

PROPUESTA DE TESIS

**Modelos de dimensionamiento de lotes para el
abastecimiento de fármacos bajo escenarios de
demanda aleatoria**

Propuesta de tesis para ser presentado en el
XX Coloquio Doctoral de CLADEA

Índice

1	Discusión de la propuesta y revisión bibliográfica	2
2	Objetivos	6
2.1	Objetivo General	6
2.2	Objetivos Específicos	6
3	Hipótesis	7
4	Marco Teórico	8
4.1	Modelado de la demanda	8
4.2	Distribuciones de demanda intermitente	9
4.3	Modelos VARMA	10
4.4	Modelo de dimensionamiento de lotes	11
5	Metodología	14
6	Hallazgos previos	16
7	Discusión y conclusiones	18

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Cadena de suministro de fármacos en el sistema de FPs	4
--	---

Lista de Tablas

Tabla 4.1 - Definición original de los parámetros y variables de decisión de un modelo de dimensionamiento de lotes.	12
Tabla 4.2 - Definición de los parámetros y variables de decisión de un modelo de dimensionamiento de lotes adaptado al problema de gestión de inventarios farmacéuticos.	13
Tabla 6.3 - Resultados de la regresión lineal entre variables con correlaciones significativos del estudio de simulación.	17

Resumen

Hoy en día, la gestión de inventarios en las farmacias insertas en el sistema de salud público posee una administración poco eficiente del stock de productos manejados por estas instituciones. Una de las principales razones de esta deficiencia se debe a que estos servicios no utilizan modelos de inventario basados en criterios científicos acorde a la realidad de cada centro, sino que, por el contrario, administran sus pedidos basados simplemente en estadísticas de resumen sencillas como el promedio, medianas, etc., sin considerar otros criterios como dependencia temporal, demanda intermitente, entre otras problemáticas que pueden ser encontradas con un simple chequeo. Los modelos de dimensionamiento de lotes pretenden gestionar óptimamente un inventario mediante la consideración de costos unitarios, costos de setup, costos de mantenimiento y costos de escasez, minimizando así los costos totales del sistema de abastecimiento. Los últimos avances en términos de demanda aleatoria consideran la dependencia temporal de la demanda de fármacos para un producto. La consideración de un modelo multi producto permitiría agrupar órdenes logrando una disminución mayor de los costos totales, sin embargo, no se ha estudiado cómo la dependencia temporal afecta a la gestión de abastecimiento cuando se considera más de un producto al mismo tiempo. Tampoco se ha estudiado este tipo de modelos de dimensionamiento de lotes bajo productos de movimiento lento con distribuciones no gaussianas, y cómo éstas estructuras de demanda pueden impactar en las decisiones finales. La presente propuesta busca dar una solución a estos temas mediante su aplicación directa en el sistema de farmacias públicas de Chile.

Palabras clave— Problema de dimensionamiento de lotes, Optimización multiproducto, Demanda de movimiento lento, Modelos VARMA

1 Discusión de la propuesta y revisión bibliográfica

El sistema de salud chileno consta de una amplia red con múltiples niveles de atención y presencia en todo el territorio nacional; Castillo y Molina-Milman (2020). Uno de estos niveles es la atención primaria de salud (APS), cuyo gasto representa un 21,4 % del gasto público en salud, monto que probablemente no ha sido administrado de una manera eficiente en el último tiempo; Moraga-Cortés *et al.* (2021). En este sentido, la gestión de inventario de productos farmacéuticos en las farmacias públicas (FPs), pertenecientes a la APS y hospitales, corresponde a un área clave en la gestión de estos recursos. Es sabido que una mejora en su administración podría disminuir considerablemente los costos otorgando una atención segura y de calidad a los pacientes y liberando valiosos recursos para ser reutilizados en favor de un buen servicio; Silva-Aravena *et al.* (2020).

El suministro de fármacos de las FPs se realiza a través de su bodega central, la que a su vez es provista por proveedores externos. Esta bodega actúa como intermediario entre los proveedores y las FPs, mientras que estas últimas reciben la demanda desde los usuarios finales. La Figura 1.1 ilustra la cadena de suministro de fármacos para las FPs. La bodega central necesita almacenar, conservar y distribuir dichos medicamentos, planificando y entregando los productos mensualmente a todas las unidades de acuerdo a la demanda agregada de cada uno de ellos. Las FPs administran por su parte sus pedidos de acuerdo a una planificación mensual basada en criterios poco eficientes, generalmente promedios mensuales con leves correcciones permitidas dentro de un margen del 20 % superior e inferior a la base mensual calculada; ver Rojas *et al.* (2020). Por consiguiente, este tipo de administración de los stock de medicamentos es ineficiente ya que no considera las características del sistema, posibles restricciones, ni captura la aleatoriedad total de la demanda. En términos generales, podemos mencionar que la toma de decisiones sobre el abastecimiento de fármacos en las FPs no consideran modelos de inventarios, lo que incurre en un aumento de los gastos públicos necesarios para satisfacer a la demanda debido a un aumento excesivo en los costos de almacenamiento por pérdidas o manejo inadecuado, de escasez por desabastecimiento logístico y de ordenamiento por un exceso de órdenes realizadas; Zwaida *et al.* (2021).

Dado los altos costos relacionados con la gestión del inventario de fármacos en una FP, cualquier medida que se tome para controlar los gastos en esta área puede tener impactos sustanciales en la eficiencia general de la organización; ver Kelle *et al.* (2012). Solo para dimensionar, en Chile y EEUU la componente farmacéutica representa alrededor del 10 % de los gastos anuales de atención médica, lo que concuerda con las estimaciones clásicas que señalan que dicho gasto se encuentra entre el 10 % y el 18 %; Sugg *et al.* (2017); Kelle *et al.* (2012); Jarrett (1998). El uso de modelos de inventario es una potente herramienta que permite lograr un ahorro sustancial de los costos asociados a la gestión de los fármacos; Kogan y Tell (2009); Leung *et al.* (2016); Jing y Lan (2017); Singh y Verma (2018). Estos modelos permiten generar una planificación eficiente al considerar, por ejemplo:

- costos de ordenamiento: gastos asociados a emitir una nueva orden. Emitir demasiados pedidos aumentará este tipo de costos;
- costos unitarios: costo por unidad de producto. A mayor cantidad de productos, mayor costo unitario total;
- costos de almacenamiento: gastos asociados a mantener el producto en inventario. Un sobrestock de productos aumenta este tipo de gastos debido a una mayor probabilidad de deterioros por mal manejo, vencimientos, etc;
- costos de escasez: gastos asociados a cubrir un producto faltante. En caso de escasez de productos importantes, es necesario una entrega de emergencia que puede ser muy costosa peligrosa para el proceso de curación de un paciente; Kelle *et al.* (2012).

Se dice entonces que se tendrá una gestión eficiente cuando se minimicen los costos totales dada por la suma de los cuatro componentes descritos anteriormente; Tersine (1994). Según lo comenta Bhakoo *et al.* (2012) en su trabajo, es fundamental determinar cuándo y cuánto comprar considerando herramientas de gestión lograr una minimización en los costos anteriormente mencionados. Ante esta situación, diversos autores han trabajado en la gestión de inventarios farmacéuticos; ver por ejemplo Liu *et al.* (2017); Rossi *et al.* (2018); Krichanchai y MacCarthy (2017); Rojas *et al.* (2019). Saha y Ray (2018) por ejemplo realizan una categorización de los fármacos mejorando la gestión. Los trabajos de Mousazadeh *et al.* (2015) y Imran *et al.* (2018) plantean un modelo de optimización lineal biobjetivo minimizando costos y demanda insatisfecha. Kelle *et al.* (2012) plantean un sistema de pedidos y reórdenes automatizado para asignar óptimamente los stock de ciclo y de seguridad.

La mayoría de los modelos de gestión de inventarios asumen una demanda determinista. Sin embargo, Liu *et al.* (2017) especifica que los sistemas de salud en general son influenciados por una alta incertidumbre en la demanda. Los trabajos de Liu *et al.* (2017), Rossi *et al.* (2018), Sumrit (2020) proponen modelos basados en simulaciones y escenarios para capturar la aleatoriedad de la demanda, sin embargo, usualmente estos trabajos suponen comportamientos Gaussianos en la demanda, supuesto que en la práctica es generalmente violado; Rojas *et al.* (2020). Sin embargo, la demanda de medicamentos en algunos casos no sigue un comportamiento Gaussiano, pudiendo incluso presentar correlación temporal, distribuciones infladas en cero, correlación entre productos, entre otros; ver Rojas *et al.* (2019, 2020); Lütkepohl (2006). Asumir una distribución Gaussiana cuando la demanda no tiene este patrón puede llevar a resultados sesgados y no representativos. La consideración de distribuciones asimétricas como la distribución gamma, log-normal, Weibull, Birnbaum-Saunders, entre otras, modela de mejor manera los casos donde la demanda posee una asimetría positiva, permitiendo una representación mas fiel del sistema, mejorando la toma de decisiones en la gestión del inventario; para justificaciones más técnicas sobre el uso de distribuciones asimétricas, ver Leiva *et al.* (2010); Huerta *et al.* (2019); Rojas *et al.* (2020).

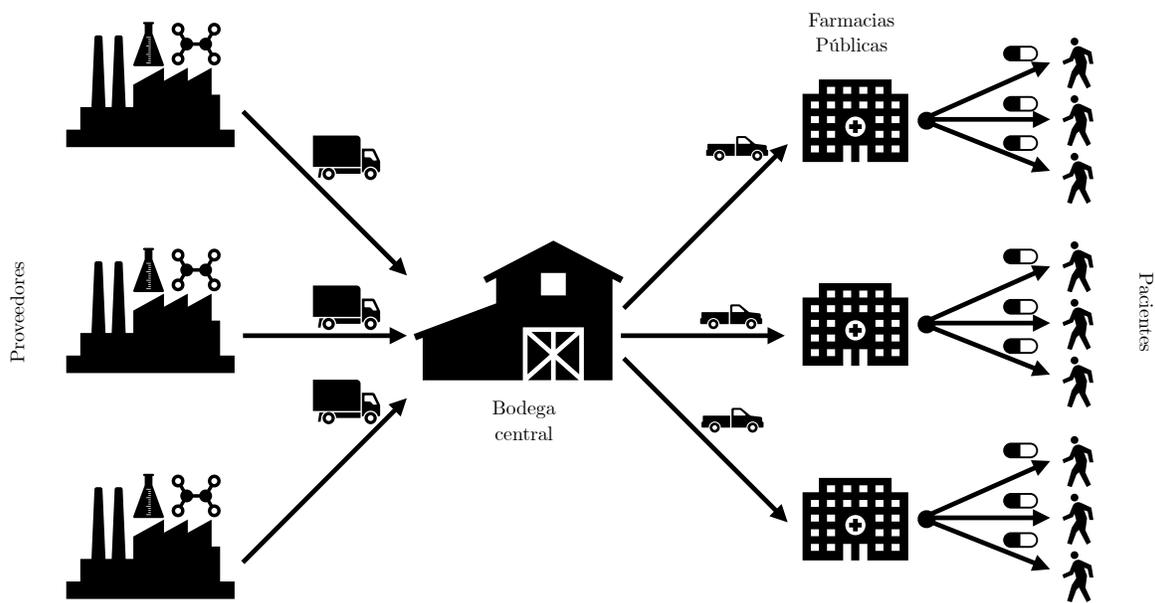


Figura 1.1 – Cadena de suministro de fármacos en el sistema de FPs

En particular, los modelos de dimensionamiento de lotes, que pueden datarse a partir del trabajo de Harris (1913), han llamado la atención últimamente para la gestión óptima de inventarios farmacéuticos, obteniendo un importante desarrollo bajo escenarios de demanda aleatoria e incluso correlación temporal; ver por ejemplo Wagner y Whitin (1958); Raa y Aghezzaf (2005); Rojas *et al.* (2019, 2020). El trabajo de Rojas *et al.* (2019), por ejemplo, plantea una estructura con dependencia temporal que asume un modelo estadístico para predecir la demanda que permite considerar distribuciones no normales a través del uso de regresión GAMLSS (generalized additive model for location, scale and shape), modelo estadístico que considera una vasta familia de distribuciones probabilísticas; Rigby y Stasinopoulos (2005). El modelado de la demanda es adaptado considerando un modelo temporal autorregresivo de medias móviles (ARMA) para capturar la dependencia temporal, y posteriormente tomado en cuenta sobre el modelo de dimensionamiento de lotes presentado en Raa y Aghezzaf (2005), logrando una disminución de costos al tener una estructura de demanda más fiel a la realidad; para uso de modelos ARMA en la predicción de la demanda de fármacos, ver Davodi y Raissi (2019); Sousa *et al.* (2019); González *et al.* (2021). La justificación del uso de dependencia temporal en el comportamiento de la demanda radica en que es lógico pensar que los fármacos asociados a control sintomático de la gripe, por ejemplo, tenga una mayor demanda en los meses de invierno que en verano. La no consideración de la estructura temporal podría llevar a estimaciones sesgadas. A modo de ejemplo, podríamos tener un sobre stock en los meses de verano en el caso de los fármacos asociados a la gripe. Por lo tanto, es importante considerar modelos de series temporales como los modelos ARMA para modelar

mejor el comportamiento de la demanda.

Adicionalmente, los productos farmacéuticos también pueden estar relacionados entre sí. Es de esperar que en ocasiones se dispensen medicamentos en conjunto, como paracetamol e ibuprofeno, por mencionar ejemplos típicos. En estos casos, la demanda presenta una correlación entre productos que de igual forma podría alterar la calidad de las estimaciones. En el caso de demanda con dependencia temporal y correlación entre productos, una versión multivariada de los modelos ARMA puede asumirse para la demanda conjunta. Dichos modelos son denominados VARMA y permiten precisamente modelar este tipo de situaciones; ver Lütkepohl (2006). Hasta donde se ha revisado, este tipo de modelos no ha sido considerado para la predicción de la demanda de fármacos, ni considerado en modelos de dimensionamiento de lotes multiproductos para capturar dependencia temporal e interdependencia entre ellos.

La planificación de las órdenes de compra sujeta restricciones de capacidad presupuestaria puede realizarse mediante programación estocástica sobre un modelo probabilístico de dimensionamiento de lotes; Raa y Aghezzaf (2005); Rojas *et al.* (2019). En esta formulación, es necesario simular escenarios futuros de demanda y, de acuerdo a estos escenarios, encontrar los valores para las variables de decisión que minimizan los costos totales. Dada la dependencia de la simulación de la demanda que posee este modelo, es importante capturar de la mejor forma posible el comportamiento aleatorio de la demanda. Por este motivo, los modelos estadísticos deben ser precisos para obtener simulaciones precisas logrando así optimizar la función objetivo considerando escenarios similares a la realidad. Sin embargo, el conjunto de productos administrados por una farmacia no es único. Ante esto, una versión multiproducto del modelo de dimensionamiento de lotes puede ser formulado, en cuyo caso, el modelo VARMA debe ser considerado para modelar la demanda conjunta. Lo anterior es debido a que una simulación conjunta asumida independiente no captura los movimientos correlacionados de stock. Adicionalmente, esperamos que la formulación multiproducto permita disminuir los costos al agrupar órdenes dentro de un mismo período lo que, si se modelase con productos independientes, podría dar como resultado emitir órdenes en períodos diferentes aumentando los costos de setup.

La presente propuesta sugiere considerar estos escenarios de demanda aleatoria en los modelos de dimensionamiento de lotes, con el fin de disminuir los costos de gestión del inventario farmacéutico en el sistema público, liberando recursos públicos al sistema. Si bien la propuesta tiene como motivación el sistema de suministro farmacéutico chileno, los resultados esperados pueden extrapolarse a otros sistemas de salud en otros países, o bien a otras industrias.

2 Objetivos

En esta sección se presenta el objetivo general y los objetivos específicos de esta propuesta.

2.1 Objetivo General

Evaluar el impacto en la gestión de abastecimiento de fármacos en farmacias públicas de Chile modelado mediante dimensionamiento de lotes bajo la consideración de estructuras complejas de demanda aleatoria.

2.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar el efecto de la asimetría y curtosis de la distribución de la demanda en la toma de decisiones relacionadas al inventario de fármacos en farmacias públicas.
2. Formular un modelo que permita gestionar el inventario de fármacos con demanda intermitente asumiendo una distribución asimétrica inflada en ceros sobre la demanda.
3. Desarrollar un modelo multiproducto de dimensionamiento de lote con dependencia temporal y dependencia entre fármacos.

3 Hipótesis

En esta sección se detallan las hipótesis de investigación para esta propuesta.

1. La consideración de distribuciones con asimetría y curtosis tiene un impacto sobre la toma de decisiones relacionadas con la gestión de inventarios farmacéuticos en farmacias públicas.
2. El supuesto de distribuciones de mezcla infladas en ceros sobre la demanda logra un mejor desempeño en la gestión de inventarios de fármacos en las farmacias públicas.
3. Considerar las estructuras de dependencia temporal y correlación entre productos en conjunto logra una mejor representación de la realidad en la gestión de inventarios farmacéuticos, lo que produce mejores resultados en comparación al modelado de cada producto por separado.

4 Marco Teórico

Esta candidatura busca el desarrollo de modelos de dimensionamiento de lotes para la gestión de inventarios farmacéuticos considerando estructuras aleatorias complejas en la demanda de fármacos en el sistema público chileno. Se propone el uso de modelos de dimensionamiento de lotes para un manejo de abastecimiento eficiente. A continuación, se detalla el background teórico que sustenta esta propuesta.

4.1 Modelado de la demanda

Dado que el supuesto de normalidad en la demanda es usualmente violado en la demanda de fármacos, se debe tener en consideración otro tipo de distribuciones que permitan modelar de la mejor manera posible la realidad del comportamiento de dicha demanda e incorporarlas dentro del modelo de dimensionamiento de lotes. Distribuciones asimétricas son habitualmente consideradas cuando la demanda no tiene una forma simétrica. Para modelar la demanda con este tipo de características, una distribución de probabilidades debe ser propuesta y ajustada por medio de un modelo estadístico. Entonces, un primer paso consistirá en evaluar el impacto que pueda tener los diferentes grados de asimetría y curtosis en la toma de decisiones que permita justificar el uso de distribuciones no normales en los modelos de dimensionamiento de lotes. Este estudio se realizará por medio de simulaciones Monte Carlo considerando diferentes grados de asimetría y curtosis, evaluando así su impacto sobre los costos totales.

Formalmente, si Y es una variable aleatoria no normal, entonces se puede asumir una distribución perteneciente a una familia más general de distribuciones de probabilidad para modelar la demanda. En particular, los modelos generalizados aditivos de locación, escala y forma (GAMLSS, del inglés generalized additive models for location, scale and shape) son una familia bastante general de distribuciones que contiene una basta cantidad de distribuciones candidatas. Sea $f_Y(y; \theta)$ la función de masa (en el caso de variables aleatorias discretas) o función de densidad (en el caso de variables continuas) de probabilidades de la demanda, donde $\theta = (\mu, \sigma, \nu, \tau)^\top = (\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4)^\top$ representa el vector de parámetros estadísticos que caracteriza a la distribución, siendo μ y σ los parámetros de posición y escala, respectivamente, mientras que ν y τ representan parámetros de forma. Si se tiene una muestra (Y_1, \dots, Y_n) y además se tienen k covariables $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_k$, con $\mathbf{x}_j = (x_{j1}, \dots, x_{jk})^\top$, entonces el modelo estadístico para modelar cada parámetro de la distribución seleccionada está dado por

$$g_m(\theta_m) = \mathbf{X}_m \boldsymbol{\beta}_m + \sum_{j \in J_m} h_{jm} \mathbf{x}_j, \quad (1)$$

con $m = 1, \dots, 4$, donde g_m representa una función de enlace doblemente diferenciable, J_m el conjunto de índices de las covariables \mathbf{X}_m que modelan al m -ésimo parámetro θ_m , $\boldsymbol{\beta}_m$ el respectivo vector de parámetros del modelo

estadístico, y h_{jm} una función aditiva semiparamétrica para la covariable x_j en el modelo del m -ésimo parámetro. Esta estructura de nos permite modelar cualquier parámetro de la distribución $f_Y(y)$. Usualmente, la formulación del modelo GAMLSS utiliza una parametrización donde el valor esperado es modelado directamente por el parámetro μ , lo que es de utilidad para la proyección directa de la media a ser utilizada en el modelo de optimización.

4.2 Distribuciones de demanda intermitente

Otra importante característica en el inventario farmacéutico, es la presencia de productos con movimiento lento. Esta demanda intermitente ocurre cuando no hay demanda en algún instante de tiempo. Bajo este escenario, la demanda no puede ser directamente caracterizada debido a al exceso de ceros. En estos casos, la demanda puede modelarse mediante distribuciones de mezcla a través de las formulaciones de distribuciones infladas en ceros. Para desarrollar esta propuesta, se utilizará una distribución asimétrica que se ajuste a la demanda de los datos, como por ejemplo, la distribución Birnbaum-Saunders inflada en ceros. A partir de la distribución asumida, se debe caracterizar la distribución obtenida en el período de lead-time definida como la distribución resultante de la suma de variables aleatorias infladas en ceros en un número k de períodos, habitualmente no definidas en casos no normales. Una vez bien caracterizada la distribución, se procederá a incorporarla dentro del modelo de optimización para minimizar los costos totales.

Matemáticamente, si Y es una variable aleatoria continua inflada en ceros, entonces su función de densidad mixta puede representarse por

$$f_Y(y; p, \theta) = \begin{cases} p, & \text{si } y = 0, \\ (1 - p)f'_Y(y; \theta) & \text{si } y \in R_Y - \{0\}, \end{cases} \quad (2)$$

donde la ocurrencia de ceros es modelado por una distribución Bernoulli donde p representa la proporción de ceros, y $f'_Y(y; \theta)$ representa la función de densidad de probabilidades que modela el comportamiento sin ceros de la distribución de la variable Y caracterizada por los parámetros estadísticos θ . Si asumimos que la variable aleatoria a modelar estadísticamente según 2 corresponde a la demanda de productos farmacéuticos en una unidad de tiempo determinada, entonces es necesario caracterizar la distribución de la demanda total durante el lead time. A modo de ejemplo, si el lead time tiene una duración de k períodos, entonces la distribución de la demanda en este período estará dada por $Y_{LT} = Y_1 + \dots + Y_k$, donde Y_i representa la demanda en el período i , con $i = 1, \dots, k$. A diferencia de la distribución normal, el modelo de probabilidad resultante de la suma de este tipo de variables aleatorias no es cerrada, es decir, la distribución resultante no es la misma que la distribución de la demanda de cada instante de tiempo. Se debe entonces determinar la distribución de esta suma de variables aleatorias. Para este propósito, si cada

Y_i es una variable aleatoria no negativa, entonces es posible recurrir a la transformada de Laplace de 2, definida como

$$\mathcal{L}\{f_Y(s; p, \boldsymbol{\theta})\} = F(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} f_Y(t; p, \boldsymbol{\theta}) dt. \quad (3)$$

Desde el punto de vista estadístico, esta función tiene unas interesantes propiedades que pueden ser de utilidad. La primera de ellas detalla que, para una variable aleatoria no negativa Y , se tiene

$$\left. \frac{d^n F(s)}{d s^n} \right|_{s=0} = (-1)^n \mathbb{E}(Y^n),$$

donde \mathbb{E} denota el operador valor esperado. En palabras simples, a partir de la n -ésima derivada de (3) evaluada en $s = 0$ es posible obtener el n -ésimo momento de Y . Ésto es de utilidad ya que a partir de estos momentos se puede determinar la media, varianza, etc de la variable aleatoria Y . La segunda propiedad interesante de tener en cuenta es la propiedad de convolución que nos permite representar la suma de variables aleatorias. Así, si Y_1 y Y_2 son variables aleatorias no negativas, y $Y = Y_1 + Y_2$, entonces la distribución de Y dada por la convolución de Y_1 y Y_2 puede obtenerse por

$$f_Y(y) = \int_0^y f_{Y_1}(a) f_{Y_2}(y-a) da = \int_0^y f_{Y_2}(a) f_{Y_1}(y-a) da. \quad (4)$$

Así, la transformada de Laplace de (4) está dada por

$$\mathcal{L}\{f_Y(y)\} = F(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} f_Y(y) dt = \mathcal{L}\{f_{Y_1}(y_1)\} \mathcal{L}\{f_{Y_2}(y_2)\}. \quad (5)$$

De este modo, la distribución de la suma Y puede obtenerse aplicando la función de Laplace inversa a (5), lo que es de utilidad para caracterizar la distribución de la demanda durante el lead time.

4.3 Modelos VARMA

Debido a que diversos fármacos poseen tanto dependencia temporal como interdependencia entre los productos, se considerará y ajustará un modelo de series temporales multivariado que permita modelar ambos fenómenos al mismo tiempo. Una propuesta inicial es la consideración de un modelo vectorial autorregresivo de medias móviles (VARMA). Debido a la naturaleza multivariada de este modelo estadístico, se procederá a formular una versión multiproducto del modelo de dimensionamiento de lotes que permita tomar decisiones considerando un conjunto de fármacos. Se espera que considerar una estructura de demanda temporal intercorrelacionada de la demanda del inventario farmacéuticos logre representar de mejor manera el comportamiento de la demanda obteniendo estimaciones más acordes a la realidad, disminuyendo la variabilidad en las proyecciones futuras disminuyendo los costos totales, además de obtener un ahorro adicional emitiendo en una misma orden un pedido de múltiples productos en un mismo período, en lugar de múltiples pedidos en períodos diferentes.

Si $\mathbf{Y}_t = (Y_{t1}, \dots, Y_{tr})^\top$ es un proceso estacionario compuesto por r variables aleatorias Y_{tj} indexadas en el tiempo, sigue un proceso VARMA(p, q) si

$$\mathbf{Y}_t = \boldsymbol{\mu} + \boldsymbol{\Phi}_1 \mathbf{Y}_{t-1} + \dots + \boldsymbol{\Phi}_p \mathbf{Y}_{t-p} + \mathbf{A}_t - \boldsymbol{\Theta}_1 \mathbf{A}_{t-1} - \dots - \boldsymbol{\Theta}_q \mathbf{A}_{t-q}, \quad t = 0, 1, \dots, \quad (6)$$

donde $\mathbf{A}_t \sim \text{IID}(\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma})$ mientras que $\boldsymbol{\mu}$, $\boldsymbol{\Phi}_i$ y $\boldsymbol{\Theta}_j$ representa las matrices de parámetros estadísticos de medias, autorregresivos y de medias móviles multivariante, respectivamente, con $i = 1, \dots, p$ y $j = 1, \dots, q$, tales que ajustan la demanda de múltiples productos y cumplen la condición estacionaria, es decir, que todas las raíces de la ecuación

$$|\mathbf{I} - \boldsymbol{\Phi}_1 x - \boldsymbol{\Phi}_2 x^2 - \dots - \boldsymbol{\Phi}_p x^p| = 0$$

están fuera del círculo unitario, con \mathbf{I} denotando la matriz identidad de dimensión acorde. Además, el modelo VARMA(p, q) es invertible si las raíces de la ecuación

$$|\mathbf{I} - \boldsymbol{\Theta}_1 x - \boldsymbol{\Theta}_2 x^2 - \dots - \boldsymbol{\Theta}_q x^q| = 0$$

están también fuera del círculo unitario. De este modo, el modelo descrito en (6) permite no solo describir la evolución temporal de la demanda de cada producto por separado, sino que también describe las posibles relaciones entre ellos a través de la matriz de covarianzas $\boldsymbol{\Sigma}$. Este modelo es útil para ser incorporado en una versión multiproducto del modelo de optimización de dimensionamiento de lotes.

4.4 Modelo de dimensionamiento de lotes

Para tener en cuenta la aleatoriedad de la demanda, el modelo de dimensionamiento de lotes es formulado mediante un modelo de programación estocástica siguiendo un enfoque de dos etapas según la formulación presentada en los trabajos de Raa y Aghezzaf (2005) y Rojas *et al.* (2019). Según Raa y Aghezzaf (2005), las decisiones sobre el tamaño de los lotes están influenciadas por numerosos factores, como el patrón de demanda, los recursos de producción, los costos y tiempos de preparación y los costos de mantenimiento de inventario. Por lo tanto, las decisiones sobre el tamaño de lote afectan los niveles de inventario, requisitos de disponibilidad, y el servicio de entrega a los clientes. La formulación clásica de un modelo de dimensionamiento de lotes incluye un horizonte de planificación de T períodos bajo la idea de satisfacer la demanda al mínimo costo posible, manteniendo los niveles de inventario y escasez al mínimo posible. La función objetivo considera los costos de set-up para cada vez que se genera una producción, los costos de producción, y los costos de mantenimiento y escasez. La aleatoriedad de la demanda es incorporada introduciendo diferentes escenarios de ésta, cada una con una probabilidad de ocurrencia π_t^ω , dentro de un universo Ω de posibles escenarios. La formulación original de los parámetros y variables de

Parámetros	Variable de decisión
T : Número de períodos en el horizonte de planificación	Z_t : Variable binaria que señala si producir o no en el período t .
d_t^ω : demanda a satisfacer en el período t bajo el escenario ω .	Q_t : Cantidad a producir en el período t .
C_t : Capacidad de producción en el período t .	I_t^ω : Nivel de stock al final del período t bajo el escenario ω .
p_t : Costo por unidad en el período t .	B_t^ω : Nivel de inventarios pendientes al final del período t bajo el escenario ω .
f_t : Costo de set-up en el período t .	
h_t : Costo de mantenimiento en el período t .	
b_t : Costos de inventario pendiente al final del período t .	
I_0 : Inventario inicial	
π_t^ω : probabilidad de ocurrencia del escenario ω en el tiempo t	

Tabla 4.1 – Definición original de los parámetros y variables de decisión de un modelo de dimensionamiento de lotes.

decisión se detallan en la Tabla 4.1. Sin embargo, estas definiciones están basadas en un plan de producción, y no en un procedimiento de compra como ocurre en el manejo de inventario de las farmacias públicas. Sin embargo, la definición de estos parámetros y variables de decisión puede ser fácilmente adaptada al considerar el emitir una orden como una decisión de producción, y tomando en cuenta un determinado presupuesto como la restricción de capacidad. Así, las definiciones adaptadas al problema farmacéutico se presenta en la Tabla 4.2. El modelo de optimización se define entonces como

Parámetros	Variable de decisión
T : Número de períodos en el horizonte de planificación	Z_t : Variable binaria que señala si emitir o no una orden de compra en el tiempo t .
d_t^ω : demanda a satisfacer en el período t bajo el escenario ω .	Q_t : Cantidad a pedir en el período t .
C_t : Presupuesto en el período t .	I_t^ω : Nivel de stock al final del período t bajo el escenario ω .
p_t : Costo de adquisición unitario en el período t .	S_t^ω : Nivel de escasez al final del período t bajo el escenario ω .
o_t : Costo de emitir una orden de compra en el período t .	
h_t : Costo de mantenimiento en el período t .	
s_t : Costos de escasez al final del período t .	
I_0 : Inventario inicial	
π_t^ω : probabilidad de ocurrencia del escenario ω en el tiempo t	

Tabla 4.2 – Definición de los parámetros y variables de decisión de un modelo de dimensionamiento de lotes adaptado al problema de gestión de inventarios farmacéuticos.

$$\min \mathbb{E}(\text{TC}) = \min \sum_{\omega \in \Omega} \sum_{t=1}^T \pi_t^\omega (o_t Z_t + p_t Q_t + h_t I_t^\omega + s_t S_t^\omega) \quad (7)$$

sujeto a:

$$Q_t + (I_{t-1}^\omega - S_{t-1}^\omega) - (I_t^\omega - S_t^\omega) = d_t^\omega \quad \forall t \in 1, \dots, T, \quad \forall \omega \in \Omega, \quad d_t^\omega \geq 0 \quad (8)$$

$$Q_t \leq C_t Z_t \quad \forall t \in 1, \dots, T \quad (9)$$

$$Q_t \geq 0, \quad I_t^\omega \geq 0, \quad S_t^\omega \geq 0, \quad Z_t \in \{0, 1\}, \quad \forall t \in 1, \dots, T \quad (10)$$

La ecuación (7) representa la función objetivo a minimizar, con $\pi_t^\omega \in [0, 1]$, mientras que (8) es una restricción de equilibrio de la demanda, (9) establece que la cantidad a pedir no puede exceder el presupuesto, y (10) señala las restricciones de dominio.

5 Metodología

La metodología de trabajo considera el estudio de diferentes escenarios aleatorios y su respectiva aplicación con datos reales para validar las hipótesis presentadas en la Sección 3. Dado que se desea medir el impacto en los costos totales de la gestión de suministros farmacéuticos bajo diferentes grados de asimetría y curtosis, tasa de inflación en ceros y dependencia tanto temporal como entre productos asumida en la demanda, se realizarán estudios de simulaciones que permita evaluar este impacto. En un primer trabajo, se estudiará la asimetría y curtosis de la demanda bajo un modelo de dimensionamiento de lotes estocástico presentado en las Ecuaciones (7)-(10), generando datos de demanda aleatoria que se ajusten al modelo dado en la Ecuación (1) presentada en el marco teórico. Para evitar cualquier sesgo en los resultados, los escenarios del modelo de optimización deben ser diferentes entre sí. Por este motivo, los parámetros del modelo de dimensionamiento de lotes serán simulados a partir de distribuciones uniformes siguiendo las recomendaciones dadas en la literatura; ver por ejemplo el trabajo de Wanke (2014) y Rojas *et al.* (2019). Estas simulaciones se realizarán en el software `R-project` disponible en <https://www.r-project.org/> y tendrán en cuenta 10.000 diferentes escenarios. Con los resultados obtenidos, se comparará el impacto de los diferentes grados de asimetría y curtosis sobre los diferentes tipos de costos del modelo de dimensionamiento de lotes buscando relaciones estadísticamente significativas mediante un análisis de correlaciones. El trabajo finalizará con una aplicación con datos reales de demanda de un producto farmacéutico dispensado en una farmacia pública chilena.

Para analizar la segunda hipótesis de investigación, se analizará cómo impacta diferentes grados de inflación en ceros representados por el parámetro p de acuerdo a la ecuación (2). De esta manera, para una misma distribución de probabilidad $f_Y(y)$, se considerarán valores bajos, medios y altos de p . 10.000 escenarios de simulación serán generados, evaluando los costos del modelo de dimensionamiento de lotes dado en (7)-(10) al considerar y no considerar la estructura de inflación en ceros para la demanda, bajo diferentes parámetros del modelo de optimización. Dado que la aleatoriedad de los parámetros de optimización si tienen un efecto en los costos, pero no interesa su análisis en cuestión, un diseño en bloques será tomado en cuenta para evaluar el impacto del niveles de inflación en ceros, considerando los distintos niveles de p como los tratamientos de este diseño, y la aleatoriedad de los parámetros del modelo de optimización como los respectivos bloques. Una aplicación sobre datos reales finalizará este trabajo y comparará el impacto en los costos al considerar y no considerar la inflación en cero en la demanda.

Respecto a la tercera hipótesis, se realizará una formulación multiproducto del modelo de dimensionamiento de lotes presentado en (7)-(10). Se simularán datos con dependencia temporal y correlación entre productos a partir de un modelo VARMA dado con detalles en la Sección 4.3. 10.000 diferentes escenarios serán simulados para evaluar el impacto real sobre los costos totales del sistema al comparar: el supuesto de dependencia temporal y correlación entre

productos en un modelo de dimensionamiento de lotes multiproducto; solo el supuesto de dependencia temporal dentro de cada producto, asumiendo independencia entre cada uno de los ítems; el supuesto de independencia entre productos y independencia temporal. Se estudiará cómo la consideración conjunta de estas estructuras de dependencia logra disminuir los costos totales del sistema al ser una representación más fiel de la realidad de la demanda. La comparación se llevará a cabo mediante un análisis de varianza que permita detectar si existen o no diferencias significativas en los costos totales obtenidos bajo cada supuesto para los mismos conjuntos de datos.

6 Hallazgos previos

Para estudiar el efecto de la asimetría y curtosis que pueda tener la demanda cuando ésta es asumida como una variable aleatoria, se realizó un estudio basado en simulaciones en donde se asumía una distribución Weibull tipo III para la demanda. Esta es una distribución de probabilidad con características diferentes a la distribución normal. Posteriormente, se evaluó el impacto de en los costos totales. Para ésto, se modeló la demanda usando la formulación del modelo estadístico GAMLSS descrito en la sección de metodología. El estudio es pionero en el sentido de que, hasta donde sabemos, no se había analizado el impacto de estas características en los costos totales en los modelos de dimensionamiento de lotes. Posteriormente, se implementó en modelo de dimensionamiento descrito en la sección de metodología. Para su implementación, se consideró el método L-shaped que añade cortes de optimalidad y factibilidad permitiendo reducir los tiempos de cómputo. El estudio consistió en la simulación de 10.000 escenarios diferentes considerando diferentes valores para los parámetros del modelo de dimensionamiento de lotes, diferentes parámetros estadísticos que permitía obtener distintos grados de asimetría y curtosis. En el análisis de resultados de estudiaron las relación existente entre las variables de decisión del modelo de optimización y los momentos considerados de la distribución Weibull tipo III. La relación se estudió por medio de regresiones. Los resultados de importancia se muestran en la Tabla 6.3. Se apreció que una mayor asimetría implica mayores niveles de niveles de stock y de escasez. En el estudio, por medio de un análisis de cluster, se logró observar que cuando la distribución de la demanda tiene un coeficiente de asimetría y mas bajo, ocurre mayor escasez y los stock en inventario aumentan. En otro caso, el grupo que presentaba un mayor valor en sus coeficientes de asimetría y curtosis tenían una menor escasez y menor stock de inventario. Lo anterior justifica la consideración de estos aspectos en escenarios de demanda incierta, y al mismo tiempo justifica el uso de distribuciones asimétricas y con curtosis diferente a la normal. El resto del trabajo se encuentra en desarrollo y se esperan avances en los próximos meses de trabajo.

Variable de respuesta	Variable explicativa	Intercepto	Pendiente	R^2
<i>I</i>	Curtosis	427.35	-51.29	0.10
<i>I</i>	Media	-6,338,260.00	0.03	0.31
<i>I</i>	Asimetría	527.79	355.66	0.19
<i>S</i>	Curtosis	432.58	-51.65	0.09
<i>S</i>	Media	-13,702.13	0.03	0.30
<i>S</i>	Asimetría	547.00	372.33	0.18

Tabla 6.3 – Resultados de la regresión lineal entre variables con correlaciones significativos del estudio de simulación.

7 Discusión y conclusiones

Los trabajos realizados a la fecha han demostrado que la consideración de estructuras de demanda aleatoria fuera de la distribución normal con independencia permite reducir los costos totales. Lo anterior se debe principalmente a una disminución en el sesgo de las predicciones de la demanda de productos farmacéuticos. La investigación inicial demostró que la consideración de demandas con cierto grado de asimetría y curtosis diferente a la normal implicaba decisiones diferentes en términos de los niveles de stock y de escasez necesarios. Esto implica que considerar otro tipo de distribuciones tendrá un efecto directo sobre los costos del sistema. Así, modelar correctamente la demanda permitirá además tener un menos número de eventos de inventarios faltantes. Este resultado justifica el pronosticar la demanda con una distribución de probabilidad correcta. Por otra parte, el estudio de Rojas *et al.* (2019) ha demostrado que la consideración de dependencia temporal también ayuda a modelar la demanda de mejor manera, permitiendo también una reducción de costos totales en la práctica. De esta forma, se espera que los resultados de un modelo de optimización multiproducto con dependencia temporal y correlación entre productos logre gestionar de manera más eficiente el inventario de fármacos en el sector público, permitiendo liberar recursos valiosos del sistema de salud. Los próximos trabajos irán en dirección a esta prueba y se espera tener un resultado satisfactorio en los próximos meses.

Los resultados obtenidos luego del desarrollo de esta propuesta, buscan que los tomadores de decisiones consideren la necesidad de tomar en cuenta las diferentes estructuras aleatorias de la demanda al momento de planificar la cadena de suministros farmacéuticos, buscando una mayor precisión y representación de la realidad de ésta a través de los modelos estadísticos adecuados que disminuyan cualquier fuente de sesgo. Con estos resultados, los sistemas de suministro de fármacos podrán ser aplicados mediante un proceso que se ajuste de manera automática a la demanda de diversos productos, tomando decisiones óptimas sobre qué períodos y qué cantidad de productos solicitar. Los resultados teóricos buscan ampliar el conocimiento mediante el desarrollo de modelos estadísticos más allá de la típica distribución Gaussiana, modelo estadístico que es habitualmente violado en la práctica.

Referencias

- Bhakoo, V., Singh, P., y Sohal, A. (2012). Collaborative management of inventory in australian hospital supply chains: practices and issues. *Supply Chain Management: An International Journal*.
- Castillo, C. A. y Molina-Milman, H. (2020). El sistema de salud chileno: análisis y perspectivas en el marco del estallido social de octubre de 2019 (dossier). *Revista Estado y Políticas Públicas*, 8(14):53–67.
- Davodi, N. y Raissi, S. (2019). Forecasting model for annual drug demand in iran. *Journal of Health Administration*, 22(3):89–104.
- González, R. R., González, J. L. L., y Sánchez, Y. Á. (2021). Forecast of the demand for medications by a pharmaceutical organization using the arima model. *Universidad y Sociedad*, 13(1):119–130.
- Harris, F. W. (1913). How many parts to make at once. *Operations research*, 38(6):947–950.
- Huerta, M., Leiva, V., Liu, S., Rodríguez, M., y Villegas, D. (2019). On a partial least squares regression model for asymmetric data with a chemical application in mining. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 190:55–68.
- Imran, M., Kang, C., y Ramzan, M. B. (2018). Medicine supply chain model for an integrated healthcare system with uncertain product complaints. *Journal of manufacturing systems*, 46:13–28.
- Jarrett, P. G. (1998). Logistics in the health care industry. *International Journal of Physical Distribution & Logistics Management*.
- Jing, F. y Lan, Z. (2017). Forecast horizon of multi-item dynamic lot size model with perishable inventory. *Plos one*, 12(11):e0187725.
- Kelle, P., Woosley, J., y Schneider, H. (2012). Pharmaceutical supply chain specifics and inventory solutions for a hospital case. *Operations Research for Health Care*, 1(2-3):54–63.
- Kogan, K. y Tell, H. (2009). Production smoothing by balancing capacity utilization and advance orders. *IIE Transactions*, 41(3):223–231.
- Krichanchai, S. y MacCarthy, B. L. (2017). The adoption of vendor managed inventory for hospital pharmaceutical supply. *The International Journal of Logistics Management*.

- Leiva, V., Vilca, F., Balakrishnan, N., y Sanhueza, A. (2010). A skewed sinh-normal distribution and its properties and application to air pollution. *Communications in Statistics—Theory and Methods*, 39(3):426–443.
- Leung, N.-H. Z., Chen, A., Yadav, P., y Gallien, J. (2016). The impact of inventory management on stock-outs of essential drugs in sub-saharan africa: secondary analysis of a field experiment in zambia. *PloS one*, 11(5):e0156026.
- Liu, M., Zhang, Z., y Zhang, D. (2017). Logistics planning for hospital pharmacy trusteeship under a hybrid of uncertainties. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 101:201–215.
- Lütkepohl, H. (2006). Forecasting with varma models. *Handbook of economic forecasting*, 1:287–325.
- Moraga-Cortés, F., Bahia, T. C., y Prada, C. A. (2021). Gasto en atención primaria en salud en dos gobiernos del chile posdictatorial. *Cadernos de Saúde Pública*, 37.
- Mousazadeh, M., Torabi, S. A., y Zahiri, B. (2015). A robust possibilistic programming approach for pharmaceutical supply chain network design. *Computers & Chemical Engineering*, 82:115–128.
- Raa, B. y Aghezzaf, E. H. (2005). A robust dynamic planning strategy for lot-sizing problems with stochastic demands. *Journal of Intelligent Manufacturing*, 16(2):207–213.
- Rigby, R. A. y Stasinopoulos, D. M. (2005). Generalized additive models for location, scale and shape. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 54(3):507–554.
- Rojas, F., Leiva, V., Wanke, P., Lillo, C., y Pascual, J. (2019). Modeling lot-size with time-dependent demand based on stochastic programming and case study of drug supply in chile. *PloS one*, 14(3):e0212768.
- Rojas, F., Wanke, P., Coluccio, G., Vega-Vargas, J., y Huerta-Canepa, G. F. (2020). Managing slow-moving item: a zero-inflated truncated normal approach for modeling demand. *PeerJ Computer Science*, 6:e298.
- Rossi, R., Cappanera, P., Nonato, M., y Visintin, F. (2018). Cooperative policies for drug replenishment at intensive care units. En *New Trends in Emerging Complex Real Life Problems*, pp. 433–441. Springer.
- Saha, E. y Ray, P. K. (2018). Inventory management and analysis of pharmaceuticals in a healthcare system. En *Healthcare Systems Management: Methodologies and Applications*, pp. 71–95. Springer.
- Silva-Aravena, F., Ceballos-Fuentealba, I., y Álvarez-Miranda, E. (2020). Inventory management at a chilean hospital pharmacy: Case study of a dynamic decision-aid tool. *Mathematics*, 8(11):1962.

- Singh, D. y Verma, A. (2018). Inventory management in supply chain. *Materials Today: Proceedings*, 5(2):3867–3872.
- Sousa, R. M., Hannachi, S., y Ramos, G. N. (2019). Statistical and deep learning models for forecasting drug distribution in the brazilian public health system. En *2019 8th Brazilian Conference on Intelligent Systems (BRACIS)*, pp. 723–728. IEEE.
- Sugg, D., Castillo, C., Ahumada, B., y Lagos, M. P. (2017). *Analisis del Gasto y Mecanismos de Compra de Medicamentos del Sistema Nacional de Servicios de Salud*. Reporte Técnico, Dirección de Presupuesto, Ministerio de Hacienda, Gobierno de Chile.
- Sumrit, D. (2020). Supplier selection for vendor-managed inventory in healthcare using fuzzy multi-criteria decision-making approach. *Decision Science Letters*, 9(2):233–256.
- Tersine, R. J. (1994). *Principles of inventory and materials management*. Prentice hall.
- Wagner, H. M. y Whitin, T. M. (1958). Dynamic version of the economic lot size model. *Management science*, 5(1):89–96.
- Wanke, P. (2014). Consolidation effects: Assessing the impact of tail dependence on inventory pooling using copulas. *International Journal of Inventory Research*, pp. 174–188.
- Zwaida, T. A., Elaroudi, K., y Beauregard, Y. (2021). The challenges of drug shortages in the canadian hospital pharmacy supply chain—a systematic literature review. *Journal of Public Health*, pp. 1–12.