sensitive to the data supplied and therefore gives greater precision with respect to actual consumption. This shows that the tool is adequate for the projection of drug acquisition and can be useful to determine strategies for the maintenance of drug inventory management.

Keywords: (cancer, immunotherapy, shortages, inventory management, time series)

Tabla de Contenido

	Pág.
Agradecimientos	7
Resumen	9
Tabla de Contenido.....	11
Lista de figuras.....	13
Lista de tablas.....	14
Introducción.....	15
1. Estado del arte.....	17
1.1 ¿Qué es una cadena de suministro?	17
1.2 Métodos estadísticos.....	17
1.3 Manejo de inventarios	4
1.4 Series de tiempo	4
1.5 Promedio	6
1.6 Inmunoterapia	6
1.7 Desabastecimiento	6
2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. HIPÓTESIS	12
4. OBJETIVOS	12
4.1 Objetivo General	12
4.2 Objetivos específicos	12
5. METODOLOGÍA.....	13
5.1 Recolección de datos	13
5.2 Definir el tipo de cáncer más prevalente tratados en la I.P.S de alta complejidad en las especialidades oncológicas y cardiovasculares, ubicada en la ciudad de Montería.....	13
5.3 Depurar las bases de datos, con diagnóstico seleccionado y	

XII	Título de la tesis o trabajo de investigación	
	consumos de inmunoterapia.....	21
	5.4 Evaluar el comportamiento histórico de la demanda deinmunoterapia durante el periodo comprendido entre los años 2012 -2020	22
	5.5 Transformar y hacer la conversión de los datos de históricos de compra a datos de demanda	22
	5.6 Análisis por molécula utilizada	23
	5.7 Cálculos y análisis de tendencias de referencia,utilizando la metodología de series de tiempo	23
6.	ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y AMBIENTALES	25
7.	RESULTADOS Y DISCUSION	28
	7.1 PERTUZUMAB.....	29
	7.2 TRASTUZUMAB	35
8.	IMPACTO ESPERADO.....	42
9.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
10.	GRUPO DE INVESTIGACIÓN QUESOPORTA EL PROYECTO Y LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	45
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	46
14.	ANEXO N° 1 – CODIGO PRONÓSTICO.....	50
	14.1 Código Pertuzumab	50
	14.2 Código Trastuzumab.....	55

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1 Componentes de una serie de tiempos	5
Figura 5-1 Porcentaje de participación diagnóstico.....	14
Figura 9-1 Histórico de consumo de moléculas indicadas para el tratamiento de cáncer de mama	28
Figura 9-2 Descomposición de la serie pertuzumab	30
Figura 9-3 Función de auto correlación y auto correlación parcial de la serie Pertuzumab transformada	31
Figura 9-4 Evaluación del modelo mediante los residuales Pertuzumab.....	32
Figura 9-5 Predicción y ajuste del modelo a seis meses pertuzumab.....	33
Figura 9-6 Descomposición de la serie Trastuzumab	36
Figura 9-7 Función de auto correlación y auto correlación parcial de la serie Trastuzumab transformada	36
Figura 9-8 Evaluación del modelo mediante los residuales Trastuzumab.....	38
Figura 9-9 Predicción y ajuste del modelo a seis meses Trastuzumab	39

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 5-1 Porcentaje de participación diagnóstico	14
Tabla 5-2. Indicación uso de inmunoterapia en pacientes con diagnostico cáncer de mama	21
Tabla 9-1 Parámetros del modelo ARIMA (2, 1,1) Pertuzumab	31
Tabla 9-2 Predicción y ajuste del modelo a seis meses pertuzumab	34
Tabla 9-3 Valores predichos Pertuzumab	34
Tabla 9-4 Parámetros del modelo SARIMA (0, 1,1) (0, 0,2) Trastuzumab	37
Tabla 9-5 Predicción y ajuste del modelo a seis meses Trastuzumab	40
Tabla 9-6 Valores predichos trastuzumab.....	40

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades no transmisibles con mayor impacto en la salud pública a nivel mundial y Colombia no es la excepción, tal y como se reporta en periodo de años comprendido entre 2007-2011 se presentaron cerca de 29.734 casos nuevos de cáncer por año en hombres y 33.084 en mujeres (Vanegas et al, 2017) con una tendencia creciente para años posteriores, encontrando para el año 2018, 101.893 nuevos casos de cáncer en Colombia y una mortalidad de 46.057 para este mismo año (OMS,2019).

Existen varios tratamientos para tratar el cáncer como lo son: la cirugía (preventiva, reconstructiva, paliativa, mínimamente invasiva y/o de estatificación), radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia; esta última con un mecanismo de acción diferente a los demás tratamientos ya que este actúa directamente sobre el sistema inmune para activar la inmunidad anti-tumoral demostrando menos toxicidad y menores efectos secundarios en comparación con otros tratamientos.

Los tratamientos de inmunoterapia incluyen la terapia con anticuerpos monoclonales y terapias diagnósticas del tumor. En Colombia se tiene disponibilidad de medicamentos para ambos tipos de terapias debido a la gestión del INVIMA. Actualmente los medicamentos trastuzumab, Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab tiene indicación aprobada por el INVIMA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, melanoma metastásico o no resecable, cáncer de pulmón y de células de Merkel metastásico, respectivamente (INVIMA, 2019). Aunque se ha demostrado la efectividad de la inmunoterapia en pacientes con cáncer, sobretodo en su calidad de vida. No es frecuente la prescripción de estos medicamentos debido a su alto costo, el cual limita el acceso a este tratamiento.

Otro aspecto que afecta el acceso a estos medicamentos es su disponibilidad en los centros de atención hospitalaria tanto de naturaleza pública como privada. Un método común para su consecución es la proyección de compras anual, el cual determina los recursos financieros para la compra en función del número de potencial de pacientes y la

cantidad de medicamentos requeridos para su terapia. Esta técnica muchas veces evidencia fallas en sus cálculos que pueden conllevar atención inoportuna e inadecuada y en algunos casos reinicio de la terapia, aumentando los costos de atención por patología.

De ahí que la selección y adquisición de productos farmacéuticos se consideran procesos prioritarios dentro servicio farmacéutico y cadena de suministro, pues evitan sobrecostos por no disponibilidad. Además el suministro, compra y gestión de medicamentos es en gran parte el destino de los presupuestos de las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), particularmente la adquisición de medicamentos.

Ahora bien, existen avances en términos de tecnologías y modelos de planificación para apoyar estos procesos. Sin embargo, se ha evidenciado que la planificación de los procesos de fabricación, almacenamiento y distribución para satisfacer los requerimientos de abastecimiento del mercado farmacéutico en términos de servicio y costos no es efectiva (Masoumi, Yu, & Nagurney, 2012) ya que las tecnologías y herramientas estadísticas para la proyección están siendo mal utilizadas, generando reprocesos en la cadena de abastecimiento y aumento de costos.

Actualmente en la institución donde se realizará el estudio se hace el cálculo de los consumos y la necesidad de medicamentos mediante el método de consumo promedio, que no refleja la variación y la estacionalidad de los datos de consumo de medicamentos a través del tiempo. Las series de tiempo es una herramienta que permiten hacer un análisis descriptivo y observacional con el fin de comprender las fuerzas de influencia en los datos y describir la estructura que produjo los datos observados. Así pues se puede determinar el modelo idóneo para los consumos de medicamentos en períodos anteriores y proceder a realizar los pronósticos basados en estos. Logrando la correcta aplicación de esta herramienta estadística, la cual actualmente no está siendo utilizada en las instituciones prestadoras de salud.

Como se puede observar esta herramienta tiene en cuenta la variabilidad, esto permite disminuir el error pronóstico en el cálculo de las necesidades en medicamentos utilizados como inmunoterapia; el objetivo de este análisis es realizar la adecuada proyección de los medicamentos que se utilizan como inmunoterapia y que son requeridos para el tratamiento de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama en una institución de alta complejidad en las especialidades oncológicas y cardiovasculares ubicada en la ciudad de Montería utilizando el método de series de tiempo, con el fin de optimizar los recursos y evitar pérdida de los mismos por una inadecuada adquisición.

1. Estado del arte

La eficacia en la cadena de suministro de medicamentos depende de cada uno de sus eslabones los cuales interactúan y dependen uno del otro con el propósito de obtener un servicio oportuno y de calidad para el paciente.

1.1 ¿Qué es una cadena de suministro?

Una cadena de abastecimiento (Supply Chain), es un conjunto de organizaciones (Proveedoras de materias primas, fabricantes, operadores logísticos, distribuidores, mayoristas y minoristas), cuyo objetivo es el de generar y distribuir productos o servicios a los consumidores/clientes finales. En este sentido es relevante destacar que el término “cadena” ha perdurado en el tiempo pese a que es universalmente reconocido, ya que, las cadenas de suministro no son cadenas lineales, sino complejos sistemas de redes de empresas. (Soto Cardona, 2014).

Las cadenas de suministros permiten determinar los proveedores de la institución, sin embargo, se presentan condiciones de incertidumbre, ya que cuando se contratan o se tienen diferentes oferentes para el suministro de medicamentos, dependiendo del tipo de negociación o contrato, la empresa contratante queda sujeta a la disponibilidad del mercado, tiempos de espera de reposición, entre otras.

1.2 Métodos estadísticos

Existen diferentes métodos estadísticos para la determinación y predicción necesidades de consumo de medicamentos, sin embargo, no han sido lo suficientemente eficientes para determinar la cantidad óptima en los medicamentos ya que generan un margen de error bastante alto.

Los estudios de evaluación comparativa muestran que el pronóstico es una tarea relativamente nueva para la industria farmacéutica, que utiliza como métodos actuales: (82.1%) suavizado, el promedio y Excel las hojas de cálculo son el tipo más común de software utilizado. En estos casos, el error de pronóstico puede variar a alrededor del 40%.

1.3 Manejo de inventarios.

En Colombia la ruta de acceso a medicamentos, incluyendo fármacos oncológicos, actualmente se rige bajo el sistema de Seguridad Social. El mecanismo para acceder a estos es la prescripción médica. En este documento se describen los medicamentos que requiere cada paciente los cuales posteriormente deben ser aprobados por la Entidad Promotora de Salud (EPS). Normalmente el proceso de aprobación puede tardar un promedio de 15 días, posteriormente, sigue el proceso compra de los medicamentos que puede requerir entre 1 a 3 días y al finalizar este último comienza el tratamiento y seguimiento del paciente.

La gestión de inventarios es un proceso robusto que contiene variables que deben ser identificadas adecuadamente para evitar perdidas de medicamento por fechas de vencimiento y cumplir oportunamente la terapia farmacológica de los pacientes.

1.4 Series de tiempo

Se llama series de tiempo a un conjunto de observaciones sobre valores que toma una variable (cuantitativa) en diferentes momentos del tiempo. Los datos se pueden comportar de diferentes formas a través del tiempo, puede que se presente una tendencia, un ciclo; no tener una forma definida o aleatoria, variaciones estacionales (anual, semestral, etc.) (Ríos &Hurtado, 2008)

Las series de tiempo son una herramienta estadística que permite realizar un análisis descriptivo de los datos obtenidos a través del tiempo, ya que tiene en cuenta varios factores como son: la estacionalidad, varianza, comportamiento, cálculo de residuos que permite determinar y reducir el margen de error de los cálculos estimados y en donde uno de sus objetivos es generar un modelo adecuado para los datos que generan las observaciones de la serie de tiempo para realizar un pronóstico de los valores futuros.

Las series de tiempo constan de los siguientes componentes: tendencia, ciclo, estacionalidad y movimientos irregulares o aleatorios (Box G et all, 2008).

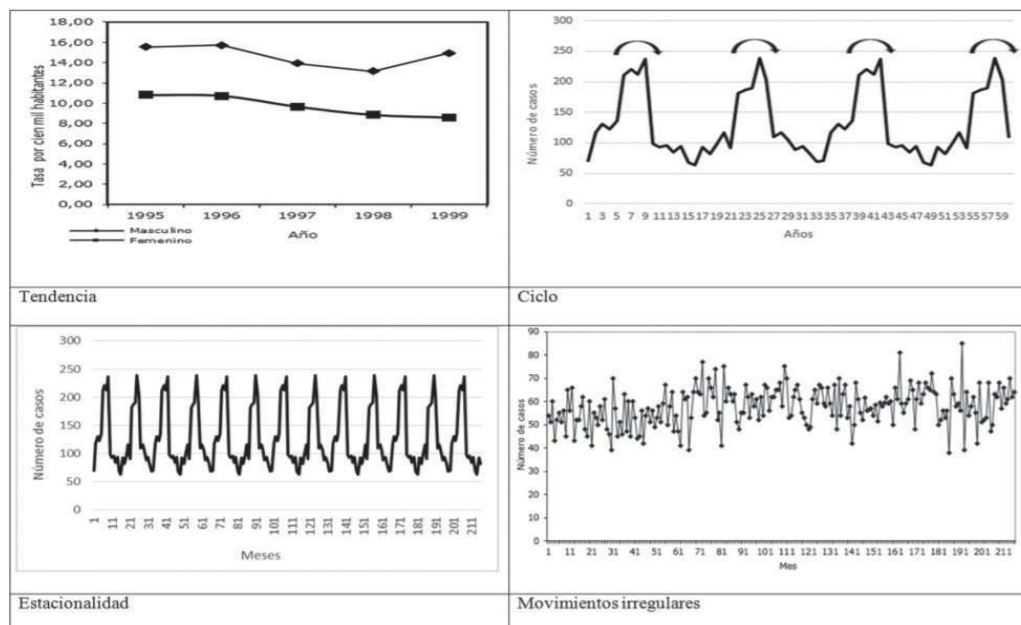
Tendencia: indica la dirección hacia la cual se dirige la serie de tiempo, característica que lo convierte en el componente más importante. Puede ser creciente, decreciente, constante, lineal, curvilínea, entre otras; se llama también tendencia a largo plazo.

Ciclo: indica las variaciones que ocurren en una serie de tiempo en períodos más prolongados. Cuando la métrica es en años son variaciones mayores de un año, comúnmente de 2 a 10 años. La serie sube y baja suavemente a manera de onda siguiendo la tendencia. Dicho ciclo puede ser causado por diversos cambios.

Estacionalidad: indica las variaciones que ocurren a corto plazo en una serie de tiempo con respecto a la línea de tendencia general. Ocurre en períodos fijos como días, semanas, meses, trimestres o años.

Movimientos irregulares (aleatorios): son oscilaciones de una serie temporal a corto plazo y que se atribuyen a factores imprevisibles o aleatorios. Corresponde al efecto de diversos factores a menudo desconocidos. La herramienta de series de tiempo tiene en cuenta diferentes variables para su análisis, tal como se puede observar en la **Figura 1-1** Esto permite que la herramienta sea robusta y confiable en sus resultados.

Figura 1-1 Componentes de una serie de tiempos.



Fuente: Análisis de series de tiempo de eventos de mortalidad y morbilidad, Bogotá 1982-1999. Grisales H, Hoyos C, López A, Hincapié D, Bello L. Datos no publicados

Después de evaluar cada uno de los componentes de la serie se procede a realizar la identificación, estimación, diagnóstico y pronóstico

1.5 Promedio

Es el resultado que se obtiene al generar una división de la sumatoria de unas cantidades por el número de sumandos.

Una de sus desventajas es que tiene en cuenta los valores extremos que pueden afectar significativamente la estimación o resultado final del cálculo.

1.6 Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento del cáncer clasificado como terapia biológica, que consiste en la modificación del sistema inmunitario, para que este pueda atacar al cáncer directamente o a estimular el sistema inmunitario de una forma más general, Los tipos de inmunoterapia que ayudan al sistema inmunitario a actuar directamente contra el cáncer son:

- Los inhibidores de punto de control
- Transferencia adoptiva celular
- Anticuerpos monoclonales

Tipos de inmunoterapia que mejoran la respuesta inmunitaria del cuerpo para combatir el cáncer son:

- Citocinas
- Bacilo de Calmette-Guérin, BCG

1.7 Desabastecimiento

Definido como la situación en el 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. Actualmente se ha convertido en un problema de salud pública en varios países, impactando negativamente la atención de pacientes e IPS en lo relacionado a costos de atención por reprocesos.

2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se evidencia que los métodos estadísticos para generar los pronósticos de los consumos de medicamentos no son efectivos ya que generan un margen de error muy significativo, generando demoras y reprocesos en la atención a pacientes y en la cadena de suministro del medicamento, lo que conlleva a generar un sobre costo y gastos adicionales por atención inoportuna. Cabe resaltar que la mayoría de instituciones que realizan la adquisición de medicamentos se basan en el método de consumo promedio para determinar las cantidades de stock a solicitar, sin tener en cuenta las diferentes variables, que pueden representar un margen de error significativo, es por ellos que esta aplicación de la herramienta estadística abre la posibilidad de ampliar su alcance y establecer un método innovador con mayor precisión para el pronóstico de las cantidades necesarias de medicamentos por adquirir.

Debido a la complejidad y urgencia de los tratamientos oncológicos, se recomienda que los hospitales mantengan inventarios de seguridad que soporten cambios no esperados en el proceso y que se presentan debido a emergencias o prioridades que deben tenerse con algunos pacientes. En este aspecto, y teniendo en cuenta los altos costos de los medicamentos para inmunoterapia, la gestión de compras e inventarios puede ser una labor compleja en la que se debe asegurar no solo la eficacia del proceso, sino también su eficiencia. Por otra parte, en muchas ocasiones las políticas de inventario son establecidas en relación a comportamientos históricos y según niveles de rotación; sin embargo, como se ha visto, las decisiones tomadas sin tener en cuenta la incertidumbre presente en variables como la demanda, tiempo de vida útil propia del medicamento o el tiempo de suministro, le agregan ineficiencia al proceso de compra de medicamentos. (Arango M et al. (2015)), para este caso específico donde actualmente se determinan los consumos de los medicamentos a través de promedios, esta herramienta aunque es ampliamente utilizada para planificar costos, no es totalmente fiable para determinar los consumos adecuados ya que el consumo de estos medicamentos no es el mismo en todos los meses por lo cual el promedio genera un margen de error mayor, además los medicamentos utilizados en inmunoterapia, son únicos y de alto costo por lo que requieren mayor atención.

El análisis de series de tiempo tiene como ventajas fundamentales que puede integrar datos longitudinales, es decir, de ocurrencia repetida en determinados períodos y también encontrar las tendencias antes y después de un suceso o intervención (Kontopantelis E, et al, 2015), lo cual la convierte en una herramienta estadística relevante por integrar todas

Por otra parte, este tipo de tumor es la principal causa de muerte en mujeres de países en desarrollo con 324.000 muertes en 2012 (14,3% de todas las muertes por cáncer), y la segunda (después del cáncer de pulmón) en mujeres de países desarrollados, con 198.000 muertes en 2012 (15,4% de todas las muertes por cáncer).(Min. Salud, 2017) (Bravo L, 2018). Cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de casos nuevos en el mundo (2012) lo que equivale al 25% de todos los tipos de cáncer). (Min. Salud, 2017), además el análisis de situación de salud (ASIS) para el departamento de Córdoba de 2019, señala que para el período 2005-2017, el tumor maligno de la mama ocupó el primer lugar como causa de muerte por neoplasia en mujeres, con una tasa ajustada de 9,75 por cada 100 000 habitantes.

También, la utilización de medicamentos de alto costo viene incrementándose y en consecuencia aumentando el gasto farmacéutico nacional como se demostró en el estudio de Machado J & Moncada J, 2012. Estos evidenciaron un aumento de 56,7 % de la población que accedió a medicamentos de alto costo durante el período 2005-2010 y participación importante de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores en el valor facturado por medicamentos de alto costo durante los 6 años analizados; 46,3% promedio del valor total facturado ((Machado J & Moncada J, 2012)),

En este orden de ideas, se pretende utilizar esta técnica estadística para proyectar el consumo de medicamentos de inmunoterapia requeridos en la atención de los pacientes con cáncer de mama consultantes en el Instituto Médico de Alta Tecnología (IMAT oncomédica s.a) de la ciudad de Montería durante el periodo 2008-2019. Y así contribuir con la optimización de los recursos económicos de la institución para la compra de medicamentos, garantizar una atención en salud oportuna, disminución en sobrecostos por re-procesos administrativos y mejorar la calidad de vida de los pacientes atendidos por la organización.

3. HIPÓTESIS

¿El pronóstico de consumo de medicamentos utilizados para inmunoterapia mediante series de tiempo, es más acertado y con menos incertidumbre que el método actual?

Se pretende pronosticar con los consumos de inmunoterapia utilizados en el tratamiento de cáncer de mama, que es la patología oncológica más prevalente en las pacientes consultantes en IMAT, mediante el método de series de tiempo, el cual tiene en cuenta si se presentan ciertos patrones o pautas no aleatorias, aislando los diferentes componentes y teniendo en cuenta los diferentes aspectos involucrados en este con el propósito de pronosticar los movimientos futuros, para posteriormente comparar con los consumos reales.

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General

Pronosticar el consumo de inmunoterapia en pacientes tratados, diagnosticados con cáncer de mama en IMAT Oncomédica I.P.S. ubicada en la ciudad de Montería, utilizando el método de series de tiempo.

4.2 Objetivos específicos.

- Establecer el patrón de consumo de los medicamentos de inmunoterapia utilizados en el tratamiento de cáncer de mama en la I.P.S.
- Determinar el modelo que se ajuste a la serie de tiempo.
- Verificar la fiabilidad del modelo predictivo comparándolo con el consumo real de los medicamentos analizados en el año 2019.
- Estimar el impacto económico generado.

5. METODOLOGÍA

5.1 Recolección de datos

Se cuenta con las bases de datos manejadas por la institución, de las que se seleccionaron los datos de diagnóstico, ID, código de medicamento, nombre comercial, nombre genérico, cantidad utilizada y fechas de uso.

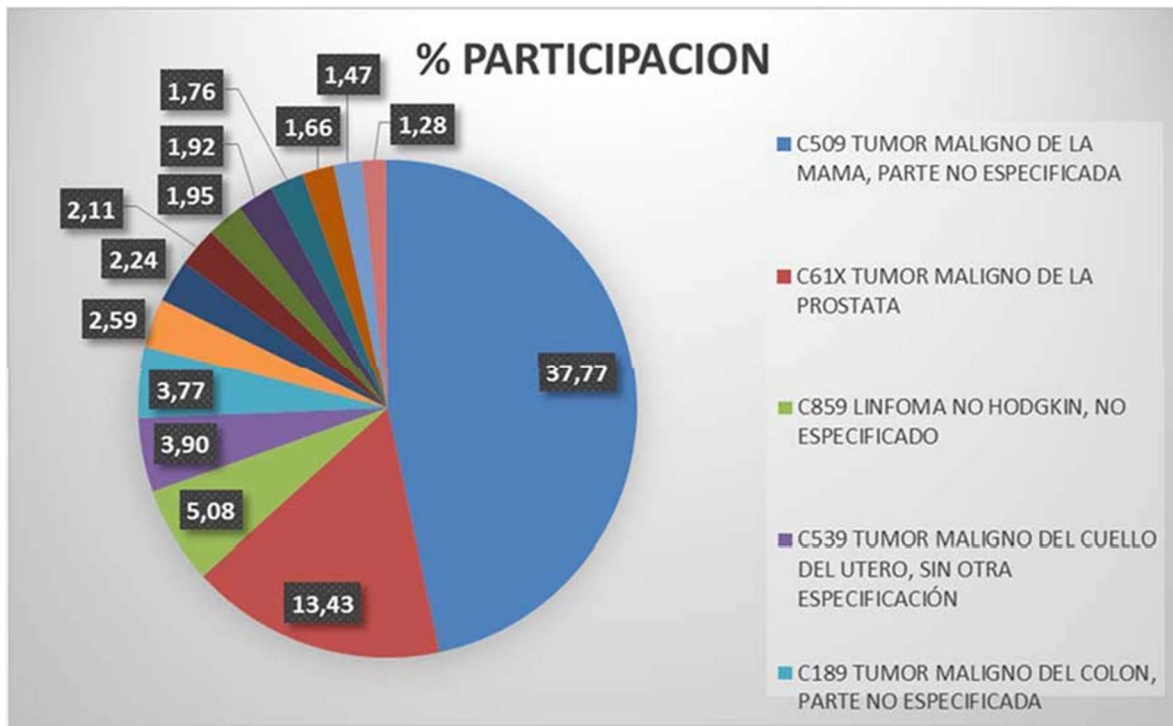
El método de recolección de datos de esta información es de manera manual, en la que cada uno de los funcionarios que intervienen en el proceso de atención al paciente complementa el avance de las actividades realizadas al paciente en una plataforma en línea, consignando la información de acuerdo a la atención y/o intervención realizada al paciente.

5.2 Definir el tipo de cáncer más prevalente tratados en la I.P.S de alta complejidad en las especialidades oncológicas y cardiovasculares, ubicada en la ciudad de Montería.

Para esto se deben recuperar de las bases de datos que se manejan en la institución en el periodo de tiempo comprendido entre 2012-2020 en donde se discriminan los datos: número de pacientes y los diagnósticos para definir el tipo de cáncer, con el propósito de definir cuáles son los tipos de cáncer más recurrentes y tratados en la I.P.S. la prevalencia del tipo de cáncer y definir el que se será materia de análisis.

Mediante el análisis de bases de datos consolidadas, Se toman alrededor de 30970 registros de atención de pacientes atendidos con 262 diagnósticos diferentes, esas 30970 atenciones en salud corresponden a 3127 pacientes, tal como se puede ver en la **Figura 5-1** Porcentaje de participación diagnóstico el 37,77 % de total de los pacientes fue diagnosticado con tumor maligno de la mama, parte no especificada.

Figura 5-1 Porcentaje de participación diagnóstico



Los demás diagnósticos no se presentan en la figura debido a que su porcentaje de participación es menor al 1% tal como se presenta en la **Tabla 5-1** Porcentaje de participación diagnóstico:

Tabla 5-1 Porcentaje de participación diagnóstico

DIAGNÓSTICO	% PARTICIPACION
D509 ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,86
C833 LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS GRANDES (DIFUSO)	0,83
D649 ANEMIA DE TIPO NO ESPECIFICADO	0,67
D500 ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO SECUNDARIA A PERDIDA DE SANGRE (CRONICA)	0,64
C920 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	0,51
C541 TUMOR MALIGNO DEL ENDOMETRIO	0,48
C499 TUMOR MALIGNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO, DE SITIO NO ESPECIFICADO	0,42
C64X TUMOR MALIGNO DEL RIÑÓN, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL	0,42

M810 OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA, SIN FRACTURA PATOLOGICA	0,42
C211 TUMOR MALIGNO DEL CONDUCTO ANAL	0,38
C259 TUMOR MALIGNO DEL PANCREAS, PARTE NO ESPECIFICADA	0,35
C672 TUMOR MALIGNO DE LA PARED LATERAL DE LA VEJIGA	0,35
C52X TUMOR MALIGNO DE LA VAGINA	0,32
C811 ENFERMEDAD DE HODGKIN CON ESCLEROSIS NODULAR	0,32
E301 PUBERTAD PRECOZ	0,29
C249 TUMOR MALIGNO DE LAS VIAS BILIARES, PARTE NO ESPECIFICADA	0,26
C710 TUMOR MALIGNO DEL CEREBRO, EXCEPTO LOBULOS Y VENTRICULOS	0,26
D800 HIPOGAMMAGLOBULINEMIA HEREDITARIA	0,26
C341 TUMOR MALIGNO DEL LOBULO SUPERIOR, BRONQUIO O PULMÓN	0,22
C679 TUMOR MALIGNO DE LA VEJIGA URINARIA,, PARTE NO ESPECIFICADA	0,22
C829 LINFOMA NO HODGKIN FOLICULAR, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,22
C924 LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA	0,22
C159 TUMOR MALIGNO DEL ESOFAGO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,19
C402 TUMOR MALIGNO DE LOS HUESOS LARGOS DEL MIEMBRO INFERIOR	0,19
C787 TUMOR MALIGNO SECUNDARIO DEL HIGADO	0,19
E762 OTRAS MUCOPOLISACARIDOSIS	0,19
K519 COLITIS ULCERATIVA, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,19
M059 ARTRITIS REUMATOIDE SEROPOSITIVA, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,19
C329 TUMOR MALIGNO DE LA LARINGE, PARTE NO ESPECIFICADA	0,16
C492 TUMOR MALIGNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO DEL MIEMBRO INFERIOR, INCLUIDA LA CADERA	0,16
C609 TUMOR MALIGNO DEL PENE, PARTE NO ESPECIFICADA	0,16
C629 TUMOR MALIGNO DEL TESTICULO, NO ESPECIFICADO	0,16
C857 OTROS TIPOS ESPECIFICADOS DE LINFOMA NO HODGKIN	0,16
D570 ANEMIA FALCIFORME CON CRISIS	0,16
D593 SINDROME HEMOLITICO-UREMICO	0,16
D648 OTRAS ANEMIAS ESPECIFICADAS	0,16
G35X ESCLEROSIS MULTIPLE	0,16

C229 TUMOR MALIGNO DEL HIGADO, NO ESPECIFICADO	0,13
C241 TUMOR MALIGNO DE LA AMPOLLA DE VATER	0,13
C494 TUMOR MALIGNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO DEL ABDOMEN	0,13
C759 TUMOR MALIGNO DE GLANDULA ENDOCRINA NO ESPECIFICADA	0,13
C911 LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA	0,13
D431 TUMOR DE COMPORTAMIENTO INCIERTO O DESCONOCIDO DEL ENCEFALO, INFRATENTORIAL	0,13
D760 HISTIOCITOSIS DE LAS CELULAS DE LANGERHANS, NO CLASIFICADA EN OTRA PARTE	0,13
M069 ARTRITIS REUMATOIDE, NO ESPECIFICADA	0,13
M321 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COMPROMISO DE ORGANOS O SISTEMAS	0,13
M329 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,13
C210 TUMOR MALIGNO DEL ANO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,10
C437 MELANOMA MALIGNO DEL MIEMBRO INFERIOR, INCLUIDO LA CADERA	0,10
C621 TUMOR MALIGNO DEL TESTICULO DESCENDIDO	0,10
C719 TUMOR MALIGNO DEL ENCEFALO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,10
C914 LEUCEMIA DE CELULAS VELLOAS	0,10
D469 SINDROME MIELODISPLASICO, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,10
D693 PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA	0,10
E770 DEFECTOS EN LA MODIFICACIÓN POSTRASLACIONAL DE ENZIMAS LISOSOMALES	0,10
G360 NEUROMIELITIS OPTICA [DEVIC]	0,10
L409 PSORIASIS, NO ESPECIFICADA	0,10
L501 URTICARIA IDIOPATICA	0,10
M819 OSTEOPOROSIS NO ESPECIFICADA, SIN FRACTURA PATOLOGICA	0,10
N189 INSUFICIENCIA RENAL CRONICA, NO ESPECIFICADA	0,10
C170 TUMOR MALIGNO DEL DUODENO	0,06
C250 TUMOR MALIGNO DE LA CABEZA DEL PANCREAS	0,06
C342 TUMOR MALIGNO DEL LOBULO MEDIO, BRONQUIO O PULMÓN	0,06
C383 TUMOR MALIGNO DEL MEDIASTINO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,06
C439 MELANOMA MALIGNO DE PIEL, SITIO NO ESPECIFICADO	0,06
C449 TUMOR MALIGNO DE LA PIEL, SITIO NO ESPECIFICADO	0,06

C482 TUMOR MALIGNO DEL PERITONEO, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,06
C491 TUMOR MALIGNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO DEL MIEMBRO SUPERIOR, INCLUIDO EL HOMBRO	0,06
C493 TUMOR MALIGNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO DEL TORAX	0,06
C670 TUMOR MALIGNO DEL TRIGONO VESICAL	0,06
C729 TUMOR MALIGNO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,06
C822 LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS GRANDES, FOLICULAR	0,06
C840 MICOSIS FUNGOIDE	0,06
C851 LINFOMA DE CELULAS B, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,06
D45X POLICITEMIA VERA	0,06
D471 ENFERMEDAD MIELOPROLIFERATIVA CRONICA	0,06
D508 OTRAS ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE HIERRO	0,06
D591 OTRAS ANEMIAS HEMOLITICAS AUTOINMUNES	0,06
D595 HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA [MARCHIAFAVA-MICHELI]	0,06
J450 ASMA PREDOMINANTEMENTE ALERGICA	0,06
K509 ENFERMEDAD DE CROHN, NO ESPECIFICADA	0,06
L209 DERMATITIS ATOPICA, NO ESPECIFICADA	0,06
L400 PSORIASIS VULGAR	0,06
M080 ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL	0,06
M150 (OSTEO)ARTROSIS PRIMARIA GENERALIZADA	0,06
M321 LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON COMPROMISO DE ORGANOS O SISTEMAS	0,06
M340 ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA	0,06
N049 SINDROME NEFROTICO: NO ESPECIFICADA	0,06
P073 OTROS RECIEN NACIDOS PRETERMINO	0,06
Z940 TRASPLANTE DE RIÑON	0,06
B211 ENFERMEDAD POR VIH, RESULTANTE EN LINFOMA DE BURKITT	0,03
C01X TUMOR MALIGNO DE LA BASE DE LA LENGUA	0,03
C07X TUMOR MALIGNO DE LA GLANDULA PAROTIDA	0,03
C118 LESIÓN DE SITIOS CONTIGUOS DE LA NASOFARINGE	0,03
C154 TUMOR MALIGNO DEL TERCIO MEDIO DEL ESOFAGO	0,03
C155 TUMOR MALIGNO DEL TERCIO INFERIOR DEL ESOFAGO	0,03
C168 LESIÓN DE SITIOS CONTIGUOS DEL ESTOMAGO	0,03
C172 TUMOR MALIGNO DEL ILEON	0,03
C179 TUMOR MALIGNO DEL INTESTINO DELGADO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,03

C181 TUMOR MALIGNO DEL APENDICE	0,03
C23X TUMOR MALIGNO DE LA VESICULA BILIAR	0,03
C251 TUMOR MALIGNO DEL CUERPO DEL PANCREAS	0,03
C37X TUMOR MALIGNO DEL TIMO	0,03
C381 TUMOR MALIGNO DEL MEDIASTINO ANTERIOR	0,03
C401 TUMOR MALIGNO DE LOS HUESOS CORTOS DEL MIEMBRO SUPERIOR	0,03
C419 TUMOR MALIGNO DE HUESO Y DEL CARTILAGO ARTICULAR, NO ESPECIFICADO	0,03
C433 MELANOMA MALIGNO DE LAS OTRAS PARTES Y LAS NO ESPECIFICADAS DE LA CARA	0,03
C460 SARCOMA DE KAPOSI DE LA PIEL	0,03
C480 TUMOR MALIGNO DEL RETROPERITONEO	0,03
C490 TUMOR MALIGNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y TEJIDO BLANDO DE LA CABEZA, CARA Y CUELLO	0,03
C504 TUMOR MALIGNO DEL CUADRANTE SUPERIOR EXTERNO DE LA MAMA	0,03
C530 TUMOR MALIGNO DEL ENDOCERVIX	0,03
C549 TUMOR MALIGNO DEL CUERPO DEL UTERO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,03
C58X TUMOR MALIGNO DE LA PLACENTA	0,03
C673 TUMOR MALIGNO DE LA PARED ANTERIOR DE LA VEJIGA	0,03
C73X TUMOR MALIGNO DE LA GLANDULA TIROIDES	0,03
C761 TUMOR MALIGNO DEL TORAX	0,03
C764 TUMOR MALIGNO DEL MIEMBRO SUPERIOR	0,03
C765 TUMOR MALIGNO DEL MIEMBRO INFERIOR	0,03
C767 TUMOR MALIGNO DE OTROS SITIOS MAL DEFINIDOS	0,03
C786 TUMOR MALIGNO SECUNDARIO DEL PERITONEO Y DEL RETROPERITONEO	0,03
C812 ENFERMEDAD DE HODGKIN CON CELULARIDAD MIXTA	0,03
C817 OTROS TIPOS DE ENFERMEDAD DE HODGKIN	0,03
C827 OTROS TIPOS ESPECIFICADOS DE LINFOMA NO HODGKIN FOLICULAR	0,03
C834 LINFOMA NO HODGKIN INMUNOBLASTICO (DIFUSO)	0,03
C835 LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLASTICO (DIFUSO)	0,03
C839 LINFOMA NO HODGKIN DIFUSO, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN	0,03
C845 OTROS LINFOMAS DE CELULAS Y LOS NO ESPECIFICADOS	0,03
C923 SARCOMA MIELOIDE	0,03
C947 OTRAS LEUCEMIAS ESPECIFICADAS	0,03
C961 HISTIOCIDIOSIS MALIGNA	0,03

D010 CARCINOMA IN SITU DEL COLON	0,03
D036 MELANOMA IN SITU DEL MIEMBRO SUPERIOR, INCLUIDO EL HOMBRO	0,03
D039 MELANOMA IN SITU, SITIO NO ESPECIFICADO	0,03
D050 CARCINOMA IN SITU LOBULAR	0,03
D051 CARCINOMA IN SITU INTRACANALICULAR	0,03
D160 TUMOR BENIGNO DEL OMOPLATO Y HUESOS LARGOS DEL MIEMBRO SUPERIOR	0,03
D163 TUMOR BENIGNO DE LOS HUESOS CORTOS DEL MIEMBRO INFERIOR	0,03
D168 TUMOR BENIGNO DE LOS HUESOS PELVICOS, SACRO Y COCCIX	0,03
D180 HEMANGIOMA, DE CUALQUIER SITIO	0,03
D211 TUMOR BENIGNO DEL TEJIDO CUNJUNTIVO Y DE OTROS TEJIDOS BLANDOS DEL MIEMBRO SUPERIOR, INCLUIDO EL HOM	0,03
D214 TUMOR BENIGNO DEL TEJIDO CUNJUNTIVO Y DE OTROS TEJIDOS BLANDOS DEL ABDOMEN	0,03
D401 TUMOR DE COMPORTAMIENTO INCIERTO O DESCONOCIDO DEL TESTICULO	0,03
D432 TUMOR DE COMPORTAMIENTO INCIERTO O DESCONOCIDO DEL ENCEFALO, PARTE NO ESPECIFICADA	0,03
D449 TUMOR DE COMPORTAMIENTO INCIERTO O DESCONOCIDO DE GLANDULA ENDOCRINA NO ESPECIFICADA	0,03
D472 GAMMOPATIA MÓNOCLOLAL	0,03
D489 TUMOR DE COMPORTAMIENTO INCIERTO O DESCONOCIDO, DE SITIO NO ESPECIFICADO	0,03
D561 BETA TALASEMIA	0,03
D590 ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE INDUCIDA POR DROGAS	0,03
D680 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	0,03
D761 LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA	0,03
E308 OTROS TRASTORNOS DE LA PUBERTAD	0,03
E550 RAQUITISMO ACTIVO	0,03
E752 OTRAS ESFINGOLIPIDOSIS	0,03
E761 MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II	0,03
E790 HIPERURICEMIA SIN SIGNOS DE ARTRITIS INFLAMATORIA Y ENFERMEDAD TOFACEA	0,03
E859 AMILOIDOSIS, NO ESPECIFICADA	0,03
G049 ENCEFALITIS, MIELITIS Y ENCEFALOMIELITIS, NO ESPECIFICADAS	0,03
G370 ESCLEROSIS DIFUSA	0,03
J303 OTRAS RINITIS ALERGICAS	0,03

K500 ENFERMEDAD DE CROHN DEL INTESTINO DELGADO	0,03
K501 ENFERMEDAD DE CROHN DEL INTESTINO GRUESO	0,03
K518 OTRAS COLITIS ULCERATIVAS	0,03
L208 OTRAS DERMATITIS ATOPICAS	0,03
L508 OTRAS URTICARIAS	0,03
L941 ESCLERODERMA LINEAL	0,03
M052 VASCULITIS REUMATOIDE	0,03
M139 ARTRITIS, NO ESPECIFICADA	0,03
M330 DERMATOMIOSITIS JUVENIL	0,03
M332 POLIMIOSITIS	0,03
M349 ESCLEROSIS SISTEMICA, NO ESPECIFICADA	0,03
M350 SINDROME SECO [SJÍGREN]	0,03
M45X ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	0,03
M510 TRASTORNOS DE DISCOS INTERVERTEBRALES LUMBARES Y OTROS, CON MIELOPATIA (G99.2*)	0,03
M798 OTROS TRASTORNOS ESPECIFICADOS DE LOS TEJIDOS BLANDOS	0,03
M800 OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA, CON FRACTURA PATOLOGICA	0,03
M801 OSTEOPOROSIS POSTOOFORRECTOMIA, CON FRACTURA PATOLOGICA	0,03
M808 OTRAS OSTEOPOROSIS, CON FRACTURA PATOLOGICA	0,03
M809 OSTEOPOROSIS NO ESPECIFICADA, CON FRACTURA PATOLOGICA	0,03
M812 OSTEOPOROSIS POR DESUSO, SIN FRACTURA PATOLOGICA	0,03
M821 OSTEOPOROSIS EN TRASTORNOS ENDOCRINOS (E00-E34)	0,03
M850 DISPLASIA FIBROSA (MÓNOSTOTICA)	0,03
P072 INMATURIDAD EXTREMA	0,03
Q780 OSTEÓGENESIS IMPERFECTA	0,03
R190 TUMEFACCIÓN, MASA O PROMINENCIA INTRAABDOMINAL Y PELVICA	0,03
R220 TUMEFACCIÓN, MASA O PROMINENCIA LOCALIZADA EN LA CABEZA	0,03
Z941 TRASPLANTE DE CORAZON	0,03

5.3 Depurar las bases de datos, con diagnóstico seleccionado y consumos de inmunoterapia

De las bases de datos obtenidas también se determina el tipo de inmunoterapia utilizada y las cantidades de las mismas, para definir el consumo total y las unidades de medida utilizadas para el tratamiento.

Por lo cual al verificar los tratamientos utilizados por la institución para inmunoterapia, se identifican doce moléculas: Atezolizumab, Bevacizumab, Brentuximab, Cetuximab, Ipilimumab, Nivolumab, Obinutuzumab, Panitumumab, Pembrolizumab, Pertuzumab, Rituximab Y Trastuzumab, de estas se realiza la consulta de indicaciones de acuerdo con el INVIMA y la guía de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ya que dichas guías son adoptadas por el IMAT en sus guías de manejo, en la tabla **Tabla 5-2**. Indicación uso de inmunoterapia en pacientes con diagnóstico cáncer de mama. Se pueden observar las moléculas utilizadas para tratamiento para cáncer de mama.

Tabla 5-2. Indicación uso de inmunoterapia en pacientes con diagnóstico cáncer de mama.

INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA				
MOLÉCULA	GRUPO	GRUPO FARMACOLOGICO	INVIMA	GUIA NCCN
ATEZOLIZUMAB	BIOLOGICOS	AGENTES ANTINEOPLASICOS	NO	SI
BEVACIZUMAB			NO	SI
PEMBROLIZUMAB			NO	SI
PERTUZUMAB			SI	SI
TRASTUZUMAB			SI	SI

5.4 Evaluar el comportamiento histórico de la demanda de inmunoterapia durante el periodo comprendido entre los años 2012 -2020.

En un principio se había pensado trabajar con las bases de datos de pacientes desde el año 2008 y hasta 2019 ya que se tendría una data mayor, sin embargo al revisar los datos consolidados año por año, se evidencia que las fuentes de información no estaban tan consolidadas y que algunos datos solo estaban en historias clínicas físicas por lo cual se decide excluir los años que no se encuentran completos, por la calidad de datos encontrados se trabaja con los años 2012 en adelante, encontrando 9182 registros de atención en el periodo de 2012 a 2019.

Se deben evaluar todas las variaciones en los consumos de medicamentos, teniendo en cuenta los picos de consumo por fecha, incidencia en consumos, reingreso de pacientes y demás variables que afecten el consumo de medicamentos.

5.5 Transformar y hacer la conversión de los datos de históricos de compra a datos de demanda

Después de determinar la cantidad total de consumo de medicamentos, se realiza la comparación de las cantidades pronosticadas versus las cantidades consumidas realmente en ese periodo de tiempo, y se calcula el valor gastado.

Para ello se debe determinar la cantidad total de medicamento en miligramos (mg) utilizados durante todo el transcurso de tiempo evaluado, en esta se hace un trabajo importante de minería de datos, discriminando cada uno de los medicamentos utilizados y separando las moléculas de interés después de ellos se valida el protocolo utilizado y se extrae el total de la dosis utilizada por aplicación.

5.6 Análisis por molécula utilizada.

Se realiza el análisis de cada una de las moléculas utilizadas como inmunoterapia en el tratamiento de cáncer de seno sobre la misma línea de tiempo, lo cual permite una comparación de estos en una misma base y se grafican los comportamientos de consumo y demanda de cada uno.

Además de la Indicación uso de inmunoterapia en pacientes con diagnóstico cáncer de mama, se tienen en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer mama que utilizaron las moléculas analizadas dentro del contexto de un estudio clínico.
- Moléculas que no cumplen con la cantidad de datos necesaria y/o que demuestren continuidad durante el tiempo.

5.7 Cálculos y análisis de tendencias de referencia, utilizando la metodología de series de tiempo.

5.7.1 Identificación del modelo candidato.

Para la identificación de las series de tiempo se realiza mediante la gráfica de los datos y mediante la observación se puede determinar aspectos como los componentes básicos de la serie de tiempo : tendencia, estacionalidad, ciclo, valores aleatorios; así mismo se hace la evaluación de esta mediante el correlograma, cálculo de la función de auto correlación ACF y auto correlación parcial PACF, estos datos nos permitirán hacer una estimación adecuada y determinar si requiere pasos previos a esta, ya que el gráfico muestra la evolución de la serie, existen varios modelos, algunos de ellos:

- Modelos deterministas de series temporales
- Modelos de auto correlación
- Auto correlación en el modelo de regresión

5.7.2 Estimación de los parámetros desconocidos - residuos.

Para poder llevar a cabo el modelamiento se deben estimar los coeficientes de la serie de tiempo, esta después de eliminar la tendencia y la estacionalidad se procede con la estimación de los coeficientes y estos sugieren cual es el modelo que se ajusta más a los datos observados.

5.7.3 Prueba del modelo, si este se ajusta o no sobre la base de los residuos.

Después de hacer la selección del modelo de acuerdo con los datos de estimación se realiza el cálculo del pronóstico y se evalúan los residuos del modelo los cuales deben comportarse como ruido blanco, es decir que deben tener el siguiente comportamiento: media cero, varianza constante, simetría e independencia.

Los residuos de la regresión son aproximaciones a las perturbaciones y aunque no son independientes ni con varianza constante son bastante cercanos a ese comportamiento, por lo que se supone que bajo todas las suposiciones del modelo deberían comportarse casi como ruido blanco.

5.7.4 Calculo del pronóstico.

Se comienzan con los métodos de identificación en donde se tienen en cuenta todas las variables de la serie de tiempo como el comportamiento de la serie, media, varianza, correlación entre los datos, entre otros, test de hipótesis, estimación para determinar cuál es el mejor modelo que se ajuste a la serie de tiempo, se evalúan los residuos de la misma y se pronostica de acuerdo a los datos que permita la mismas serie de tiempo, sin aumentar la incertidumbre.

Modelos deterministas de series temporales

5.7.5 Comparar los datos obtenidos con el consumo del año 2020 y años posteriores (si aplica), para la validación de la consistencia de los datos obtenidos.

La intención con la comparación retrospectiva es validar los datos de tal manera que se demuestre que la serie de tiempo concuerda con los consumos reales de los años pasados, para esto se utilizaron los consumos

5.7.6 Cuantificación y proyección de la demanda

Después de hacer la comparación y verificar que esta es acertada y coincide con el consumo real de los medicamentos, se continúa con la proyección para años posteriores (los datos que permita la misma serie de tiempo, sin aumentar la incertidumbre).

5.7.7 Ajuste en órdenes de compra de la I.P.S.

Con los datos obtenidos de la proyección, se hacen los ajustes pertinentes para realizar las compras en los años posteriores de medicamentos utilizados para inmunoterapia.

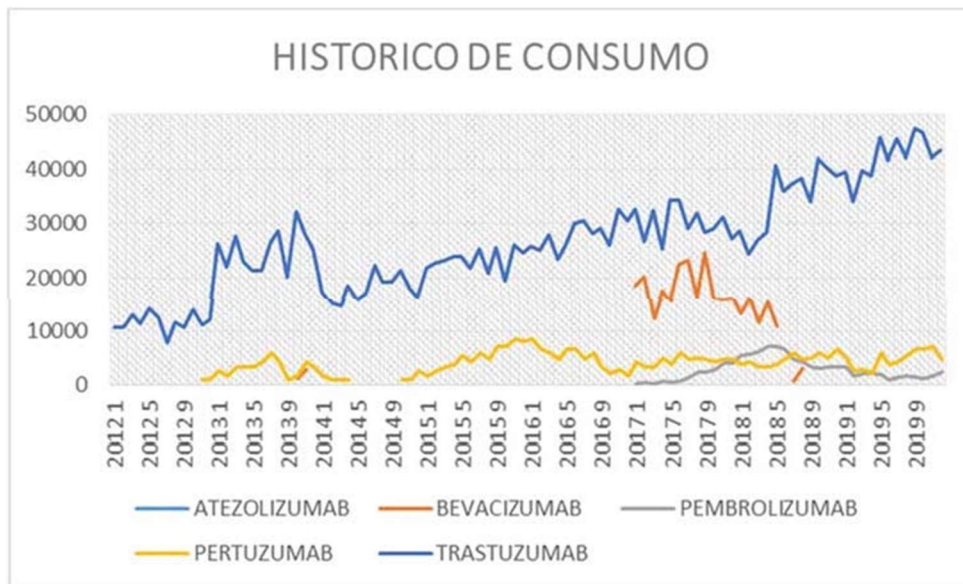
6. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y AMBIENTALES

Este proyecto está sujeto a la aprobación del comité técnico científico y ético de la I.P.S., ya que aunque no se van a manejar datos personales de los pacientes, el manejo de la información requerida si los tiene razón por la cual en pro de la calidad y transparencia de este proyecto es determinante la aprobación por parte de estos dos comités para tener acceso a la información requerida; cabe resaltar que los datos que se trabajaran son netamente contables para determinar los consumos y datos de atención, diagnósticos, número de casos, únicamente con la intención de determinar la prevalencia de la enfermedad y consumo de inmunoterapia para el cálculo y la comparación con la demanda de los mismos.

7.RESULTADOS Y DISCUSION

Durante la ejecución de la metodología y evaluación, se toman los datos del periodo comprendido entre 2012 y hasta el año 2020 ya que por la calidad de datos para años anteriores no se cuenta con registros 100 % digitales, se verifican los datos de consumos de las cinco moléculas indicadas para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y se evidencia el siguiente comportamiento histórico:

Figura 9-1 Histórico de consumo de moléculas indicadas para el tratamiento de cáncer de mama.



Como se evidencia en la **Figura 9-1** Histórico de consumo de moléculas indicadas para el tratamiento de cáncer de mama. los datos de consumo de las moléculas Atezolizumab y Bevacizumab no demuestran continuidad en el tiempo, al indagar el motivo, este comportamiento se debe a la exclusión del medicamento de la guía utilizada para el tratamiento de cáncer de mama dentro de la institución, razón por la cual se decide excluir estas moléculas, ya que la continuidad afecta directamente la calidad de la predicción, las moléculas se seleccionan de acuerdo a las indicaciones INVIMA y la guía de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), para el uso de estos medicamentos como tratamiento de cáncer de mama en esta población, se excluyeron los casos de pacientes que se les aplicaron los medicamentos en algún protocolo de investigación.

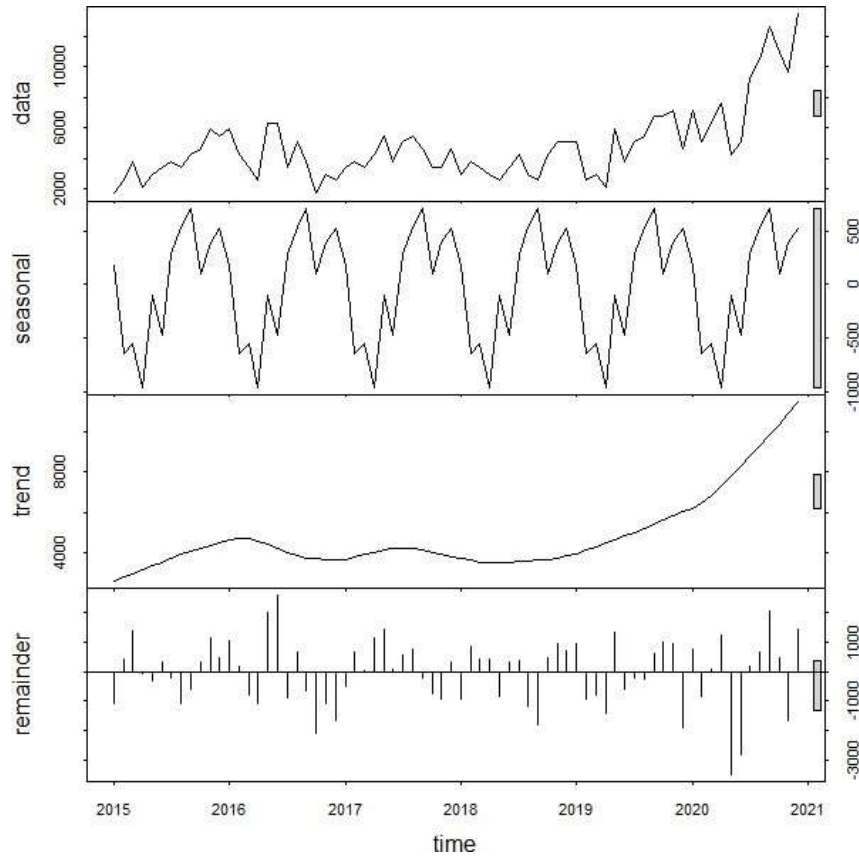
Para los datos obtenidos del medicamento utilizado como inmunoterapia Pembrolizumab se observa que la serie inicia desde junio de 2017 a diciembre de 2020, sin embargo, estos datos corresponden a pacientes de investigación en un porcentaje mayor de 80% del total de los datos obtenidos, razón por la cual se excluye esta molécula del modelamiento y predicción de datos.

El ajuste en la predicción del modelo se evaluará tomando los datos de enero a junio de 2021 para todas las series teniendo en cuenta el periodo de tiempo utilizado: la serie de Pertuzumab inicia desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2020, y la serie de Trastuzumab inicia desde enero de 2012 hasta diciembre de 2020.

7.1 PERTUZUMAB

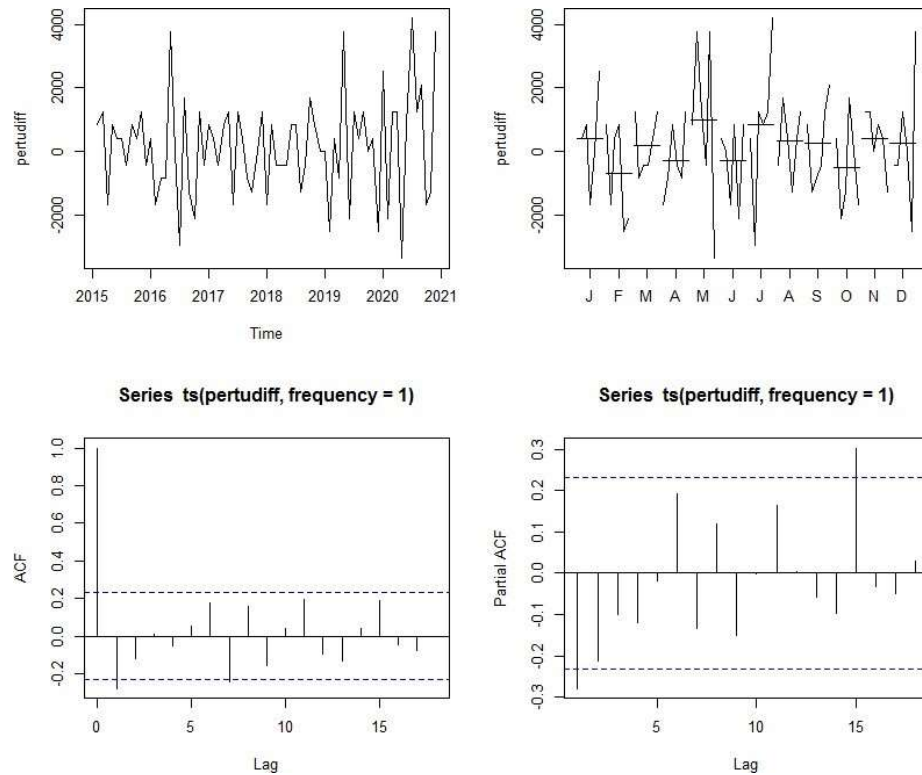
El análisis inicial de esta serie muestra una tendencia creciente lo cual indica que el proceso no es estacionario en media y presenta estacionalidad. Con la prueba de Dickey Fuller se comprueba que la serie no es estacionaria ($P\text{-value}=0.99$), por lo cual se procederá a diferenciar la serie para cumplir con el supuesto de estacionalidad.

Figura 9-2 Descomposición de la serie pertuzumab



Para corregir la situación de no estacionalidad anteriormente descrita se realizó una diferenciación, con lo cual se logra transformar la serie en estacional y se hace la comprobación utilizando la prueba de Dickey Fuller la serie (Valor= 0.01), este comportamiento también se aprecia en la **Figura 9-3**.

Figura 9-3 Función de auto correlación y auto correlación parcial de la serie Pertuzumab transformada.



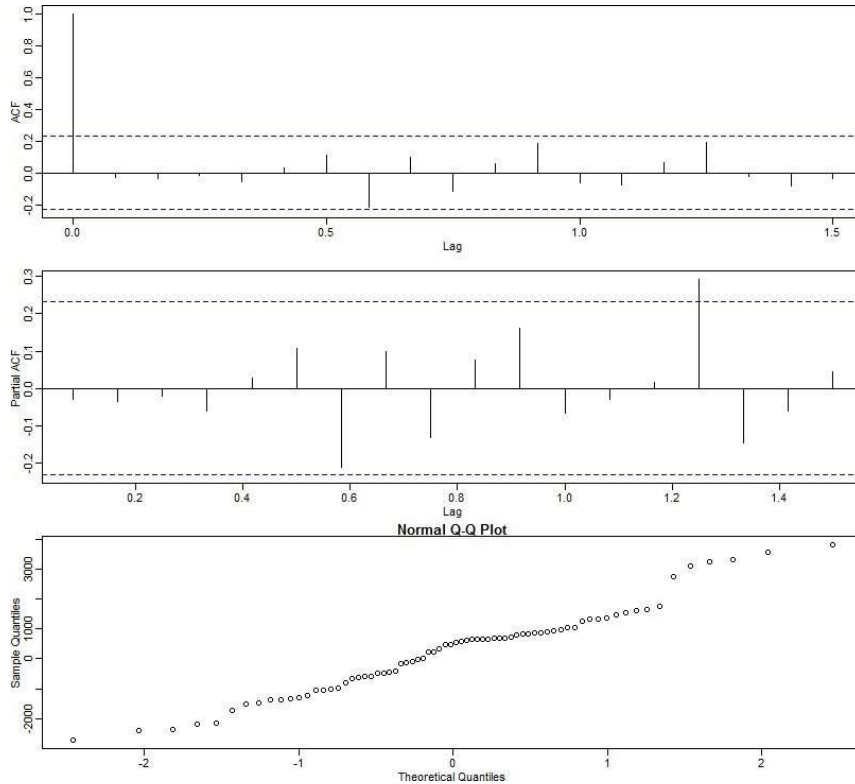
Con la estacionalidad definida, se procede a la selección del modelo adecuado para la serie de datos analizados, para la selección del modelo además de evaluar el comportamiento de la ACF y de PACF, también se usó el criterio de Akaike y se contrastó con un método automático de selección de modelo ARIMA, de acuerdo a lo anterior se concluye que el mejor modelo es un ARIMA(2,1,1) AIC = 1244.44, los parámetros del modelo junto con su significancia se observan en la **Tabla 9-1**.

Tabla 9-1 Parámetros del modelo ARIMA (2, 1,1) Pertuzumab

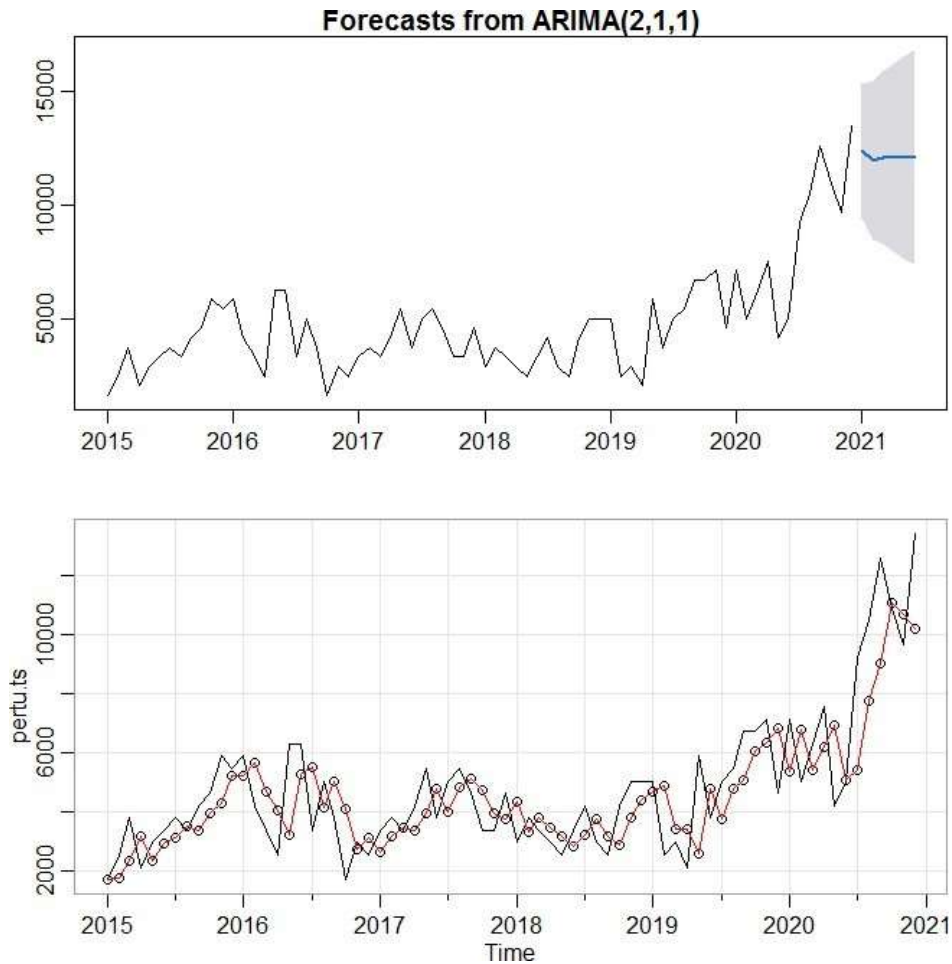
Parámetros	Estimado	Error estándar	Valor Z	P-Valor
Ar1	0.049347	0.417045	0.1183	0.9058
Ar2	-0.095578	0.198600	-0.4813	0.6303
ma1	-0.419182	0.413704	-1.0132	0.3109

Con el fin de comprobar que el modelo es adecuado se realiza una verificación de residuales de los cuales en la **Figura 9-4** se puede apreciar que están distribuidos normalmente y no están auto correlacionados, también se realizó la prueba de normalidad de Jarke Bera y la prueba de Box-Ljung

Figura 9-4 Evaluación del modelo mediante los residuales Pertuzumab



Tal y como se puede apreciar en la gráfica, la prueba de Jarque Bera indica que los residuales siguen una distribución normal $P > 1$ (valor $P = 0.6778$) y la prueba de Box-Ljung muestran que los residuales no están correlacionados (valor $p = 0.4572$), con lo que se comprueba que el modelo es adecuado y cumple con los supuestos.

Figura 9-5 Predicción y ajuste del modelo a seis meses pertuzumab.

Como se evidencia en la **Figura 9-5** al correr el modelo se observan los datos estimados (figura a) y posteriormente se aprecian los datos ajustados al modelo seleccionado el cual corresponde a la línea roja, mostrando como este se ajusta a los consumos reales en miligramos de la molécula pertuzumab los cuales corresponden a la línea negra (figura b), con un porcentaje de error menor al 5% de acuerdo con los valores contenidos en la **Tabla 9-2**.

Tabla 9-2 Predicción y ajuste del modelo a seis meses pertuzumab.

Meses	Estimación	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
ene-21	12387.01	9460.936	15313.09
feb-21	11973.76	8515.162	15432.37
mar-21	12054.01	8279.817	15828.21
abr-21	12097.47	7998.979	16195.96
may-21	12091.95	7679.749	16504.14
jun-21	12087.52	7384.753	16790.29
jul-21	12087.83	7112.664	17062.99
ago-21	12088.27	6854.727	17321.81
sep-21	12088.26	6608.399	17568.12
oct-21	12088.22	6372.650	17803.79
nov-21	12088.22	6146.294	18030.14
dic-21	12088.22	5928.255	18248.18

En esta tabla se puede apreciar que los valores obtenidos de estimación del total de miligramos requeridos de pertuzumab, se encuentran dentro de los límites permitidos con un error menor al 5%.

Tabla 9-3 Valores predichos Pertuzumab

Meses	Estimación	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)	Valor real	Diferencia en mg
Jan 2021	12387.01	9460.936	15313.09	11340	1047
Feb 2021	11973.76	8515.162	15432.37	13860	-1886
Mar 2021	12054.01	8279.817	15828.21	14280	-2226
Apr 2021	12097.47	7998.979	16195.96	10500	1597,5
May 2021	12091.95	7679.749	16504.14	11340	751,95
Jun 2021	12087.52	7384.753	16790.29	10920	1167,5

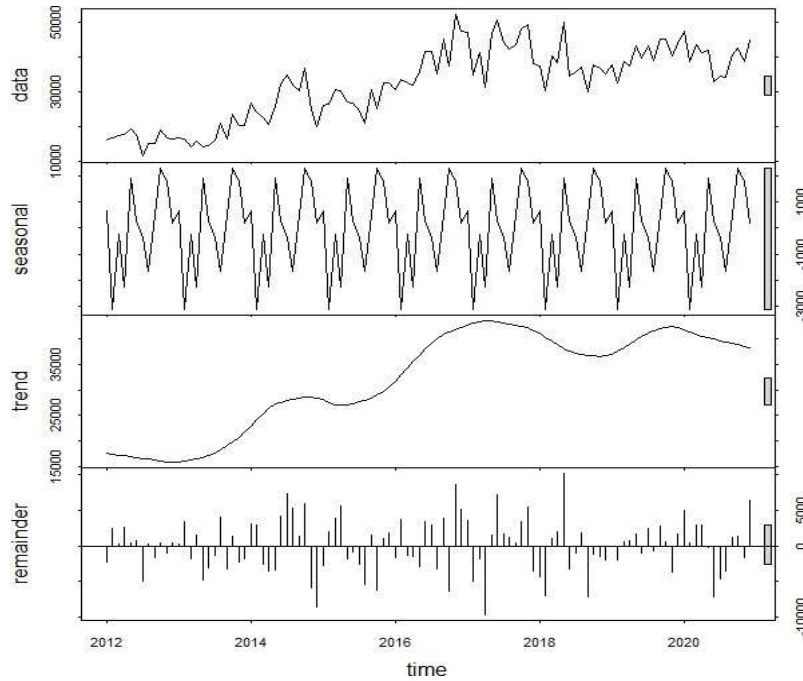
Con los resultados estimados **Tabla 9-3** se evidencia que el modelo determina para los meses de enero, abril, mayo y junio una estimación mayor de miligramos con respecto al consumo real, mientras que para los meses de marzo y abril estima un valor menor promedio 2056 mg; Se estima el Error Cuadrático Medio (ECM) del modelo es de 1450.86 mg, lo que significa que se espera que el modelo se aleje 1451 mg del valor real. Este valor representa en términos del medicamento 4 viales aproximadamente.

Teniendo en cuenta que el Error Cuadrático Medio del modelo equivale a aproximadamente 4 viales, se recomienda que al realizar el ajuste a las órdenes de compra, se debe incluir un stock de seguridad equivalente a estas unidades con el fin de evitar posible desabastecimiento del medicamento.

7.2 TRASTUZUMAB

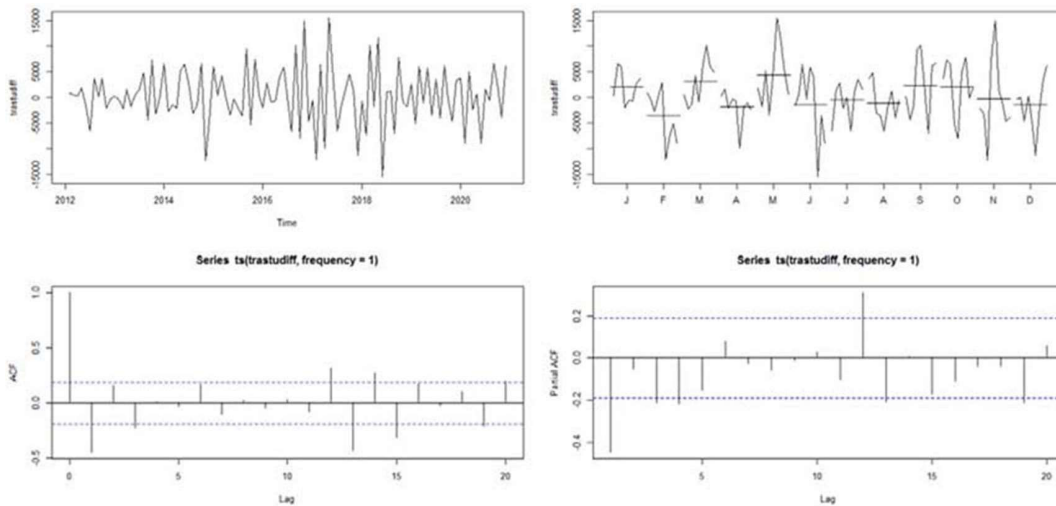
Al realizar la gráfica correspondiente a los datos de la molécula Trastuzumab se evidencia que los datos muestran un comportamiento aleatorio, por lo que el análisis inicial de esta serie muestra un comportamiento no estacionario ya que la media no es constante como se observa en la figura 11 dado que al descomponer la serie es evidente la tendencia creciente y estacionalidad. Con la prueba de Dickey Fuller se comprueba que la serie no es estacionaria (P-values=0.5814).

Figura 9-6 Descomposición de la serie Trastuzumab



Como se puede observar en la **Figura 9-6** la serie de tiempos no tiene estacionalidad, para corregir la situación de no estacionalidad anteriormente descrita se realizó una diferenciación regular, con lo cual se logra transformar la serie en estacional.

Figura 9-7 Función de auto correlación y auto correlación parcial de la serie Trastuzumab transformada.

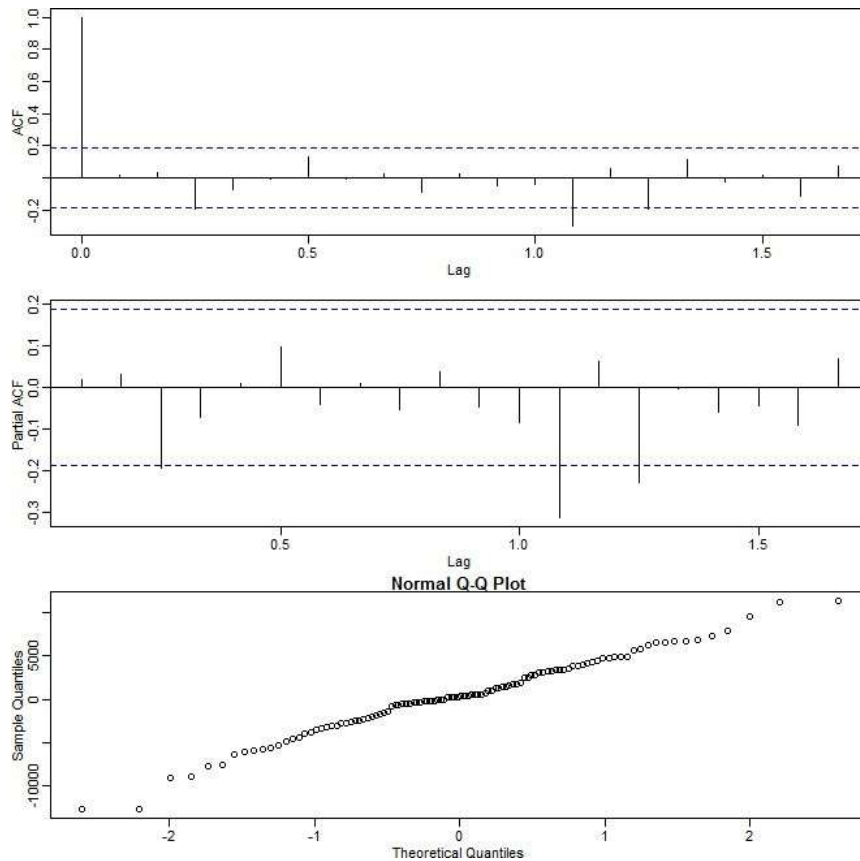


En la **Figura 9-7** se muestra la serie de datos para la molécula trastuzumab con una diferenciación regular, en la cual se puede observar el comportamiento estacionario. Para la selección del modelo se usó el criterio de Akaike y un método automático de selección de modelo ARIMA con el cual se define el mejor modelo, de acuerdo a lo anterior el modelo escogido es un SARIMA (0, 1,1) (0, 0,2) [12] AIC = 2118.57, modelo que coincidió con el modelo generado de manera automática los parámetros del modelo junto con su significancia se observan en la **Tabla 9-4**.

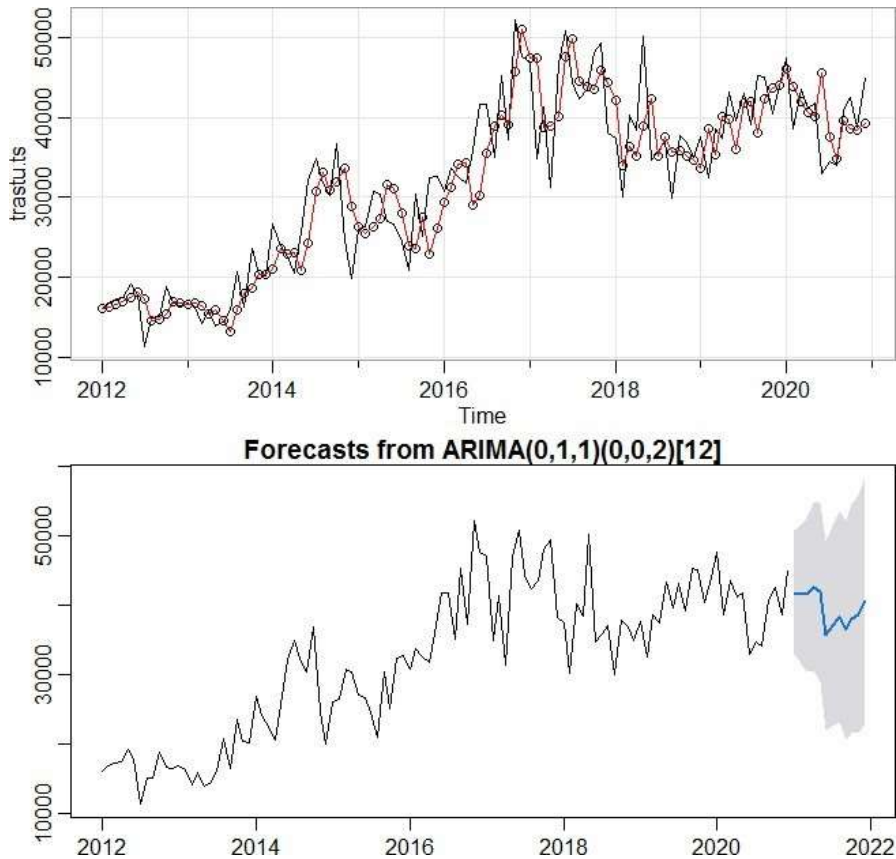
Tabla 9-4 Parámetros del modelo SARIMA (0, 1,1) (0, 0,2) Trastuzumab.

Parámetros	Estimado	Error estándar	Valor Z	P-Valor
ma1	-0.4808	0.10199	-4.7141	2.428e-06
sma1	0.42910	0.17072	2.5135	0.01195
sma2	-0.29097	0.16003	-1.8183	0.06903

Con el fin de comprobar que el modelo es adecuado se realiza una verificación de residuales de trastuzumab **Figura 9-8**

Figura 9-8 Evaluación del modelo mediante los residuales Trastuzumab.

Tal y como se puede apreciar en la **Figura 9-8** Evaluación del modelo mediante los residuales Trastuzumab., los residuos están distribuidos normalmente y no están auto correlacionados, también se realizó la prueba de normalidad de Jarke Bera (p -value = 0.2594) y la prueba de Box-Ljung (p -value = 0.117) para comprobar lo observado en los residuales, los cuales ratifican la normalidad de los datos obtenidos como residuales.

Figura 9-9 Predicción y ajuste del modelo a seis meses Trastuzumab.

En la **Figura 9-9** Predicción y ajuste del modelo a seis meses Trastuzumab. Se aprecia los valores ajustados por el modelo los cuales corresponden a la línea roja vs la serie del consumo real el cual corresponde a la línea negra (figura a) ambos medidos en miligramos de la molécula trastuzumab y los valores de la serie predichos a un año (figura b), el modelo presenta un error cuadrático medio de 4458.719, aun así al confrontar los datos predichos vs los datos obtenidos en los últimos 6 meses se puede evaluar que el modelo ofrece una buena estimación para estos.

Tabla 9-5 Predicción y ajuste del modelo a seis meses Trastuzumab.

Meses	Estimación	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
ene-21	41757.96	32833.49	50682.43
feb-21	41503.61	31449.30	51557.93
mar-21	41455.04	30385.60	52524.47
abr-21	42607.83	30608.85	54606.81
may-21	41844.09	28982.58	54705.61
jun-21	35571.05	21901.31	49240.78
jul-21	36968.47	22535.71	51401.23
ago-21	38253.03	23095.60	53410.46
sep-21	36366.51	20517.51	52215.52
oct-21	38051.18	21539.55	54562.81
nov-21	38663.51	21514.84	55812.18
dic-21	40614.13	22851.24	58377.01

En la **Tabla 9-5** se pueden apreciar que los valores obtenidos de estimación del total de miligramos requeridos de trastuzumab, se encuentran dentro de los límites permitidos con un error menor al 5%.

Tabla 9-6 Valores predichos trastuzumab.

Meses	Estimación	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)	Valor real	Diferencia en mg
Enero 2021	41757,96	32833,49	50682,43	42297	539,04
Feb 2021	41503,61	31449,3	51557,93	36729	-4774,61
Mar 2021	41455,04	30385,6	52524,47	41944	488,96
Apr 2021	42607,83	30608,85	54606,81	40199	-2408,83
May 2021	41844,09	28982,58	54705,61	37577	-4267,09
Jun 2021	35571,05	21901,31	49240,78	35789	217,95

En la **Tabla 9-6** anterior se puede estimar que en los meses de enero, marzo y junio el modelo tiene una desviación de aproximadamente un vial por debajo de lo usado, en los meses de febrero y mayo el modelo estimó aproximadamente 8 viales por encima de lo usado y en el mes de abril aproximadamente 4 viales.

Teniendo en cuenta que la diferencia mayor es de 8 viales, se recomienda que al realizar el ajuste a las órdenes de compra, se debe incluir un stock de seguridad equivalente a estas unidades con el fin de evitar posible desabastecimiento del medicamento que pueda afectar la seguridad al paciente.

8. IMPACTO ESPERADO

Se espera de la aplicación de las series de tiempo en los consumos de medicamentos utilizados como inmunoterapia, obtener un pronóstico de consumo de estos medicamentos para el tratamiento de cáncer de mama, con un margen de error menor al que se está utilizando actualmente.

Determinar correctamente los consumos de medicamentos permite un mejor control de inventarios, optimizar los recursos en salud y garantizar la atención oportuna de cada uno de los pacientes que requieren estos medicamentos, se espera un impacto económico positivo en la administración de recursos de y disminución de sobrecostos por reproceso, así como aportar a la calidad de vida de los pacientes al proporcionar su terapia de manera oportuna, evitando demoras en la atención y administración adicional de medicamentos.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La aplicación de la herramienta estadística series de tiempo demuestra ser un método apropiado para el pronóstico de las cantidades necesarias de medicamentos según sus demandas, de modo que, su implementación como técnica innovadora de mayor precisión que los métodos convencionales debe ser considerada por las IPS que desarrollan procesos de adquisición de medicamentos. Incursionando como una nueva metodología para determinación de stocks de medicamentos.
- La herramienta estadística de series de tiempo demuestra ser más precisa para el pronóstico de consumos de medicamentos que el método convencional, ya que incluye varios parámetros estadísticos en su análisis los cuales robustecen sus estimaciones. En este ejercicio se evidenció que el pronóstico de consumo de medicamentos puede ser determinado por esta herramienta de modo que el proceso de compras disminuye su incertidumbre, previene las situaciones de desabastecimiento y fortalece la gestión de inventarios.
- La serie de tiempos permite establecer un patrón en el comportamiento de los consumos teniendo en cuenta los periodos fluctuantes.
- Según los datos analizados para la molécula pertuzumab el modelo adecuado y el que más se ajustó a su comportamiento fue un modelo ARIMA (2,1,1) AIC = 1244.44, el cual predice 6 meses los cuales fueron contrastados con el consumo real, comprobando la confiabilidad del modelo.
- Para el medicamento trastuzumab se encontró que el modelo que más se ajusta a su comportamiento es el SARIMA (0, 1,1) (0, 0,2) [12] AIC = 2118.57, el cual predice 6 meses que fueron comparados con el consumo real del segundo semestre 2020, encontrando que las estimaciones del modelo se acercan bastante al consumo real.

- Se recomienda utilizar el ECM como dato de referencia para establecer los stocks de seguridad de trastuzumab y pertuzumab que respaldarán cualquier error ante el pronóstico. Esto también permitirá adelantarse a cualquier eventualidad que se pueda presentar ante la consecución y entrega de los medicamentos.
- Según el patrón de uso de la molécula trastuzumab analizado en el periodo 2012 a 2020, se recomienda tener un stock de seguridad que corresponda al error medio cuadrático encontrado. Ya que esto permite tener el stock necesario para satisfacer la demanda de la institución y de los pacientes, sin generar un retraso en la prestación de servicios, ni incurrir en desabastecimiento de medicamentos por una mala planeación.
- El consumo de medicamentos fue la variable principal para establecer el modelo de pronóstico, se propone que las actualizaciones al modelo incluyan otras variables específicas, como: número de pacientes y estadificación de la enfermedad para que su confiabilidad siga incrementándose.

10. GRUPO DE INVESTIGACIÓN QUE SOPORTA EL PROYECTO Y LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Hace parte de la línea de investigación de farmacología del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Vanegas et al. (2017). Análisis de impacto presupuestal de 21 tecnologías para el manejo quimioterapéutico del cáncer en Colombia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS.
2. Masoumi, H., Yu, M. and Nagurney, A., (2012) A supply chain generalized network oligopoly model for pharmaceuticals under brand differentiation and perishability, *Transp. Res. Part E Logist. Transp. Rev.*, 48(4), pp. 762-780, 2012. DOI: 10.1016/j.tre.2012.01.001
3. Otalora M & TOCASUCHE J, (2017), Propuesta para la gestión de la calidad en el aprovisionamiento de medicamentos de una IPS en la ciudad de Bogotá universidad de la Salle, Bogotá.
4. Arango M. et al, (2015), Gestión de pedidos de medicamentos oncológicos usando programación estocástica, universidad nacional de Colombia, universidad de san buenaventura, Medellín. 4
5. Peter J., Richard A, (2002) *Introduction to Time Series and Forecasting*, Second Edition, Springer Texts in Statistics, United States of America.
6. Ríos & Hurtado, (2008), *Series de Tiempo*, Universidad de Chile Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Departamento de Ciencias de la Computación, Tópicos en Minería de Datos, Chile.
7. Goldberger “Best Linear Unbiased Prediction in the Generalized Linear Regression Model” *Journal of the American Sotstistical Association*, Vol. 57, 1962, pp. 369-375.
8. Inmunoterapia, Instituto nacional de cáncer, Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
9. Box GE, Jenkins GM, Reinsel GC. *Operational research quarterly*. In: *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. 4th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2008. p. 137-91.
10. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2015; 350:h2750. DOI 10.1136/bmj.h2750.

11. Alba Luz León-Álvarez, Jorge Iván Betancur-Gómez, Fabián Jaimes-Barragán, Hugo Grisales-Romero, Ronda clínica y epidemiológica. Series de tiempo, IATREIA Vol 29(3) julio-septiembre 2016, Medellín.
12. Machado Alba JE, Moncada Escobar JC. Evolución del consumo de medicamentos de alto costo en Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2012; 31(4):283–9.
13. M. Isabel Ramos & Juan José Cubillas & Francisco R. Feito, Improvement of the prediction of drugs demand using spatial data mining tools, Springer Science Business Media, 2015, New York.
14. Metodologías para el pronóstico de series de tiempo, facultad de ingeniería Pontificia Universidad Javeriana, Guatavita A & Vergel M, 2018, Bogotá.
15. BOWERMAN, B. L.; O'CONNELL, R. T. y KOEHLER, A. B. (2007). Pronósticos, series de tiempo y regresión. México: Torzón
16. Moreno E, Predicción con series de tiempo y regresión (2017).
17. Merkurjevaya A, Valberg A & Smirnov A, Demand forecasting in pharmaceutical supply chains: A case study, ScienceDirect, ICTE in Transportation and Logistics St. Petersburg Institute for Informatics and Automation of the Russian Academy of Science, 39, 14 Linia, St. Petersburg, 199178, 2018, Russia.
18. BENCHMARKING FORECASTING PRACTICES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY, Chaman L. Jain, St. John's University, Jamaica, New York.
19. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia, Instituto Nacional de Cancerología & Instituto geográfico Agustín Codazzi, 2017, Bogotá.
20. Ministerio de Salud y Protección Social Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud Instituto Nacional de Cancerología Guía de Práctica Clínica. 2017 [internet] disponible en:
http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_cancer_ma_a/GPC_Ca_mama_Profesionales2aEd.pdf

21. Bravo L, Muñoz N. Epidemiología del cáncer en Colombia. Colombia Médica 2018;(49) disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v49n1/es_1657-9534-cm-49-01-00009.pdf
22. Ministerio de Salud. Observatorio Nacional de cáncer 2017 disponible en: [\[https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-rosscancer.pdf\]](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-rosscancer.pdf)
23. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018), 'Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', CA: a cancer journal for clinicians 68(6), 394–424.
24. Garrett, L. (2012), 'Using box-jenkins modeling techniques to forecast future disease burden and identify disease aberrations in public health surveillance report', Western Michigan University.
25. Jain, C. L. & Malehorn, J. (2006), Benchmarking: Forecasting Practices: A guide to Improving Forecasting Performance, Institute of Business Forecasting.
26. Machado Alba, J. E. & Moncada Escobar, J. C. (2012), 'Evolución del consumo de medicamentos de alto costo en Colombia', Revista Panamericana de Salud Pública 31, 283–289.
27. Merkurjeva, G., Valberga, A. & Smirnov, A. (2019), 'Demand forecasting in pharmaceutical supply chains: A case study', Procedia Computer Science 149, 3–10.
28. Organización Panamericana de la Salud Área de Tecnología, A. d. I. S. e. I. P. d. M. E. y. P. B. (2009), 'El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: contexto, desafíos y perspectivas'.
29. Perez, R. A., Sanchez, S. A. M. & Bastidas, J. J. B. (2012), 'Aplicación de modelos de pronósticos en productos de consumo masivo', Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial: BSAA 10(2), 117–125.

30. Sarayani, A., R. A. G. K. (2014), 'Low utilisation of diabetes medicines in iran, despite their affordability (2000–2012): a time-series and benchmarking study', *BMJ Open*.
31. Vanegas, E. e. a. (2017), 'Análisis de impacto presupuestal de 21 tecnologías para el manejo quimioterapéutico del cáncer en Colombia'.
32. Caulder C, Mehta B, Bookstaver P, Sims L, Stevenson B, South Carolina Society of Health-Sy. Impact of Drug Shortages on Health System Pharmacies in the Southeastern United States. *Hosp Pharm* [Internet]. 2015; 50(4):279–86. Available from: <http://archive.hospital-pharmacy.com/doi/abs/10.1310/hpj5004-279>
33. 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; 26(7):947–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.05.002>
34. Alsheikh M, Seoane-Vazquez E, Rittenhouse B, Fox ER, Fanikos J. A Comparison of Drug Shortages in the Hospital Setting in the United States and Saudi Arabia: An Exploratory Analysis. *Hosp Pharm* [Internet]. 2016;51(5):370–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj5105-370>
35. Alsheikh M, Seoane-Vazquez E, Rittenhouse B, Fox ER, Fanikos J. A Comparison of Drug Shortages in the Hospital Setting in the United States and Saudi Arabia: An Exploratory Analysis. *Hosp Pharm* [Internet]. 2016; 51(5):370–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj5105-370>
36. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018), 'Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: a cancer journal for clinicians* 68(6), 394–424.

14. ANEXO N° 1 – CODIGO PRONÓSTICO

El pronóstico se determinó en el programa estadístico R, verificando varios modelos para elegir el adecuado para cada una de las moléculas estudiadas.

14.1 Código Pertuzumab

```
#LECTURA Y ACONDICINAMIENTO DEL CONJUNTO DE DATOS
```

```
ruta=file.choose()
```

```
inmuno=read.csv(ruta,header=T,sep=";")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`ene',"01")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`feb',"02")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`mar',"03")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`abr',"04")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`may',"05")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`jun',"06")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`jul',"07")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`ago',"08")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`sept',"09")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`oct',"10")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`nov',"11")
```

```
inmuno$`Meses`<-str_replace(inmuno$`Meses`,`dic',"12")
```

```
fecha<-paste(str_sub(inmuno$`Meses`,1,4),"-",str_sub(inmuno$`Meses`,6,),"-  
","28",sep="")
```

```
inmuno[`fecha`]<-fecha
```

```
inmuno$fecha<-as.Date(inmuno$fecha,format="%Y-%m-%d")
```

```
inmuno$fecha<-lubridate::ceiling_date(inmuno$fecha, "month") - 1
```

```
inmuno<-inmuno[,-1]
```

```
# FIN DE PREPARACION DEL CONJUNTO DE DATOS
```

```
pertu.ts<-ts(inmuno[,1],start=c(2012),frequency=12)
```

```
pertu.ts<-window(pertu.ts,start=c(2015))
```

```
#EVALUACIÓN DE SUPUESTO DE ESTACIONARIEDAD
```

```
plot(pertu.ts)
```

```
decomp = stl(pertu.ts, s.window="periodic")
```

```
deseasonal_pertu <- seasadj(decomp)
```

```
plot(decomp)
```

```
adf.test(pertu.ts, alternative = "stationary") #Prueba de Dickey Fuller
```

```
#Diferenciacion
```

```
ndiffs(pertu.ts)#diferenciacion regular en este caso se necesita una diferenciacion
```

```
nsdiffs(pertu.ts) #diferenciacion estacional, en este caso no se necesita diferenciacion.
```

```
pertudiff=diff(pertu.ts)
```

```
ndiffs(pertudiff)
```

```
adf.test(pertudiff, alternative = "stationary")
```

```
par(mfrow=c(2,2))
```

```
plot(pertudiff)
```

```
monthplot(pertudiff)
```

```
acf(ts(pertudiff,frequency=1) )
```

```
pacf(ts(pertudiff,frequency=1) )
```

```
#modelado
```

```
arima1<- arima(pertu.ts,order=c(1,1,1), method = "ML")
```

```
arima1$aic
```

```
arima2<- arima(pertu.ts,order=c(0,1,1), method = "ML")
```

```
arima2$aic
```

```
arima3<- arima(pertu.ts,order=c(1,1,0), method = "ML")
```

```
arima3$aic
```

```
arima4<- arima(pertu.ts,order=c(1,1,2), method = "ML")
```

```
arima4$aic
```

```
arima5<- Arima(pertu.ts,order=c(2,1,1))#mejor modelo, menor error cuadratico medio
```

```
arima5$aic
```

```
arima6<- arima(pertu.ts,order=c(2,1,2), method = "ML")
```

```
arima6$aic
```

```
model_pertu=auto.arima(pertu.ts)
```

```
model_pertu
```

```
jarque.bera.test(arima1$residuals)
```

```
Box.test(arima1$residuals, lag = (length(arima1$residuals)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
jarque.bera.test(arima2$residuals)
```

```
Box.test(arima2$residuals, lag = (length(arima2$residuals)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
jarque.bera.test(arima3$residuals)
```

```
Box.test(arima3$residuals, lag = (length(arima3$residuals)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
jarque.bera.test(arima4$residuals)
```

```
Box.test(arima4$residuals, lag = (length(arima4$residuals)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
jarque.bera.test(arima5$residuals)
```

```
Box.test(arima5$residuals, lag = (length(arima5$residuals)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
jarque.bera.test(arima6$residuals)
```

```
Box.test(arima6$residuals, lag = (length(arima6$residuals)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
coefest(arima5)
```

```
#residuales
```

```
ggtsdiag(arima5)
```

```
residuales <- arima5$residuals
```

```
par(mfrow=c(3,1))
```

```
acf(residuales)
```

```
pacf(residuales)
```

```
qqnorm(residuales)
```

```
jarque.bera.test(residuales)
```

```
Box.test(residuales, lag = (length(residuales)/4), type = "Ljung-Box", fitdf = 2)
```

```
#predicción
```

```
par(mfrow=c(2,1))
```

```
Pronosticos=forecast(arima5,h=6,level=0.95)
```

```
#plot(Pronosticos)
```

```
autoplot(Pronosticos)
```

```
par(mfrow=c(2,1))
```

```
Pronosticos=forecast(arima5,h=12,level=0.95)
```

```
plot(Pronosticos)
```

```
tsplot(pertu.ts)
```

```
points(arima5$fitted)
```

```
lines(arima5$fitted,col='red')
```

```
ECM5<-sqrt(sum((arima5$fitted-pertu.ts)^2)/length(arima5$fitted-pertu.ts))
```

```
par(mfrow=c(2,1))
```

```
plot(decompose(pertu.ts))
```

```
plot(HoltWinters(pertu.ts,seasonal="additive"))
```

```
plot(forecast(HoltWinters(pertu.ts,seasonal="additive")))
```

14.2 Código Trastuzumab

```
trastu.ts<-ts(inmuno[,2],start=2012,end=c(2020,12),frequency=12)
```

```
#trastu.ts2<-ts(inmuno[,2],start=2015,frequency=12)
```

```
#EVALUACIÓN DE SUPUESTO DE ESTACIONARIEDAD
```

```
decomp = stl(trastu.ts, s.window="periodic")
```

```
deseasonal_trastu <- seasadj(decomp)
```

```
plot(decomp)
```

```
adf.test(trastu.ts, alternative = "stationary") #Prueba estacionariedad de Dickey Fuller
```

```
#Diferenciación y transformación
```

```
lam1<-BoxCox.lambda(trastu.ts,method="loglik")
```

```
lam1
```

```
par(mfrow=c(1,1))
```

```
BoxCox(trastu.ts)
```

```
ndiffs(trastu.ts)#diferenciacion regular
```

```
nsdiffs(trastu.ts) #diferenciacion estacional
```

```
trastudiff=diff(trastu.ts)
```

```
ndiffs(trastudiff)
```

```
adf.test(trastudiff, alternative = "stationary")
```

```
par(mfrow=c(2,2))
```

```
plot(trastudiff)
```

```
monthplot(trastudiff)
```

```
acf(ts(trastudiff,frequency=1) )
```

```
pacf(ts(trastudiff,frequency=1) )
```

```
#modelado
```

```
arima1<- Arima(trastu.ts,order=c(0,1,1),seasonal=list(order=c(0,0,2),period=12)) #mejor  
modelo
```

```
arima1$aic
```

```
arima2<- Arima(trastu.ts,order=c(1,1,0),seasonal=list(order=c(1,0,1),period=12))
```

```
arima2$aic
```

```
arima3<- Arima(trastu.ts,order=c(3,1,3),seasonal=list(order=c(0,0,2),period=12))
```

```
arima3$aic
```

```
arima4<- Arima(trastu.ts,order=c(1,1,3),seasonal=list(order=c(0,0,1),period=12))
```

```
arima4$aic
```

```
arima5<- Arima(trastu.ts,order=c(0,1,1),seasonal=list(order=c(0,0,1),period=12))
```

```
arima5$aic
```

```
arima6<- Arima(trastu.ts,order=c(0,1,1),seasonal=list(order=c(1,0,1),period=12))
```

```
arima6$aic
```

```
arima7<- Arima(trastu.ts,order=c(1,1,1),seasonal=list(order=c(1,0,2),period=12))
```

```
arima7$aic
```

```
arima8<- Arima(trastu.ts,order=c(1,1,0),seasonal=list(order=c(1,0,2),period=12))
```

```
arima8$aic
```

```
arima9<- Arima(trastu.ts,order=c(0,1,1),seasonal=list(order=c(1,0,2),period=12))
```