



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE INSULINAS ANÁLOGAS A TRAVÉS  
DE SERIES INTERRUMPIDAS DE TIEMPO DURANTE LOS AÑOS 2012-  
2017 EN COLOMBIA**

Juan Sebastián Castañeda Gerena

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia  
2020

# **EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE INSULINAS ANÁLOGAS A TRAVÉS DE SERIES INTERRUMPIDAS DE TIEMPO DURANTE LOS AÑOS 2012-2017 EN COLOMBIA**

Juan Sebastián Castañeda Gerena

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

Director (a):  
Jorge Augusto Díaz Rojas

Línea de Investigación:  
Farmacoeconomía  
Grupo de Investigación:  
Farmacoeconomía

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia  
Bogotá, Colombia  
2020

*Dedicado a todos los pacientes diabéticos en  
nuestro país, que este esfuerzo permita ser un  
punto de partida para llevarlos a una mejor calidad  
de vida*

## **Agradecimientos**

Gracias a todas las personas que colaboraron conmigo en este trabajo, al profesor Jorge Díaz y a Jorge Medina por su guía en todo el desarrollo, a mi novia Mavel por ayudarme y apoyarme en cada momento, a mi familia por estar conmigo todos estos años y a mis amigos quienes se tomaron la molestia de leer cada cosa que hacía y ayudaron a hacer esto mucho mejor.

Pero por sobre todo agradezco a todos y cada uno de los pacientes diabéticos de Colombia, a quienes espero poder retribuir con mi trabajo.

## Resumen

El presente trabajo busca evaluar el impacto de las regulaciones de precios de medicamentos y la inclusión de medicamentos en el PBS en el consumo de cinco de las insulinas análogas disponibles en el mercado en una EPS colombiana, de igual manera busca evaluar dicho impacto en la proporción de pacientes que pudieron acceder a estos medicamentos a desde la primera regulación de precios de insulinas en el año 2012 hasta el año 2017. Para este trabajo se usaron los datos del asegurador desde los años 2011 hasta 2017 y se empleó la metodología de series de tiempo interrumpidas, la cual permite evaluar los cambios en nivel y tendencia en las variables de estudio antes y después de cada intervención. Los resultados mostraron que para la mayoría de los casos las regulaciones de precios de medicamentos de los años 2012 en conjunto con la inclusión al PBS y la regulación de precios del año 2013 fueron significativas, evidenciando que estas políticas mejoraron el acceso a las insulinas modificando la tendencia de comportamiento positivamente, dicho cambio fue evidente para las variables relacionadas con pacientes y consumo las cuales se mantendrían estables posterior al incremento que tuvieron en 2012; por otra parte el costo de las diferentes insulinas tendría comportamientos diferentes hasta el año 2014 a partir del cual se evidenciaría una tendencia estable. Estos resultados nos permiten ver que las regulaciones de precio y la inclusión en el PBS pueden impactar positivamente en el acceso a este tipo de medicamentos.

**Palabras clave:** Regulación de precios, PBS, Insulina, Intervención, Insulina Degludec, Costo, Unidades Internacionales

## Abstract

This work wants to evaluate the impact of drug price regulations and the inclusion of drugs in the HBP on the consumption of five analogous insulin available in the colombian market using data from a Health Assegurator. In the same way it seeks to assess this impact on the rate of patients who were able to have access to these insulins since the first insulins price regulation in 2012 to 2017. For this work, the insurer's data from 2011 to 2017 were used and the Interrupted time series methodology was employed, which allowed evaluate changes in level and trend in the study variables before and after each intervention. The results showed that for the majority of cases the drug price regulations of 2012 together with the inclusion in the HBP and the price regulation of 2013 were significant, showing that these policies improved access to insulins by modifying the behavioral trend positively, such change was evident for the related variables with patients and consumption which would remain stable after the increase they had in 2012; on the other hand, the cost of the different insulins would have different behaviors until 2014, after which a stable trend would be evident. These results allow us to see that price regulation and the inclusion in the HBP can positively impact access to this type of drugs.

**Keywords:** price regulations, HBP, Insulin, Intervention, Degludec Insulin, Cost, International Unit

# Contenido

<b>RESUMEN</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>X</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>LISTA DE ANEXOS</b> .....	<b>XII</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Diabetes</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo I (DMI) .....	1
1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo II (DMII) .....	2
<b>1.2 Acción Insulínica</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Análogos de insulina</b> .....	<b>3</b>
1.3.1 Insulina Glargina .....	4
1.3.2 Insulina Detemir .....	4
1.3.3 Insulina Lispro .....	4
1.3.4 Insulina Aspartato.....	4
1.3.5 Insulina Glulisina .....	5
<b>2. MARCO CONCEPTUAL</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Control de precios de medicamentos</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2 Series Temporales interrumpidas</b> .....	<b>7</b>
2.2.1 Análisis gráfico .....	8
2.2.2 Análisis estadístico.....	9
2.2.3 Prueba de Durbin-Watson.....	9
2.2.4 Prueba de Jarque-Bera .....	10
2.2.5 Prueba de Ljung-Box.....	11
2.2.6 Pruebas CUSUM y CUSUMQ .....	11
2.2.7 Modelo ARIMA .....	13
<b>2.3 Estado del arte</b> .....	<b>14</b>
<b>3.OBJETIVOS Y METODOLOGÍA</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1 Objetivo General</b> .....	<b>16</b>
3.1.1 Objetivos específicos .....	16
<b>3.2 Metodología</b> .....	<b>16</b>
3.2.2 Consideraciones éticas, ambientales y legales .....	19

<b>4.RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
4.1 Insulina glulisina .....	20
4.2 Insulina Lispro .....	23
4.3 Insulina Aspartato .....	26
4.4 Insulina Detemir .....	28
4.5 Insulina Glargina .....	31
<b>5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
5.1 Caso Insulina Detemir.....	37
5.2 Análisis de precios por unidad internacional .....	38
5.3 Contraste con la literatura.....	39
5.4 El acceso a las insulinas .....	41
5.5 Limitaciones.....	42
5.6 La Importancia de las regulaciones de precios de medicamentos.....	42
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>44</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>48</b>



## Lista de figuras

Figura 1. Establecimiento de los límites de aceptación en CUSUM (43) .....	12
Figura 2 Establecimiento de los límites de aceptación en CUSUMQ (43). .....	13
Figura 3. Conducta de las UI de Insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017. ....	21
Figura 4. Comportamiento del costo de la insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017. ....	21
Figura 5. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017. ....	21
Figura 6.. Conducta de las UI de Insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017. ....	24
Figura 7. Comportamiento del costo de la insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017. ....	24
Figura 8. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017. ....	25
Figura 9. Conducta de las UI de Insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017. ....	26
Figura 10. Comportamiento del costo de la insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017. ....	27
Figura 11. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017. ....	27
Figura 12. Conducta de las UI de Insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017. ....	29
Figura 13. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017. ....	29
Figura 14. Comportamiento del costo de la insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017. ....	30
Figura 15. Conducta de las UI de Insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017. ....	32
Figura 16. Comportamiento del costo de la insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017. ....	32
Figura 17. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017. ....	33

## Lista de tablas

Tabla 1. Población de pacientes con insulinas por año en Cada sucursal de la EPS.....	17
Tabla 2. Tabla de Variables de datos de asegurador .....	18
Tabla 3. Impacto de las regulaciones de precios e inclusión al PBS de insulina glulisina .....	22
Tabla 4. Impacto de las regulaciones de precios e inclusión al PBS de insulina lispro.....	25
Tabla 5. Impacto de las regulaciones de precios e inclusión al PBS de insulina aspartato .....	28
Tabla 6. Impacto de las regulaciones de precios, entrada al mercado de insulina degludec e inclusión al PBS de insulina Detemir .....	31
Tabla 7. Impacto de las regulaciones de precios, entrada al mercado de insulina degludec e inclusión al PBS de insulina Glargina .....	33

## Lista de símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
DMI	Diabetes Mellitus Tipo I
DMII	Diabetes Mellitus Tipo II
<i>NADPH</i>	Racimos de fruta fresca
ATP	Adenosine TriPhosphate - Adenosín Tri Fosfato
GLUT	Glucotransportador
EPS	Entidad Promotora de Salud
IPS	Institución Prestadora de Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
PBS	Plan de Beneficios en Salud
POS	Plan Obligatorio de Salud
UI	Unidades Internacionales
CUM	Código Único de Medicamentos

## Lista de anexos

Anexo 1. Comportamiento del precio por UI de la insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017.	48
.....	48
Anexo 2. Comportamiento del precio por UI de la insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017. ....	48
Anexo 3. Comportamiento del precio por UI de la insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017.	49
.....	49
Anexo 4. Comportamiento del precio por UI de la insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017. .	49
Anexo 5. Comportamiento del precio por UI de la insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017.	50
.....	50
Anexo 6. Prueba Z UI Glulisina .....	50
Anexo 7. Prueba Jarque Bera UI Glulisina .....	50
Anexo 8. Prueba Ljung-Box UI Glulisina .....	50
Anexo 9. Normalidad UI Glulisina .....	51
Anexo 10. CUSUMSQ UI Glulisina .....	51
Anexo 11. CUSUM UI Glulisina.....	52
Anexo 12. Prueba Z Costo Glulisina .....	52
Anexo 13. Prueba Jarque Bera Costo Glulisina.....	53
Anexo 14. Prueba Ljung-Box Costo Glulisina .....	53
Anexo 15. Normalidad Costo Glulisina .....	53
Anexo 16. CUSUMSQ Costo Glulisina .....	54
Anexo 17. CUSUM Costo Glulisina.....	54
Anexo 18. Prueba Z Insulinos Glulisina .....	55
Anexo 19. Prueba Jarque Bera Insulinos Glulisina.....	55
Anexo 20. Prueba Ljung-Box Insulinos Glulisina .....	55
Anexo 21. Normalidad Insulinos Glulisina.....	56
Anexo 22. CUSUMSQ Insulinos Glulisina.....	56
Anexo 23. CUSUM Insulinos Glulisina .....	57
Anexo 24. Prueba Z UI Aspartato .....	57
Anexo 25. Prueba Jarque Bera UI Aspartato .....	57
Anexo 26. Prueba Ljung-Box UI Aspartato .....	57
Anexo 27. Normalidad UI Aspartato.....	58
Anexo 28. CUSUMSQ UI Aspartato.....	58
Anexo 29. CUSUM UI Aspartato .....	59
Anexo 30. Prueba Z Costo Aspartato .....	60
Anexo 31. Prueba Jarque Bera Costo Aspartato .....	60
Anexo 32. Prueba Ljung-Box Costo Aspartato .....	60
Anexo 33. Normalidad Costo Aspartato .....	60
Anexo 34. CUSUMSQ Costo Aspartato.....	61
Anexo 35. CUSUM Costo Aspartato .....	61
Anexo 36. Prueba Z Insulinos Aspartato.....	62
Anexo 37. Prueba Jarque Bera Insulinos Aspartato .....	62
Anexo 38. Prueba Ljung-Box Insulinos Aspartato.....	62
Anexo 39. Normalidad Insulinos Aspartato .....	63
Anexo 40. CUSUMSQ Insulinos Aspartato .....	63
Anexo 41. CUSUM Insulinos Aspartato .....	64
Anexo 42. Coeficientes UI Lispro .....	64

Anexo 43. Outliers UI Lispro .....	65
Anexo 44. Prueba Z UI Lispro .....	65
Anexo 45. Prueba Jarque Bera UI Lispro .....	66
Anexo 46. Prueba Ljung-Box UI Lispro .....	66
Anexo 47. Normalidad UI Lispro .....	66
Anexo 48. CUSUMSQ UI Lispro .....	67
Anexo 49. CUSUM UI Lispro.....	67
Anexo 50. Prueba Z Costo Lispro .....	68
Anexo 51. Prueba Jarque Bera Costo Lispro.....	68
Anexo 52. Prueba Ljung-Box Costo Lispro .....	68
Anexo 53. Normalidad Costo Lispro.....	69
Anexo 54. CUSUMSQ Costo Lispro.....	69
Anexo 55. CUSUM Costo Lispro.....	70
Anexo 56. Prueba Z Insulinos Lispro .....	71
Anexo 57. Prueba Jarque Bera Insulinos Lispro.....	71
Anexo 58. Prueba Ljung-Box Insulinos Lispro .....	71
Anexo 59. Normalidad Insulinos Lispro.....	72
Anexo 60. CUSUMSQ Insulinos Lispro.....	72
Anexo 61. CUSUM Insulinos Lispro .....	73
Anexo 62. Prueba Z UI Detemir .....	73
Anexo 63. Prueba Jarque Bera UI Detemir.....	74
Anexo 64. Prueba Ljung-Box UI Detemir .....	74
Anexo 65. Normalidad UI Detemir.....	74
Anexo 66. CUSUMSQ UI Detemir .....	75
Anexo 67. CUSUM UI Detemir.....	75
Anexo 68. Prueba Z Costo Detemir .....	76
Anexo 69. Prueba Jarque Bera Costo Detemir .....	76
Anexo 70. Prueba Ljung-Box Costo Detemir .....	76
Anexo 71. Normalidad Costo Detemir .....	77
Anexo 72. CUSUMSQ Costo Detemir .....	77
Anexo 73. CUSUM Costo Detemir .....	78
Anexo 74. Prueba Z Insulinos Detemir .....	79
Anexo 75. Prueba Jarque Bera Insulinos Detemir.....	79
Anexo 76. Prueba Ljung-Box Insulinos Detemir .....	79
Anexo 77. Normalidad Insulinos Detemir .....	79
Anexo 78. CUSUMSQ Insulinos Detemir .....	80
Anexo 79. CUSUM Insulinos Detemir .....	80
Anexo 80. Prueba Z UI Glargina .....	81
Anexo 81. Prueba Jarque Bera UI Glargina.....	81
Anexo 82. Prueba Ljung-Box UI Glargina .....	81
Anexo 83. Normalidad UI Glargina.....	82
Anexo 84. CUSUMSQ UI Glargina.....	82
Anexo 85. CUSUM UI Glargina.....	83

Anexo 86. Prueba Z Costo Glargina .....	84
Anexo 87. Prueba Jarque Bera Costo Glargina.....	84
Anexo 88. Prueba Ljung-Box Costo Glargina .....	84
Anexo 89. Normalidad Costo Glargina.....	84
Anexo 90. CUSUMSQ Costo Glargina.....	85
Anexo 91. CUSUM Costo Glargina .....	85
Anexo 92. Prueba Z Insulinos Glargina .....	86
Anexo 93. Prueba Jarque Bera Insulinos Glargina .....	86
Anexo 94. Prueba Ljung-Box Insulinos Glargina .....	86
Anexo 95. Normalidad Insulinos Glargina .....	87
Anexo 96.CUSUMSQ Insulinos Glargina .....	87
Anexo 97. CUSUM Insulinos Glargina .....	88

# Introducción

La Diabetes es un trastorno metabólico que se caracteriza por presentarse de diferentes maneras y que además puede generar una amplia gama de complicaciones en varios órganos del cuerpo. Esta se define como un trastorno en el metabolismo de carbohidratos relacionado con la producción o sensibilidad a la insulina endógena y se diagnostica a través de signos, síntomas y la medición de glucosa en sangre (Glucosa preprandial, postprandial y hemoglobina glicosilada) (1).

La terapéutica de la Diabetes se basa en hábitos alimenticios adecuado, y dependiendo de las condiciones del paciente, con medidas farmacológicas (1,2). Una de las alternativas farmacológicas es el uso de insulinas, las cuales han mostrado efectividad en el control de la enfermedad, teniendo además una amplia gama de alternativas dependiendo de las condiciones y características del paciente (1,2).

Las Insulinas análogas han tenido una gran importancia en los últimos años, y dado su costo fue necesario realizar un control de precios de estas a lo largo del tiempo con el fin de mitigar el impacto económico que estas tenían en el sistema de salud de Colombia (1,2,3).

Las evaluaciones económicas son herramientas útiles para entes regulatorios en salud y tomadores de decisiones, dado que permiten determinar la eficiencia de las tecnologías en salud y de las políticas implementadas, por lo que a partir de estas es posible considerar cuál tecnología puede ser adoptada dentro de un sistema de salud (4). Varios modelos de estudios epidemiológicos son utilizados dentro de las evaluaciones económicas con el fin de evaluar las diversas alternativas o intervenciones para que así puedan optimizarse los recursos de los sistemas de salud, uno de estos son los estudios de Series Temporales Interrumpidas, los cuales se basan en la evaluación de una intervención realizada en un momento del tiempo, determinando el cambio de nivel o de tendencia antes y después de esta (4,5,6).

Considerando el alto impacto del costo de las insulinas, se propone una evaluación económica basada en series temporales interrumpidas para observar las fluctuaciones en el consumo y gasto en salud que han presentado estas antes y después de una serie de intervenciones realizadas a lo largo del tiempo: inclusión en el Plan Obligatorio de Salud, regulaciones de precio y entrada de análogos como insulina Degludec.

## 1. Marco teórico

### 1.1 Diabetes

#### 1.1.1 Diabetes Mellitus Tipo I (DMI)

Esta enfermedad se caracteriza por una secreción baja o nula de insulina debido a una destrucción de las células beta del páncreas por medio del sistema inmune del paciente (7). Este

manifestación suele presentarse durante la niñez o adolescencia, sin embargo, aunque no es la manifestación más común puede presentarse en la vida adulta o la vejez (7).

En la DMI debe iniciarse el tratamiento con insulina, buscando imitar la secreción de insulina que debería presentar en el paciente, usando insulinas de acción rápida y análogos basales, cabe resaltar que un control riguroso en los parámetros alimentarios y de la actividad física son importantes para tener eficacia en la terapia farmacológica (2,7).

### **1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo II (DMII)**

Este trastorno metabólico se caracteriza por una resistencia al efecto de la insulina endógena en el músculo y en el tejido adiposo, donde además se puede producir un deterioro progresivo de la función y masa de las células beta pancreáticas (2).

La DMII se presenta de manera diversa, teniendo factores de riesgo genéticos, principalmente familiares en primer grado (poseedores de la enfermedad, sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia, entre otros), antes de presentarse los cuadros de hiperglucemia (2).

En Colombia, la prevalencia de la DM II es de 7.4% en hombres y de 8.7% en mujeres mayores de 30 años según estudios demográficos realizados en 2010 (3). Cabe resaltar que en el país se presenta una transición demográfica hacia el envejecimiento y la urbanización de la población, por lo que en estos se presentan muchos hábitos de vida que inciden en la presentación de la enfermedad, siendo que esta es 4 veces más frecuente en los núcleos urbanos respecto al entorno rural (3).

## **1.2 Acción Insulínica**

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos producida y secretada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas. Esta está conformada por las cadenas A y B, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente y que se encuentran conectadas por un puente disulfuro (8).

Esta hormona posee una amplia variabilidad de efectos, se une primeramente a su receptor de membrana el cual tiene una actividad de tirosina quinasa mediada por esta hormona (9). El número de receptores de insulina varía dependiendo del órgano, siendo los responsables del metabolismo energético quienes más poseen este tipo de glicoproteína: músculo, hígado y tejido adiposo (9).

#### **▪ Efectos de la insulina en hígado:**

-Favorece la utilización de glucosa por medio del aumento de la actividad y síntesis de glucocinasa.

-Aumenta la cantidad de NADPH que participa en la glicólisis gracias al incremento de la ruta de las pentosas fosfato.

-Favorece la glicólisis a través de la estimulación de glucocinasa, fosfofructoquinasa I y piruvatocinasa.



- Estimula la síntesis de glucógeno a través de la glucógeno sintetasa.
- Disminuye la síntesis de la fosfoenolpiruvatocarboxinasa lo que conlleva a la disminución de la gluconeogénesis.
- Aumenta la síntesis de lípidos por medio de la actividad de la ATP citrato liasa, acetil-CoA-carboxilasa y la hidroximetilglutaril-CoA reductasa.
- Disminuye la formación de cuerpos cetónicos. (9)

- **Efectos de la insulina en músculo**

- Favorece la entrada de glucosa a la célula por medio de la traslocación de proteína transportadora GLUT-4 hacia la membrana.
- Aumenta la glicólisis gracias a la estimulación de fosfofrutoquinasa I y de piruvatocinasa.
- Estimula la síntesis de glucógeno a través de la actividad de glucógeno sintetasa.
- Estimula la captación y utilización de cuerpos cetónicos. (9)

- **Efecto de la insulina en tejido adiposo**

- Favorece la captación de glucosa en el adipocito por medio de GLUT-4.
- Estimula la captación de ácidos grasos al activar la enzima lipoproteína lipasa I, la cual degrada triglicéridos contenidos en proteínas.
- Favorece la síntesis de triglicéridos e inhibe los procesos de lipólisis. (9)

### 1.3 Análogos de insulina

Las primeras preparaciones de insulina se realizaron a partir de porciones bovinas u ovinas de esta hormona, sin embargo, fue hasta los años 80's cuando las preparaciones semisintéticas de esta hormona fueron una realidad (10). Durante los años 60's se obtenía insulina humana de páncreas de cadáveres, esta se prefirió al uso a la obtenida de fuentes animales dado que presentaba menor cantidad de reacciones alérgicas (10).

La tecnología recombinante que empezó a utilizarse durante los años 80's permitió obtener la insulina de manera biosintética, a partir de lo cual sería posible la síntesis de diversas preparaciones de insulina (10).

### **1.3.1 Insulina Glargina**

A partir de la tecnología recombinante se realizaría la modificación de la estructura de la insulina implementando los aminoácidos GlyA21 , ArgB31 y ArgB32, lo cual alteraría el comportamiento de la hormona permitiendo una liberación retardada del tejido adiposo (10).

Las modificaciones realizadas en la estructura química de la insulina permiten iniciar el efecto de esta de 4 a 6 horas posterior a su administración subcutánea, y a su vez, mantener una acción hasta de 24 horas (10,11). Este perfil se da gracias a que posee una baja solubilidad en pH neutro, por lo que posterior a su administración la solución ácida de esta insulina queda neutralizada en el tejido adiposo, permitiendo así la formación de microprecipitados que liberan continuamente porciones de insulina glargina (10).

### **1.3.2 Insulina Detemir**

Este análogo de insulina posee una acción basal gracias a la modificación de la estructura base de la insulina, donde se logra por la adición de ácido mirístico a la lisina en la posición B29 y por el desplazamiento de la treonina de la posición B30 aumentar el tiempo de acción de esta (12).

De manera similar a la insulina Glargina, el pH de la solución de insulina Detemir se neutraliza luego de su administración subcutánea en el tejido adiposo, por lo que libera de manera controlada la hormona en torrente sanguíneo (12). Cabe resaltar que el ácido mirístico agregado a la insulina permite su unión reversible a albúmina, favoreciendo el efecto prolongado y su acción homogénea (12).

### **1.3.3 Insulina Lispro**

La insulina lispro es un análogo de acción ultrarrápida, el cual se caracteriza por una modificación de aminoácidos de las cadenas B28 y B29 correspondientes a Lisina y Prolina (14). Esta modificación disminuye las interacciones que se presentan dentro de la cadena B de insulina, lo que disminuye la formación de Hexámeros y consecuentemente el tiempo de inicio de acción de esta (14).

El tiempo de inicio de acción para la insulina lispro es de 1 a 15 minutos, teniendo el pico máximo de acción de 1 a 2 horas luego de su administración, mostrando además un tiempo máximo de acción que oscila entre las 3 a 5 horas (11,14)

### **1.3.4 Insulina Aspartato**

Este análogo de insulina se obtiene después de modificar el aminoácido B28 por ácido aspártico, y de manera similar a la insulina Lispro, dicha modificación disminuye la interacción entre la cadena B de insulina favoreciendo así la absorción de esta (14).

El inicio de la acción de la insulina Aspartato se presenta entre 10-20 minutos luego de su administración, mostrando un pico máximo de acción de 40 a 50 minutos y mostrando una duración de efecto entre 4 a 6 horas (11,14).

### 1.3.5 Insulina Glulisina

Este es uno de los más recientes análogos de insulina, se caracteriza por la modificación de los aminoácidos asparagina y lisina por lisina y ácido glutámico en las posiciones B9 o B29 (13). Estas modificaciones permiten de igual manera que con las insulinas lispro y aspartato, la menor interacción de la cadena B de insulina y consecuentemente su inicio de tiempo de acción más rápido (11,14).

La insulina Glulisina inicia su acción entre los 5 y 10 minutos posterior a su administración, mostrando un pico de acción entre 1 a 2 horas, para finalmente tener un tiempo máximo de duración del efecto entre 3 a 4 horas (11,14).

## 2. Marco Conceptual

### 2.1 Control de precios de medicamentos

El control de precios de medicamentos es una herramienta empleada por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos para establecer el precio máximo de venta de medicamentos a nivel institucional (EPS, IPS) que puede aplicar la industria farmacéutica para dicho proceso (1,17). Este control de precios se ha realizado a través de diversas circulares desde el año 2010.

El control de precios se hace a través de la conformación de un grupo homogéneo de medicamentos, el cual es un grupo de productos de idéntica composición en sus principios activos, concentración y forma farmacéutica (1,17). El precio de referencia será pues la mediana entre los precios de venta al público de los medicamentos en el grupo homogéneo (1,17).

Se contemplan en este marco normativo tres tipos de control de precios:

- **Régimen de Libertad Vigilada:** Se incluyen en este grupo a medicamentos de un grupo homogéneo (en el cual hay más de tres oferentes), además de presentar un precio de venta al público al precio de referencia correspondiente (1).
- **Régimen de Libertad Regulada:** En éste se incluyen medicamentos para los cuales no existen varios oferentes por lo que se regulará su precio máximo a través del seguimiento al proceso de producción y comercialización reglamentar sus precios (1).
- **Régimen de control directo:** Para este control se ingresan los medicamentos que no cumplan con ninguno de los anteriores regímenes, por lo que se establecerá un precio máximo de venta al público (1).

Las regulaciones de precios de medicamentos en Colombia han presentado cambios en la metodología que emplean a través de los años. Para el caso de la regulación del año 2012 se observó que realizaba un control de precio sin una metodología explicada en la Circular 01 de 2011, esta establecería un valor máximo de venta para los CUM de insulina Lispro y otros medicamentos contemplados (17).

Las posteriores regulaciones mostrarían una metodología dentro de la norma, esta buscaría regular medicamentos de diferentes maneras, una de ellas que aplica para el caso de los medicamentos estudiados es la de regulación directa de precios de medicamentos con un solo oferente, esto dado que a falta de competencia estos medicamentos podían tener precios elevados (14,15). De igual manera se regularon medicamentos que representarían un alto gasto farmacéutico para las diferentes cuentas o para el bolsillo de los pacientes y a su vez medicamentos que impactaron en un aumento del gasto-per cápita o que representaban distorsiones en el mercado. Las regulaciones estudiadas siguen esta misma metodología empleando el CUM para establecer el valor máximo de venta, a su vez, la regulación del año 2014 implementaría el control de precio para insulina Lispro por valor de unidad internacional (15,16,17,18,19,20,21,23,24,25,26,27).

La Circular 03 del año 2013 mostraría la metodología a emplear en el control directo de medicamentos, y que sería clave en el control del costo de varios medicamentos que tienen un solo oferente. Esta emplea cuatro etapas para la regulación del precio: definición del mercado relevante, medición del grado de concentración, establecimiento de un precio de referencia y fijación administrativa del precio máximo de venta (5).

- Definición del mercado relevante: Es un conjunto de medicamentos que compiten entre sí y en los cuales puede darse una sustitución terapéutica y por tanto económica. Esto se hace con el fin de individualizar cada medicamento que conforma un mercado relevante a través del CUM, dicho mercado relevante puede estar conformado por uno o más medicamentos (5).
- Grado de concentración del mercado relevante: esto se evalúa a través del índice de Herfindahl-Hirschman, el cual permite evidenciar si un mercado está centrado en un medicamento, esto puede darse a nivel de diferentes CUM pero considerando el mismo principio activo y forma farmacéutica (5). El índice se calcula de la siguiente manera:

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

donde IHH es el índice de Herfindahl-Hirschman, n= número total de medicamentos en el mercado, i = número de orden de cada uno de los medicamentos incluidos en el mercado relevante,  $p_i^2$  es la cuota del porcentaje del medicamento "i" (5). Se tendrá un mercado relevante con elevada concentración cuando el número de concurrentes sea menor o igual a 3 o cuyo IHH sea superior a 2500 (5).

- Fijación de un precio de referencia: Se realizará una evaluación del precio de referencia internacional para un mercado relevante, se obtendrá el promedio simple de los precios por unidad mínima de concentración, posteriormente se eliminarán los precios que correspondan a los extremos y al percentil 25 se tomará como precio de referencia

- internacional (5). Los precios de referencia internacional serán de países miembros de la OCDE de los que se tenga información relacionada, y se realizarán los respectivos ajustes de tasas de cambio pertinentes (5).

## 2.2 Series Temporales interrumpidas

Las series temporales interrumpidas son cuasi-experimentos que permiten evaluar el impacto de una intervención realizada sobre una población en un momento del tiempo, por lo que los datos recopilados se dividen en segmentos antes y después de una intervención realizada de tal manera que pueda apreciarse el cambio en la tendencia o en nivel de una variable concreta (6,8,10).

El principio del diseño es básico, no se requiere un grupo control, solamente se evaluarán los cambios de la variable en series que se darán a partir de una intervención en uno o en más puntos del tiempo, posteriormente se evaluará como esto ha modificado el curso de la variable a lo largo del tiempo (6,8,10,14). Este tipo de diseños toman una gran cantidad de registros de forma secuencial en función de un periodo de tiempo, de tal manera que los registros y la temporalidad incorporada en el diseño genera una serie de dependencias que será tenida en cuenta en los procedimientos de análisis (6,8,10,14).

El diseño básico de una serie de tiempo es (6):

01 02 03 04 05 06 07 08

La intervención que puede llegar a afectar el comportamiento de la variable de estudio permite que la serie de tiempo tenga un lapso o interrupción donde se podría presentar un cambio de nivel y tendencia, esto será evaluado a través de mediciones que permitan evaluar dichos cambios. El diseño básico de una serie de tiempo interrumpida sigue el siguiente esquema (6,8,10):

01 02 03 04 X 05 06 07 08

Los diseños de Series de tiempo pueden realizarse de manera simple, con una sola intervención y un solo grupo de estudio, con un grupo de control, también con un solo grupo de estudio, pero varias intervenciones en el tiempo (6,8,10).

El modelo matemático para una serie de tiempo de un solo grupo y con una sola intervención se representa mediante la siguiente ecuación y recibe la denominación de *modelo de regresión lineal con autocorrelación* (6,14,28):

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 T_t + \beta_2 X_t + \beta_3 X_t T_t + \varepsilon_t$$

Donde  $Y_t$  es el desenlace a evaluarse en un tiempo  $t$ ,  $\beta_0$  hace referencia al intercepto o punto inicial de la variable,  $\beta_1$  es la pendiente de la variable de estudio hasta que sea introducida la intervención,  $T_t$  es una variable dummy que establece el tiempo desde el inicio del estudio que va de 1 hasta el número del periodo de tiempo que termina,  $\beta_2$  representa el cambio de nivel del resultado en el periodo inmediatamente posterior a la intervención,  $\beta_3$  representa el cambio de

tendencia del resultado en el periodo inmediatamente posterior a la intervención, y  $\varepsilon_t$  corresponde al valor de error resultante del modelo (14,29,36,37). Cabe resaltar que se agregan las variables dummy de nivel y tendencia para cada intervención, antes de esta el valor de estas variables será de 0, sin embargo, el valor de nivel será de 1 a partir del periodo de tiempo en que se realice la intervención; para el caso de la tendencia se tendrá del número 1 en adelante hasta el último dato presente (14,30,37,38).

Considerando esto se buscarán valores de p significativos para los  $\beta$  correspondientes a nivel y tendencia correspondientes a las intervenciones que se analicen, de tal manera que se pueda establecer tanto el cambio positivo o negativo en nivel y tendencia, como de la magnitud en la que este cambio se dé antes y después de la intervención (31,36).

Para una serie de tiempo interrumpida con dos o más intervenciones es necesaria la modificación del modelo base de regresión, añadiendo a este las diferentes intervenciones (6, 32, 36). Estos modelos de varias intervenciones tienen las mismas consideraciones en el análisis estadístico que las series de tiempo interrumpidas de una sola intervención (6, 33, 36).

Dentro del análisis de series temporales interrumpidas existen amenazas que pueden afectar la validez de las mismas, estas debilidades son la historia, los riesgos competitivos, la instrumentación y el sesgo de selección (34, 36):

- Historia: hace referencia a la posible tendencia secular o regular que puede mostrar la variable de estudio que es repetida a lo largo del tiempo, este comportamiento repetitivo es causado por factores externos a la intervención que se busca evaluar, por lo que suele emplearse un grupo control sin intervención (35, 36).
- Riesgos competitivos: Corresponde a intervenciones no tenidas en cuenta y que ocurren simultáneamente con la intervención de estudio, esto hace que se dificulte la evaluación dado que puede modificar el resultado que se desea observar (36).
- Instrumentación: Refiere a los cambios en la capacidad para medir la ocurrencia del resultado o variable de interés debido a cambios en la recolección de la información. Este tipo de problemas pueden solventarse cuando se realiza una evaluación retrospectiva (36,37).
- Sesgo de selección: Corresponde a la población de estudio, esta debe tener las mismas características antes y después de la intervención, es decir, que esta población debe tener las mismas características a lo largo de la evaluación (36).

### 2.2.1 Análisis gráfico

El análisis de series de tiempo interrumpidas puede realizarse mediante dos estrategias: análisis gráfico y análisis estadístico, estas permiten evaluar el impacto de la intervención en la variable de estudio (6,14,36,37).

El análisis gráfico se realiza por medio de una inspección visual de los datos en un gráfico donde se ubiquen en el eje X el tiempo y en el eje Y los datos de la variable de estudio, en este se buscará evaluar los cambios de la variable dependiente a lo largo de las diferentes fases de estudio. Es importante resaltar que este tipo de análisis tiene una serie de amenazas que pueden

poner en entredicho las conclusiones derivadas de este análisis el tipo de escala, presencia de efectos estacionales y subjetividad en la observación, estas debilidades limitan la validez del análisis gráfico, sin embargo, este puede ser usado como un punto de partida par el análisis de una serie de tiempo interrumpida (6,14,36,37).

## 2.2.2 Análisis estadístico

Dado que las series de tiempo basan su análisis estadístico en modelos de regresión es importante revisar las características de estos para tener un panorama de este tipo de análisis. Los modelos de regresión se enfocan en analizar el impacto de la intervención de estudio y se construyen en función del cambio de la variable dependiente respecto al tiempo, dicho cambio puede representarse de las siguientes maneras (36):

- Cambio de nivel con estabilidad en dentro de las fases
- Cambio de nivel con la misma tendencia dentro de las fases
- Cambio de tendencia sin cambio de nivel
- Cambio de tendencia con Cambio de nivel

Estos cambios podrán apreciarse en el modelo de regresión gracias a las variables dummy que se agregan, y dependerá de las intervenciones realizadas (36).

Posteriormente se debe hacer la estimación de los parámetros mediante los Mínimos Cuadrados Ordinarios (OLS - Ordinary Least Squares en inglés). Los resultados arrojados por este método deben primero cumplir tres supuestos importantes de sus parámetros (36):

- Normalidad: la distribución de los errores debe ser normal y con media igual a 0
- Homocedasticidad: la varianza entre los errores es constante.
- Autocorrelación de errores

La autocorrelación de los errores corresponde a la correlación de los errores cercanos en el tiempo, de tal forma que  $\varepsilon_t$  en un tiempo  $t$  sirven para predecir los residuales de un tiempo  $t + k$  (34). La Autocorrelación puede estar asociada a errores en la omisión de alguna variable importante o por un método de análisis no adecuado (14,36,37).

Si la autocorrelación no es significativa o no está presente y por tal motivo los errores son independientes, las estimaciones paramétricas pueden mantenerse sin temor a sesgos, en caso contrario debe comprobarse la homocedasticidad y normalidad para poder revisar el modelo de regresión por si se ha presentado un error en la especificación del mismo (7,14,36,38).

## 2.2.3 Prueba de Durbin-Watson

La prueba de autocorrelación a través del test de Durbin-Watson es utilizado en este tipo de modelos de regresión dado que permite determinar la correlación de los errores en el tiempo. A partir de los residuales encontrados en el modelo de regresión se calcula la autocorrelación de estos de orden 0 mediante el cálculo del estadístico "d" o "D-W" de Durbin Watson, para esto se deben calcular en primer lugar los errores muestrales (14,36).

Posteriormente se establecen las hipótesis de autocorrelación, donde  $H_0$  establecerá que no hay autocorrelación y  $H_1$  que los errores tienen autocorrelación

$$d = \frac{\sum (\varepsilon_t \cdot \varepsilon_{t-1})^2}{\sum \varepsilon_t^2}$$

Este estadístico “d” o “D-W” puede variar entre 0 y 4 de manera que:

si  $0 < d < d_L$  se rechaza la hipótesis nula

si  $d_L < d < d_U$  prueba no concluyente

si  $d_U < d < 4 - d_U$  No existe autocorrelación

si  $4 - d_U < d < 4 - d_L$  prueba no concluyente

si  $4 - d_L < d < 4$ : no hay evidencia significativa para rechazar la  $H_0$

## 2.2.4 Prueba de Jarque-Bera

Esta prueba es una bondad de ajuste que muestra si los datos tienen una simetría o tienen un comportamiento que asemeja a la distribución normal (39,40).

$$JB = \frac{n - k + 1}{6} \left( S^2 + \frac{1}{4}(C - 3)^2 \right)$$

En esta ecuación  $n$  es la cantidad de observaciones,  $S$  es la muestra de asimetría,  $C$  es la muestra y  $k$  la Kurtosis de la muestra (39,40):

$$S = \frac{\hat{\mu}_3}{\hat{\sigma}^3} = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{\left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^{3/2}},$$

$$C = \frac{\hat{\mu}_4}{\hat{\sigma}^4} = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right)^2},$$

donde  $\hat{\mu}_3$  y  $\hat{\mu}_4$  son estimaciones del tercer y cuarto momento central respectivamente,  $\bar{x}$  es la media de la muestra y  $\hat{\sigma}^2$  es la estimación del segundo momento central, es decir, la varianza (39,40).

Esta prueba distribuye los datos asintóticamente asemejando una distribución de chi cuadrado con dos grados de libertad y puede usarse para probar la hipótesis nula de que los datos pertenecen a una distribución normal. Esto se comprueba demostrando que la simetría y el exceso de Kurtosis son nulos, siendo la primera con un valor de 0 y la segunda de 3. En modelos de regresión se usa empleando los residuos obtenidos por el método de mínimos cuadrados (39,40).



### 2.2.5 Prueba de Ljung-Box

La Autocorrelación es un supuesto importante para evaluar las series de tiempo, esta se explica cómo la correlación de los errores entre un dato en el tiempo con el punto anterior. Para la prueba de Ljung-Box se establece (37, 38):

Ho: Los datos se distribuyen de forma independiente, por lo que las correlaciones en la población son de 0

Ha: los datos no son independientes

La ecuación que describe la prueba es:

$$Q = n(n+2) \sum_{k=1}^h \frac{\hat{\rho}_k^2}{n-k}$$

En donde  $n$  es el tamaño de la muestra,  $\hat{\rho}_k$  es la autocorrelación de la muestra en el retraso  $k$  y  $h$  es el número de retardos que se están probando. Por nivel de significancia  $\alpha$  la región para el rechazo de la hipótesis de no correlación es  $Q > X_{1-\alpha, h}^2$ , donde  $X_{1-\alpha, h}^2$  es el cuartil de chi-cuadrado con  $h$  grados de libertad (37, 38).

Esta prueba se apalanca de los modelos ARIMA, empleando los residuos obtenidos de estos y estableciendo los grados de libertad de acuerdo a la estimación de parámetros (37).

### 2.2.6 Pruebas CUSUM y CUSUMQ

Las pruebas de CUSUM y CUSUMQ (o CUSUM cuadrado) permiten evaluar el supuesto de homocedasticidad de las series de tiempo, dado que comprobar este supuesto permite hacer inferencias a partir de estos modelos mucho más precisos. La posible inestabilidad de los residuos puede brindar información sobre el comportamiento de la variable dependiente en el tiempo (41,42).

Este tipo de estimaciones reciben el nombre de estimaciones recursivas, dado que la estimación se hace repetidamente con la utilización de mayor subconjunto de datos muestrales (41,42).

Para la prueba CUSUM se realiza se calcula en primer lugar los residuales, posteriormente se calcula y estandariza la varianza. Posteriormente se construye la suma acumulada mediante la ecuación (41,42):

$$CUSUM = W_t = \sum_{j=k+1}^T \frac{v}{\hat{\sigma}^2}$$

donde  $\sigma^2$  es :

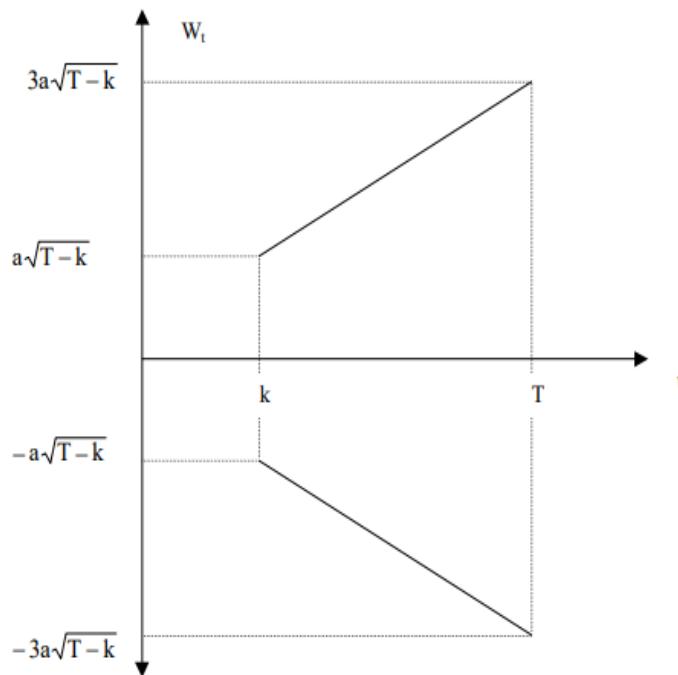
$$\sigma^2 = \frac{1}{(T-k)} \cdot (w_t - \underline{w})$$

$$\text{siendo } \underline{w} = \frac{1}{(T-k)} \sum_{t=k+1}^T w_t$$

Se espera que para comprobar la hipótesis nula evaluando que  $E(w_t) = 0$  siempre y cuando los parámetros no son constantes y difieren de 0 (41,42).

Posteriormente se definen el límite inferior y superior para la suma acumulada de los errores recursivos, posteriormente se grafican los parámetros ya citados (41,42).

Figura 1. Establecimiento de los límites de aceptación en CUSUM (43)



En el gráfico los errores deben quedar contenidos dentro de los límites del plano, cuando estos salen de este y se mantienen fuera se puede determinar que la serie de tiempo no cumple el supuesto de homocedasticidad. Por el contrario, si los errores se mantienen dentro de las barras

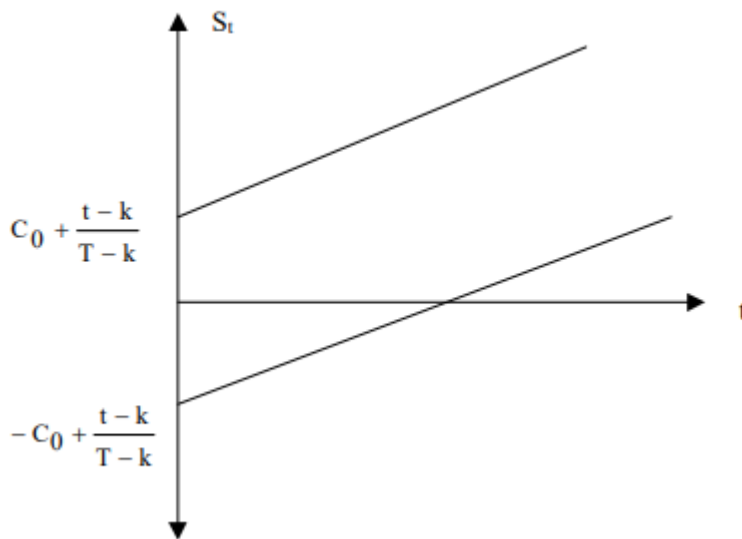
entonces no se puede rechazar la hipótesis nula. El valor  $\alpha$  se encuentra en diferentes tablas, para este trabajo es de 1,143 (41,42).

La prueba de CUSUMQ es una medida alternativa, consta de emplear los residuos recursivos. Esta prueba sigue la ecuación (41,42):

$$S = \frac{\sum_{t=k}^t w_t}{\sum_{t=k}^T w_t^2}$$

Para esta prueba buscará que la hipótesis nula muestre que  $E(S_t) \approx \frac{t-k}{T-k}$  y para esta la serie  $S_t$  se encuentre dentro de las bandas de confianza (41,42).

Figura 2 Establecimiento de los límites de aceptación en CUSUMQ (43).



### 2.2.7 Modelo ARIMA

Los modelos ARIMA o ARMA (por sus siglas en inglés AutoRegressive Integrated Moving Average o modelo autorregresivo integrado de medias móviles) buscan modelar la serie de tiempo teniendo en cuenta la dependencia entre los datos dado que a través de este modelo es posible mostrar cómo cada observación en un momento es modelada en función de los valores anteriores (38).

El modelo ARIMA permite así describir un valor como una función lineal de datos anteriores y errores debidos al azar además de incluir el componente estacional. Para el caso de series de tiempo interrumpidas se buscará evaluar los parámetros  $p$  y  $q$ , los cuales representan el orden del proceso autorregresivo y el orden del proceso de medias móviles respectivamente; el parámetro  $d$  que representa el número de diferencias que son necesarias para que el proceso

sea estacionario no es necesario determinarlo en series de tiempo interrumpidas dado que en estas no se busca evaluar una predicción futura (38).

El modelo autorregresivo (p) describe un proceso en el que las observaciones en un momento son predecibles a partir de las observaciones previas de la serie más un error, esta se expresa para una autorregresión de primer orden como como (36):

$$AR(1) = x_t = \Phi_1 x_{t-1} + \epsilon_t$$

Para el caso de un orden p, se realizará la sumatoria la autorregresión en orden p el número de veces que se vaya a determinar sumando al final el factor de error (38).

El modelo de medias móviles describe la estacionalidad de una serie de tiempo buscando predecir el valor de un momento t a partir del componente aleatorio de ese momento y de los valores aleatorios anteriores. Para el modelo de medias móviles de orden uno se tiene que (38):

$$x_t = a_t - v_1 a_{t-1}$$

Cuando se requiere un caso de orden q se realizará la resta del valor  $a_t$  el número q de veces de las medias móviles (38).

Existe la conjunción de modelos donde los parámetros p y q denominada modelo ARMA, en esta se buscará evaluar los parámetros p y q, con lo que se estructura un modelo evaluando ambos parámetros dependiendo del orden de estos a evaluar, para el caso del orden 1 se tiene (36):

$$x_t = \Phi_1 x_{t-1} + \Phi_2 x_{t-2} + \dots + a_t - v_1 a_{t-1} - v_2 a_{t-2}$$

Estos parámetros de p y q se obtendrán a partir de la gráfica ACF y ACPF obtenidas a través de los modelos, matemáticos explicados (36).

## 2.3 Estado del arte

Puig-Junoy et al. (2016) evaluaron el impacto de la reforma del copago en la utilización de medicamentos antidiabéticos, antitrombóticos y para la obstrucción crónica del flujo aéreo, en este estudio se realizaron series temporales de manera retrospectiva, evaluado las cantidades de medicamentos ordenadas y las dosis diarias definidas (DDD) que se presentaron antes y después de que se financiaran los tratamientos por el Sistema Nacional de Salud (12).

En el estudio de series interrumpidas logró evidenciar un aumento en la prescripción de los grupos farmacológicos posterior a la intervención realizada, esto explicado a que los profesionales médicos percibían que al disminuir los costos relacionados con los medicamentos que impactaron al paciente directamente, estos tendrían un mayor acceso a las terapias y a su vez una mayor posibilidad de adquirirlos (12).

Puig-Junoy et al (2016) mostraron a su vez que para los grupos de antidiabéticos orales y antitrombóticos se logró disminuir en las primeras etapas post-intervención de estos medicamentos, sin embargo, se observaba un aumento en la tendencia con la que se prescriben los medicamentos en posteriores momentos del tiempo (12)

### **2.3.1 Series de tiempo en sistemas de prescripción**

Feldstein et al (2006) evaluaron el impacto de un sistema de Registro Médico Electrónico, el cual permitía emitir alertas en el momento de la prescripción con el fin de reducir el riesgo de interacciones farmacológicas relevantes en pacientes medicados con Warfarina. Para esto, se evaluaron a través del sistema computarizado las prescripciones en las cuales se presentan prescripciones con interacciones de alto riesgo con el anticoagulante en 15 instituciones de atención primaria (13).

Dentro de este estudio se evaluaron distintos tipos de interacción farmacológica de Warfarina con otros medicamentos dentro de las cuales las predominantes fueron con AINEs, acetaminofén, fluconazol, metronidazol, sulfametoxazol. Cabe considerar que las interacciones anteriormente citadas favorecen el riesgo de sangrado, sin embargo, en el caso de acetaminofén esta no se establece que sea una interacción de severidad mayor, aún así esta interacción resulta importante dado el nivel de prescripciones concomitantes de estos dos medicamentos (13).

Luego de la implementación del sistema de alerta de prescripción se logró reducir en un 15% el número de prescripciones con interacciones farmacológicas relevantes entre otros medicamentos y Warfarina durante los 12 meses siguientes a la implementación de dicho sistema. Cabe resaltar que la disminución del número de interacciones no logró disminuirse mucho más dado que el uso de medicamentos a nivel ambulatorio recae en gran medida en analgésicos y antibióticos, los cuales pueden alterar el INR (13).

El estudio de Feldstein et al (2006) permitió ver a su vez las limitaciones del mismo, puesto que no se evaluó la receptividad por parte del personal médico, lo que permite determinar que este personal está más dispuesto a atender las alertas emitidas que a las interacciones farmacológicas que se estuviesen presentando desde antes de la implementación del sistema de alerta. Sin embargo, dentro del estudio el sistema de alerta logró reducir de manera estadísticamente significativa el número de prescripciones con esta interacción (13)

### **2.3.2 Series de tiempo en diabetes**

Albu et al. buscaron demostrar el impacto de un sistema de control de diabetes en atención primaria para toda una red de clínicas en New York. El cribado incluye pautas específicas para la detección de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes (43). Para el modelamiento de las series de tiempo se realizó un registro electrónico de salud, donde se buscó capacitar a personal de la salud y proveedores en usar las pautas de la Asociación Americana de Diabetes para la detección de cambios importantes de glicemia (44).

A través de este estudio Albu et al. identificaron a 40,546 adultos sin diagnóstico o cribado de DMII pero que habían tenido una cita con profesional en los meses de marzo de 2011 y diciembre de 2013. Las series de tiempo permitieron evaluar el impacto de la intervención en tres resultados: 1) proporción mensual de pacientes elegibles al programa de diabetes que reciben

pruebas de glicemia, 2) dos condiciones de comparación negativas (pruebas negativas de glicemia elevada entre pacientes no elegibles y detección de colesterol alto) y 3) rendimiento de los pacientes no diagnosticados de glicemia elevada entre los pacientes testeados (44).

Antes de la intervención la proporción mensual de pacientes elegibles que recibían las pruebas era de 7.4-10.4%, post intervención la detección de pacientes aumentaría considerablemente, mostrando un 18.6-25.3% de pacientes que eran testeados y que tenían niveles anormales de glicemia. La proporción de pacientes no elegibles para el programa también aumentó en un 5.0% sin presentar cambios en las pruebas de colesterol. Cerca de un 59% de los pacientes de los pacientes mostraron niveles de glucemia alterados antes y después de la intervención (44).

Este estudio permitió concluir que el cribado sistemático de alteraciones de glicemia permitió detectar y prevenir mayor cantidad de pacientes que podían llegar a tener DMII (44).

## **3.Objetivos y Metodología**

### **3.1 Objetivo General**

Evaluar como la inclusión en el Plan de Beneficios en Salud, el control de precios de medicamentos y la implementación de otras alternativas terapéuticas pudo influir en las cantidades de insulina empleadas antes y después de cada una de estas intervenciones

#### **3.1.1 Objetivos específicos**

- Determinar las diferencias en el número de insulinas utilizadas antes y después de su inclusión en el Plan de Beneficios en Salud y de la regulación de su precio.
- Cuantificar el cambio en las cantidades de cada insulina antes y después de su inclusión en el Plan de Beneficios en Salud y de la regulación de su precio.
- Determinar la diferencia de insulina glargina utilizadas antes y después del ingreso al mercado de insulina degludec.

### **3.2 Metodología**

Se obtuvieron los datos de las cantidades y números de pacientes por cada insulina a partir de la base de datos de una EPS de cobertura nacional. Para las intervenciones se tuvo en cuenta regulaciones de precios de medicamentos, y dado que estas aplican a partir de una fecha estipulada no se considerará un periodo de latencia. Otras intervenciones incluidas fueron el ingreso al PBS y en el caso de las insulinas de acción lenta (Detemir y Glargina) se tomó como una intervención la entrada de insulina Detemir al mercado.

Diseño del estudio: Estudio analítico, ecológico de tipo análisis de series de tiempo con uso de la técnica series de tiempo interrumpidas.

La población empleada corresponde a la población de pacientes a los cuales les fue entregada alguna de las insulinas estudiadas, fueron tenidas en cuenta todos los pacientes reportados por

la EPS a nivel nacional. La población durante los años de estudio se distribuye de acuerdo a lo que se observa en la Tabla 2, y dada la metodología empleada pueden ser tenidos en cuenta a todos los pacientes.

Sucursal	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
BARRANQUILLA	335	432	2380	5325	6962	9692	12936	17715	55777
BOGOTA	709	962	6027	13542	21111	31218	41534	56418	171521
BUCARAMANGA	209	217	1753	4468	10299	14804	18026	21107	70883
CALI	158	159	1178	2394	4000	6939	10999	14391	40218
CARTAGENA	267	362	2415	7121	11545	15920	19136	21898	78664
CUCUTA	7	9	0	0	0	0	10	14	40
GIRARDOT	38	16	125	331	653	979	1764	3172	7078
GUAVIARE	0	11	7	0	0	0	0	0	18
IBAGUE	135	127	1221	3931	6701	9232	11598	14536	47481
MANIZALES	820	826	2193	2797	4356	6670	7920	9971	35553
MEDELLIN	314	314	2355	5337	10249	13986	20855	27989	81399
MONTERIA	1	22	198	562	966	1668	3362	7412	14191
NEIVA	14	22	90	229	952	243	4	12	1566
PEREIRA	241	331	1500	2956	4402	6518	8036	10664	34648
PORTABILIDAD	0	0	0	0	0	0	5	7	12
SANTA MARTA	34	28	744	1357	1449	2091	2814	3963	12480
SIN REGISTRAR	0	0	0	9	4	0	0	41	54
SINCELEJO	14	23	115	338	520	744	954	1758	4466
VALLEDUPAR	90	185	936	1457	2165	3059	3721	5127	16740
VILLAVICENCIO	5	8	95	331	709	1318	1637	2079	6182

Tabla 1. Población de pacientes con insulinas por año en Cada sucursal de la EPS.

Los desenlaces serán medidos como Unidades Internacionales de cada insulina y costo de cantidades vendidas de medicamentos y porcentaje de pacientes con cada insulina

De las bases de datos de la EPS se buscó obtener los siguientes datos

Tabla 2. Tabla de Variables de datos de asegurador

Variable	Concepto
Medicamento	Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado (11).

Presentación	Forma de empaque y distribución de los medicamentos con sus respectivas medidas de contenido. Puede ser caja, blíster, sobre, frasco, x10 x20 x30 x500, unidades, mililitros, gramos, etc.(11)
ATC	El código ATC es el código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS. (11)
Código ATC	Código correspondiente al mayor nivel que lo haya asignado la OMS (Hasta el nivel 5). El código debe corresponder al principio activo. En caso de las asociaciones de principios activos que tengan código ATC se debe colocar el código de la asociación. Cada principio activo puede tener asociados varios códigos ATC (11).
CUM	Número consecutivo asignado por el INVIMA (11).
Número de unidades	Cantidad de unidades Vendidas del medicamento

Las Unidades Internacionales de cada insulina servirán para observar el comportamiento de las cantidades de esferos y viales utilizados en determinado periodo. Considerando que cada esfero de insulina contiene 300 unidades internacionales y cada vial 1000 unidades internacionales se realizó el cálculo respectivo multiplicando las cantidades de cada presentación por la cantidad de unidades presentes en cada presentación. Esto permitió estimar la cantidad total de insulina empleada cada mes sin importar la presentación, dado que las diferencias en técnicas de aplicación respecto a cada presentación y políticas institucionales orientadas a uso de medicamentos y formas de administración podían ser cointervenciones modificarían el comportamiento de las diferentes presentaciones.

El cálculo del porcentaje de pacientes con insulina deriva de un cociente donde se divide el número de pacientes con la insulina a estudiar con el número total de diabéticos en el mes de estudio. Sin embargo, cabe considerar que el número de diabéticos cada mes no fue un dato que pudo ser entregado por el Asegurador, se tuvo que calcular a partir del número total de afiliados en cada mes y la prevalencia de la enfermedad que se ha reportado en literatura del 8.5% (2, 35). Este cálculo de porcentaje de pacientes nos permite observar si el incremento de pacientes con insulina se dio gracias a las intervenciones o por el contrario si fue correspondiente al incremento de pacientes con la enfermedad.

Es importante considerar que la inclusión en el Plan en Beneficios en Salud (Conocido como Plan Obligatorio de Salud POS en su momento) y la regulación de precios del año 2012 entraron en vigencia el 1 de enero del mismo año, por lo que dadas las características de las series de tiempo son consideradas cointervenciones dado que no existe un periodo de tiempo que pueda diferenciarlas, por lo que el análisis de estas dos intervenciones debe ser conjunto bajo el criterio de las series de tiempo interrumpidas.



Las intervenciones evaluadas son las siguientes:

- Inclusión en el POS acuerdo 029 de 2011 vigente a partir del 1 de enero de 2012
- Circular 01 de 2011
- Circular 07 de 2013
- Circular 01 de 2014
- Entrada al Mercado de insulina Degludec, registro sanitario del 14 de agosto de 2014
- Resolución 718 de 2015
- Circular 01 de 2016

El procesamiento de los datos y la realización de las gráficas y los modelos se hizo empleando el software R studio versión 3.6.1 de código libre. Para los diagnósticos del modelo se empleó el Las pruebas de Jarque-bera, CUSUM, CUSUMQ y Ljung-Box. Para evaluar las variables de estudio se realizarán 20 modelos de series de tiempo interrumpidas considerando que las 5 insulinas tendrán 4 variables: costo, precio por unidad internacional y porcentaje de pacientes.

En primer lugar se realizará el modelo de regresión, donde se obtendrán los valores de estimado los cuales corresponden a los  $\beta$  que pueden afectarse por las variables dummy de tiempo, nivel o tendencia y los diferentes valores p para estos valores. Posteriormente se evalúo que los diferentes modelos cumplieran los supuestos de las series de tiempo.

Se obtendrán las gráficas ACF las cuales permitirán evaluar los valores p y q que serán posteriormente utilizados para los modelos ARIMA. Una vez obtenidos todos los valores p y q se procede a agregar estos a los modelos ARIMA, evaluando en estos las intervenciones que tuvieron impacto significativo para realizar la posterior actualización del modelo para obtener el modelo final.

### **3.2.2 Consideraciones éticas, ambientales y legales**

Considerando las disposiciones presentes en las “Normas Científicas, Técnicas y administrativas para la investigación en Salud”, según la resolución No. 008439 de 1993, este proyecto se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo.

La investigación sin riesgo se define para esta resolución como: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (título II, capítulo I, artículo 11).

En esta se consigna, además: “la investigación sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado” (título II, capítulo I, artículo 16, párrafo primero).

El autor declara no tener conflictos de intereses con la realización de este estudio

## 4.Resultados

A través de la metodología de series de tiempo interrumpidas se pudo observar el comportamiento de cada insulina en tres puntos importantes: porcentaje de pacientes con determinada insulina respecto al número de diabéticos, Unidades Internacionales de insulina utilizadas y costo respectivo de cada insulina.

Se hizo además la validación de los supuestos (ver anexo 2), para los 15 modelos se buscó comprobar la normalidad, homocedasticidad y autocorrelación, para esto se usaron las pruebas de Jarque.Bera, Ljung-box y CUSUM y CUSUMQ respectivamente.

Para la mayoría de los modelos se logró comprobar los 3 supuestos, por lo que sus inferencias a partir de los modelos tienen validez estadística. Para los modelos de costo de insulina Glulisina, costo de insulina lispro, UI de insulina lispro, costo de insulina Glargina no se cumplió el supuesto de normalidad, por lo que se realizó el gráfico de la función con el fin de evaluar si estas al menos presentan simetría, demostrando que si se presentó esta característica en los datos.

La gráfica de UI de insulina glargina mostró en la prueba de CUSUMQ una desviación ligera en su comportamiento, sin embargo, esta variable se coloca rápidamente dentro de los intervalos luego de la desviación, por lo que esto no es representativo.

Para la lectura adecuada de los siguientes resultados se recomienda leer las diferentes tablas, en las cuales se encuentra tabulados por las variables de estudio Unidades internacionales, % pacientes y costo los posibles cambios de nivel y tendencia de cada intervención, para estas se presentará una columna de *estimado* que muestra el valor de cambio en el nivel y tendencia para la variable de estudio que se pudo haber presentado tras la intervención, y a su vez se tendrá una columna que representa el valor p de significancia estadística que se relaciona ese valor de *estimado*.

### 4.1 Insulina glulisina

Al realizar las diferentes gráficas de series de tiempo se observó una tendencia general de cada una de las insulinas, a aumentar en costo, porcentaje de pacientes y UI empleadas por mes. A nivel general se observa que las intervenciones del año 2012 de medicamentos influenciaron en los tres aspectos a evaluar.

Las intervenciones tuvieron un impacto diferente dependiendo de la variable estudiada mostrando diferentes cambios a lo largo del tiempo, como se puede ver en la tabla 3, estos cambios estuvieron enmarcados principalmente en las intervenciones del año 2012 y la regulación del 2013 para el caso de UI. Para el costo las intervenciones determinantes fueron 2012, 2013 y 2014; mientras que para el porcentaje de pacientes las intervenciones de mayor impacto fueron las de 2012 y 2015.

La primera intervención toma la inclusión en el PBS de todas las insulinas y la regulación del precio de la insulina lispro, en esta se puede apreciar un cambio de tendencia creciente en todas las insulinas. Para Insulina glulisina se mostraron valores P significativos para el cambio de tendencia de manera global para las tres variables de estudio (ver ilustraciones 3, 4 y 5). En el caso de UI también se apreció un cambio de nivel post intervención, el cual mostraría un incremento no solamente en el crecimiento posterior al consumo de esta insulina sino que a su vez se daría un incremento de cerca de 41000 UI de consumo de esta insulina respecto al periodo pre intervención.

Figura 3. Conducta de las UI de Insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017.

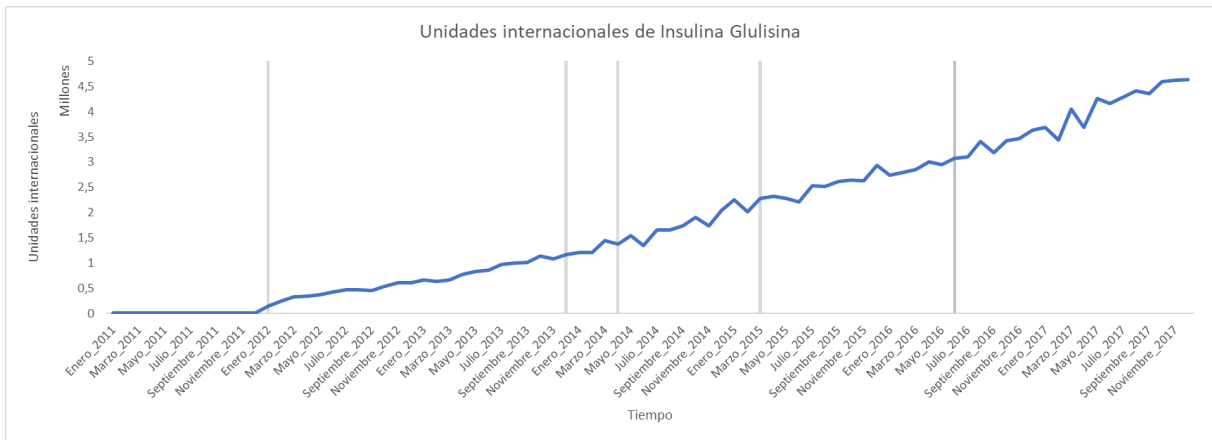


Figura 4. Comportamiento del costo de la insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017.

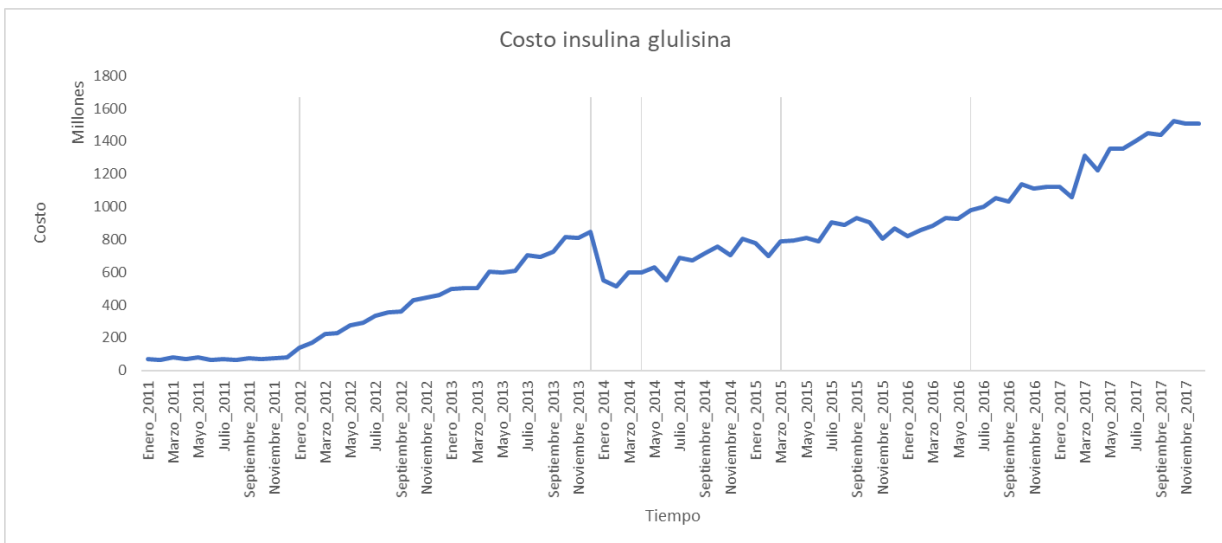


Figura 5. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017.

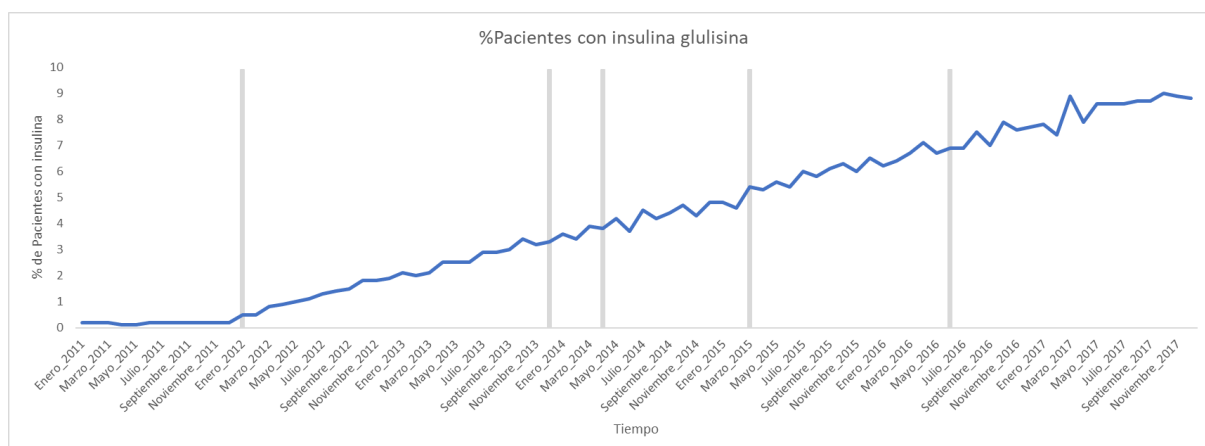


Tabla 3. Impacto de las regulaciones de precios e inclusión al PBS de insulina glulisina

Intervención	GLULISINA					
	UI		Pacientes		Costo	
	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P
Nivel 2012	142037.1	0.0336	0.184202	0.1990	38405256	0.2182
Tendencia 2012	40947.8	7.19E-06	0.124562	2.83E-09	29006564	3.82E-10
Nivel 2013	-43396.7	0.7228	-0.120092	0.6510	28096755	0.6266
Tendencia 2013	43854.1	0.3042	0.011587	0.9000	-107953482	8.63E-07
Nivel 2014	-94072.7	0.3497	0.060931	0.7790	73706427	0.1225
Tendencia 2014	-7286.4	0.8666	-0.047958	0.6100	96440829	1.13E-05
Nivel 2015	-8223.9	0.9220	0.402242	0.0300	10663547	0.7880
Tendencia 2015	-10956.1	0.4287	0.022988	0.4440	-7775708	0.2352
Nivel 2016	-51172.6	0.5537	-0.042565	0.4440	-21401577	0.5995

Tendencia 2016	-113559.1	0.3210	-0.271600	0.2740	-98043552	0.0717
-------------------	-----------	--------	-----------	--------	-----------	--------

## 4.2 Insulina Lispro

La primera regulación del año 2012 sólo intervino el precio de la insulina Lispro por lo que esta sería la que presentaría un cambio directo en su precio y que en sí debería tener un efecto importante en las tres variables respuesta, sin embargo, al considerar que todas las insulinas de acción rápida fueron incluidas en el PBS se evidencian los cambios de las variables de estudio las demás insulinas posterior a la primera intervención.

Como se puede observar en la tabla 4, las intervenciones del 2012 tuvieron impacto de nivel y tendencia para las tres variables de estudio, mostrándonos que a parte de la nueva tendencia de comportamiento post intervención, se presentaron incrementos en las cantidades, costo y porcentajes de pacientes de cerca de 9160 UI, \$517818 y 0.005% respectivamente, y este cambio se daría en el periodo inmediatamente posterior a la regulación del 2012.

Esta insulina mostraría un comportamiento anómalo en el mes de agosto de 2014 que se vería reflejado en las variables de costo y UI, dicho comportamiento muestra un punto que aparentemente no correspondería al comportamiento normal de estas variables, lo cual es consecuente dado que el número de usuarios no fue alterado en este mismo mes, por lo que el reporte de consumos y por ende de costo pueden tener un error. Estos dos modelos tampoco podrían validar los supuestos de las series de tiempo, por lo que mediante interpolación a la ecuación obtenida de la regresión se obtendrían los nuevos valores de este punto para las dos variables, lo que permitió obtener valores que al revisar nuevamente los supuestos permitían cumplir estos.

Como se puede evidenciar en la ilustración 7 nos permiten observar el comportamiento de insulina lispro a través del tiempo, mostrando que además del cambio presentado después de la primer intervención las regulaciones del año 2013 y 2015 tuvieron impacto en el costo de esta, en el caso de 2013 mostrando un descenso en esta variable y en la intervención de 2015 un aumento en el costo.

La variable de % de pacientes (ilustración 8) mostraría que posterior 2012 el comportamiento se mantendría estable, evidenciando que las siguientes intervenciones no tendrían un impacto estadísticamente significativo.

Figura 6.. Conducta de las UI de Insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017.

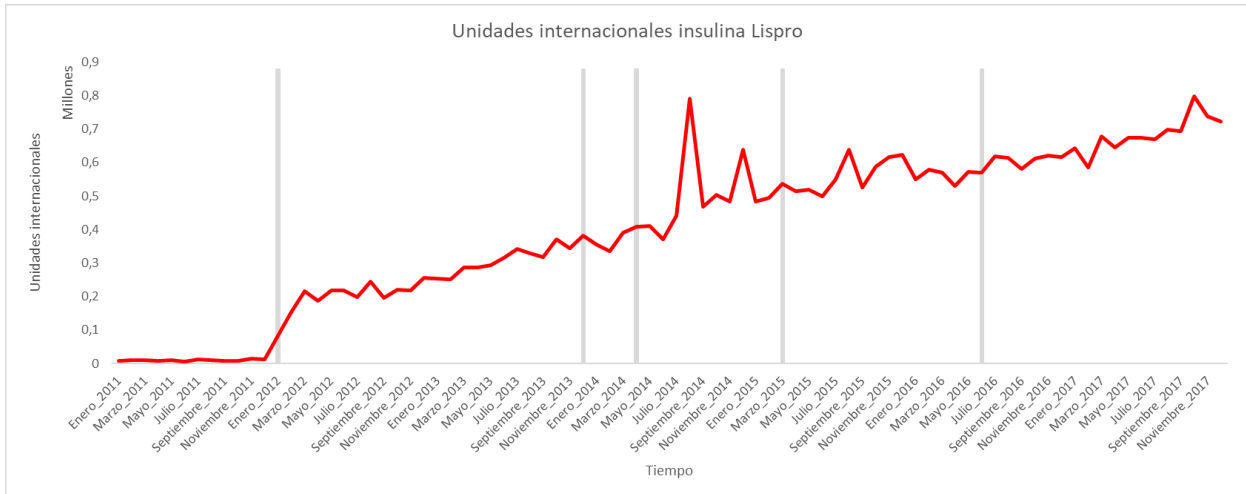


Figura 7. Comportamiento del costo de la insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017.

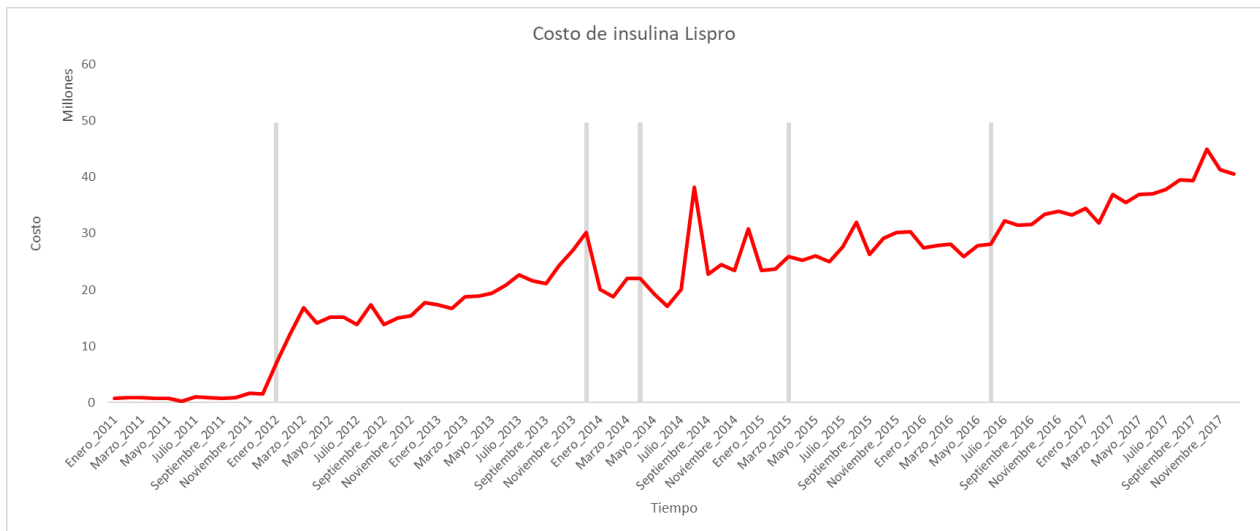


Figura 8. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017.

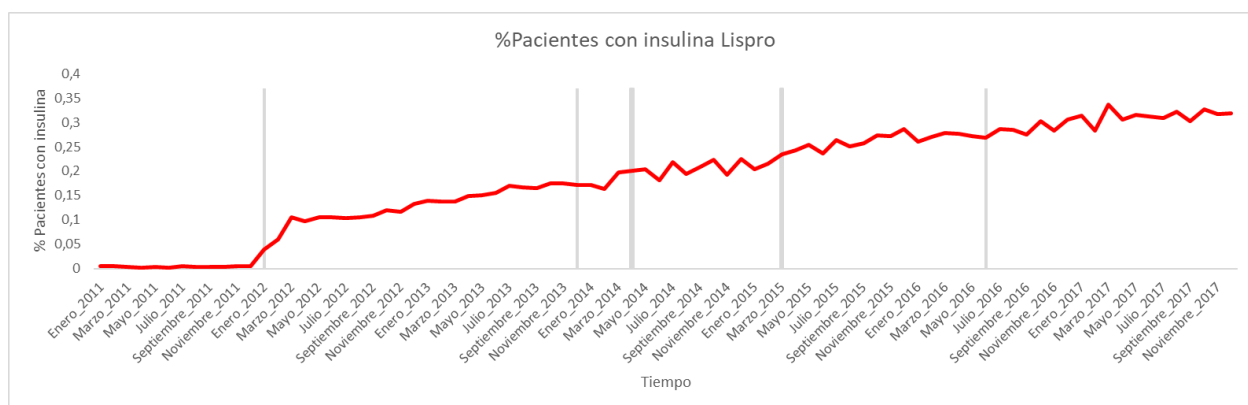


Tabla 4. Impacto de las regulaciones de precios e inclusión al PBS de insulina lispro

Intervención	<b>LISPRO</b>					
	UI		Pacientes		Costo	
	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P
Nivel 2012	127932.9	2.39E-05	6.25E-02	0.0000	9352442	1.44E-07
Tendencia 2012	9158.9	1.41E-02	4.89E-03	2.87E-06	517818	1.40E-02
Nivel 2013	7775	0.8826	-2.31E-02	0.1009	5406437	0.0726
Tendencia 2013	-8721.8	0.6340	1.80E-03	0.7098	-3149608	3.20E-03
Nivel 2014	26820	0.6580	1.10E-02	0.3379	2700446	0.4311
Tendencia 2014	4870	0.8504	-5.26E-03	0.2884	1783283	0.2242
Nivel 2015	19706	0.6172	1.61E-02	0.0963	1657403	0.4575
Tendencia 2015	37904.2	6.41E-05	3.43E-03	0.0321	1869743	0.0004
Nivel 2016	4080.4	0.9125	1.14E-03	0.9074	1798389	0.3930
Tendencia 2016	9429.6	0.4698	-6.53E-04	0.8497	816706	0.2693

### 4.3 Insulina Aspartato

Para esta insulina se mantendría el comportamiento general de las otras insulinas rápidas, como se puede apreciar en la tabla 5, las intervenciones del año 2012 mostraron tener impacto significativo en las variables estudiadas, evidenciando un cambio de tendencia general que impulsó el crecimiento de estas post intervención, mostrando a su vez un pequeño cambio de nivel en esta misma intervención en la variable de % de pacientes.

Se observaría además que para las variables de UI y % de pacientes no habría cambios importantes, lo que también se puede ver gráficamente en las ilustraciones 9 y 11, y estas mantendrían un comportamiento casi inalterado por las siguientes intervenciones.

La variable de costo (ver gráfica 10) presentó cambios en las intervenciones de 2013 y 2014 además de la regulación del año 2012, en este caso la regulación de 2013, la cual impactaría de manera directa en esta mostró una disminución en el costo de este medicamento de \$4408803, las otras dos intervenciones de impacto mostrarían un incremento en esta variable.

Figura 9. Conducta de las UI de Insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017.

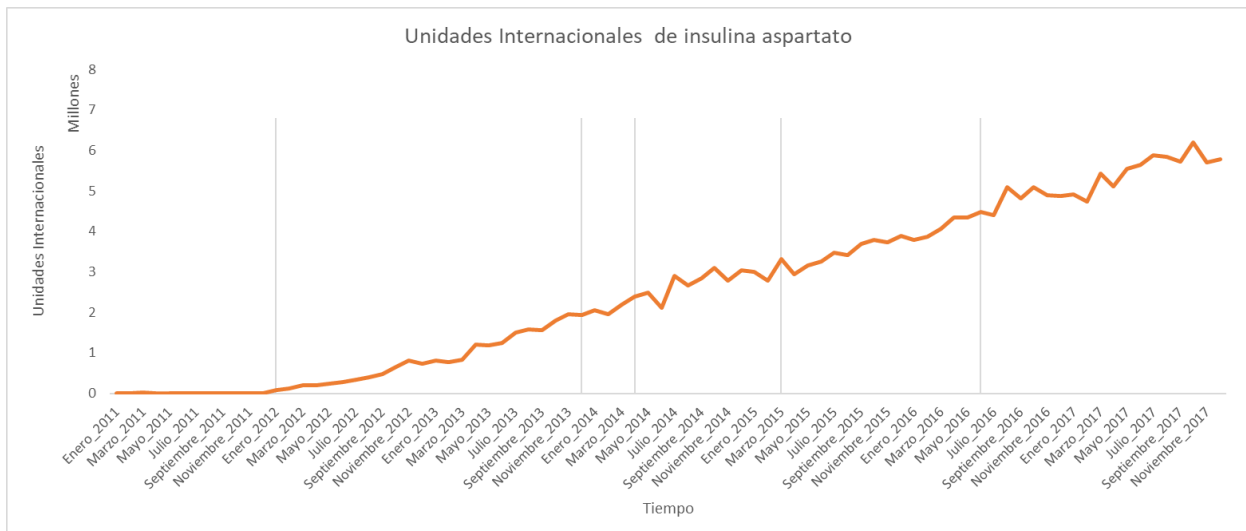




Figura 10. Comportamiento del costo de la insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017.

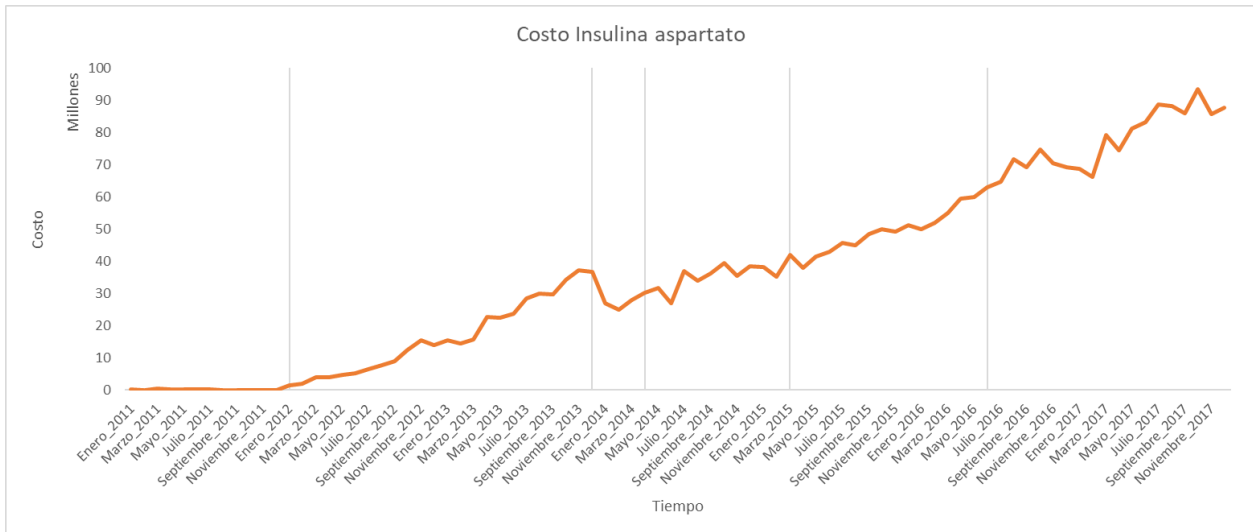


Figura 11. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017.

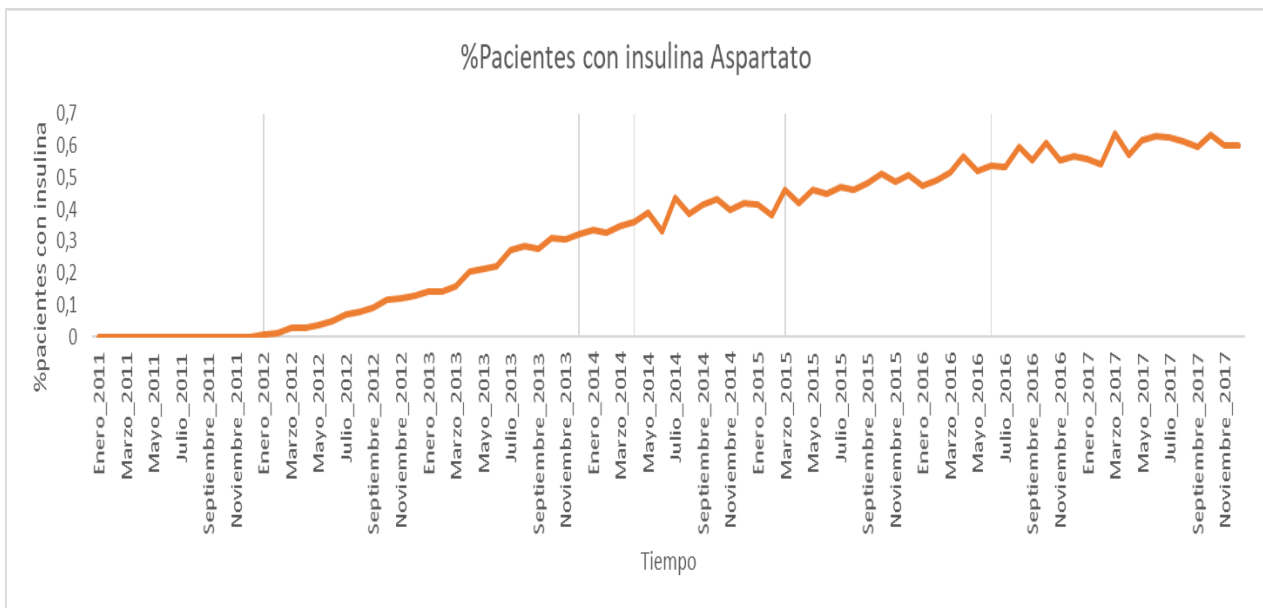


Tabla 5. Impacto de las regulaciones de precios e inclusión al PBS de insulina aspartato

Intervención	ASPARTATO					
	UI		Pacientes		Costo	
	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P
Nivel 2012	-171724	0.1400	-2.91E-02	0.0471	-3237228	0.1048
Tendencia 2012	83856	3.18E-07	1.45E-02	4.07E-11	1605457	2.08E-08
Nivel 2013	130014	0.5460	1.47E-02	0.5837	3207921	0.3844
Tendencia 2013	-16416	0.8260	-7.88E-03	0.4001	-4408803	9.22E-04
Nivel 2014	219795	0.2150	2.91E-02	0.1889	5128833	0.0923
Tendencia 2014	-2990	0.9690	-2.57E-03	0.7875	3632496	0.0067
Nivel 2015	-93088	0.5290	1.35E-02	0.4648	-820282	0.7455
Tendencia 2015	28088	0.2490	3.35E-03	0.2723	542744	0.1940
Nivel 2016	45847	0.7620	2.42E-03	0.8984	1367630	0.5986
Tendencia 2016	-78614	0.1420	-1.27E-02	0.0585	-1216020	0.1841

#### 4.4 Insulina Detemir

Para insulina detemir se daría un comportamiento después del año 2012 al igual que las demás insulinas a pesar de que esta es de acción lenta. Las intervenciones del año 2012 mostraron un cambio de tendencia creciente en las tres variables de estudio (tabla 6). Para el caso de las variables de UI y % de pacientes las intervenciones no presentarían cambios estadísticamente significativos en estas variables respuesta, sin embargo, se observa en las ilustraciones 12 y 13 que la tendencia del comportamiento se ve afectado a lo largo del tiempo, suceso que no puede ser explicado por las intervenciones modeladas.

La variable de costo mostró cambios de tendencia en las intervenciones de 2012 y 2014, en el caso de la primera aumentando el costo del medicamento y en el caso de la segunda cambiado la tendencia a un comportamiento decreciente. Cabe resaltar que las intervenciones del 2012 también permitieron un cambio de nivel en esta variable.

Figura 12. Conducta de las UI de Insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017.



Figura 13. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017.



Figura 14. Comportamiento del costo de la insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017.

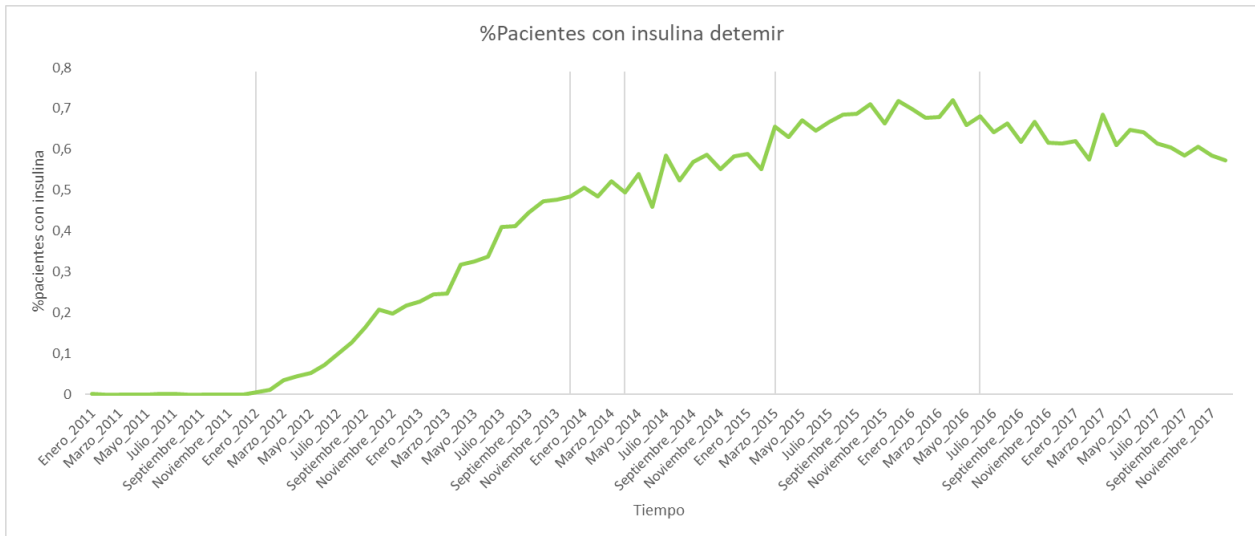


Tabla 6. Impacto de las regulaciones de precios, entrada al mercado de insulina degludec e inclusión al PBS de insulina Detemir

Intervención	<b>DETEMIR</b>					
	UI		Pacientes		Costo	
	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P
Nivel 2012	-93232	1.54E-02	-4.59E-02	0.0056	-13017331	7.43E-03
Tendencia 2012	39573	1.00E-11	2.26E-02	2.00E-16	5556116	1.89E-13
Nivel 2013	85096	0.2268	4.81E-03	0.8725	12882804	0.1467
Tendencia 2013	-23677	0.3324	-1.34E-02	0.2010	-18341888	8.08E-08
Nivel 2014	-55440	0.4920	-4.10E-02	0.2366	3808984	0.7070
Tendencia 2014	27990	0.4162	9.99E-03	0.4971	16791872	2.21E-04
Nivel 2015	47219	0.3689	5.77E-02	0.0119	6361527	0.3360
Tendencia 2015	13844	2.46E-01	2.69E-03	0.5971	1495578	0.3185

Nivel 2016	-56903	0.2518	-1.70E-02	0.4216	-4586484	0.4614
Tendencia 2016	9639	0.5783	-2.62E-04	0.9718	2115488	0.3332
Nivel Degludec	83036	2.01E-01	-1.50E-04	0.9957	7248283	3.7E-01
Tendencia Degludec	-31554	0.2338	-1.49E-02	0.1903	-2897577	3.8E-01

Durante la realización de las series de tiempo se evaluó la posibilidad de que la insulina Degludec también tuviese influencia en otras insulinas de acción lenta, en el caso particular de los medicamentos estudiados la insulina Detemir. Para esto se realizó un modelamiento adicional de series de tiempo contemplando como intervención adicional el ingreso al mercado de Tresiba®.

A través del modelamiento se pudo encontrar que las variables de estudio para insulina Detemir no se impactaron por la inclusión al mercado de degludec, ninguno se vio afectado por nivel o tendencia con valores de significancia estadística representativos.

## 4.5 Insulina Glargina

La insulina glargina repetiría el comportamiento de las demás, mostrando un cambio creciente para las variables de estudio posterior a las intervenciones del año 2012. Las variables de UI y % de pacientes no se alterarían por las posteriores intervenciones, la tendencia de crecimiento de estas variables sería la que se daría gracias a la primer regulación (ver ilustraciones 15 y 17)

En la tabla 7 se puede observar como las variables estudiadas muestran un comportamiento a lo largo de las diferentes intervenciones. Para el caso de la variable de costo se observa que a parte de las intervenciones del año 2012, las correspondientes del año 2013 y 2014 mostrarían cambios de tendencia, en el caso de la intervención de 2013 se verían un notable cambio decreciente en esta variable, para la del año 2014 se vería un nuevo incremento en el costo de este medicamento (ver ilustración 16). Para esta insulina se evaluaría la inclusión al mercado de la insulina degludec, la cual mostró no afectar el comportamiento de esta o de las demás variables.

Figura 15. Conducta de las UI de Insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017.

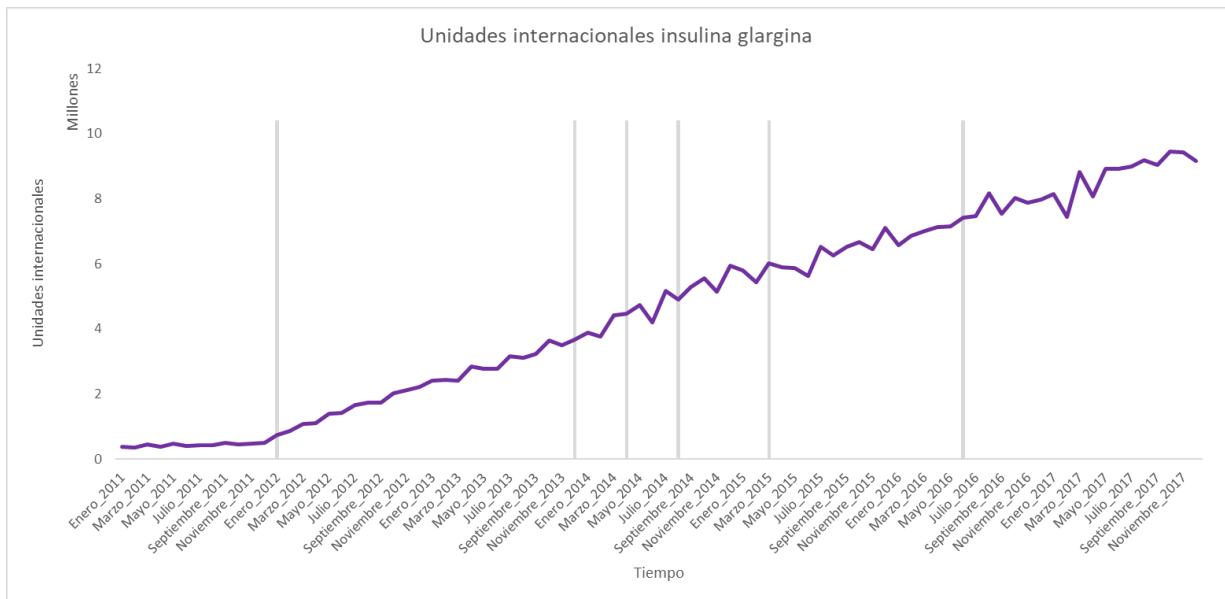


Figura 16. Comportamiento del costo de la insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017.

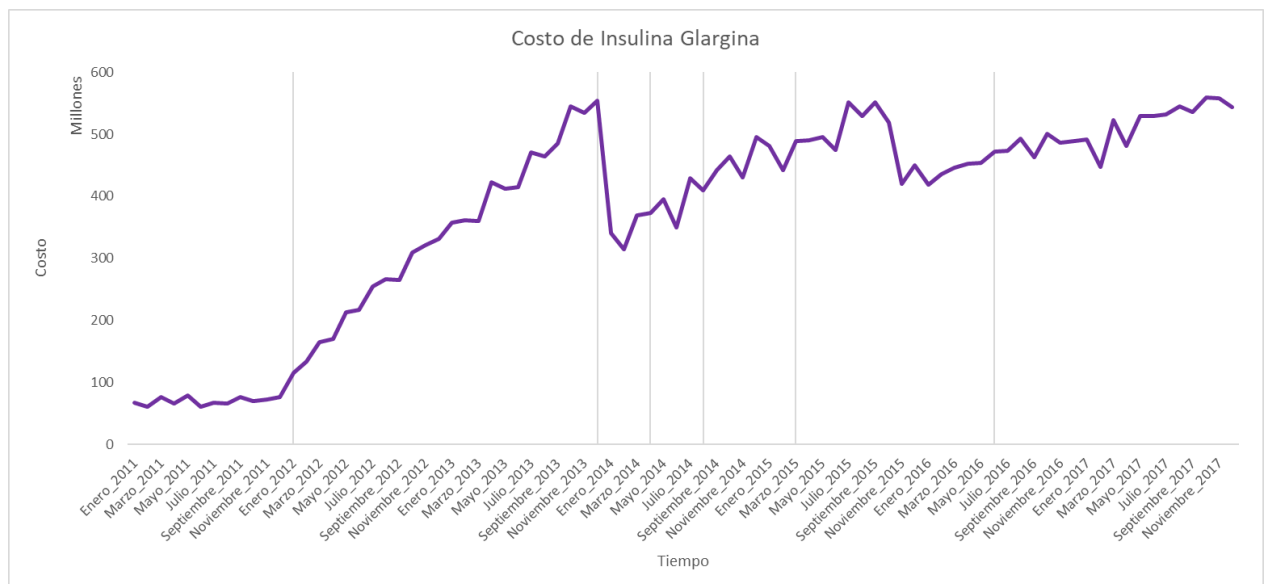


Figura 17. Porcentaje de los pacientes diabéticos tratados con insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017.

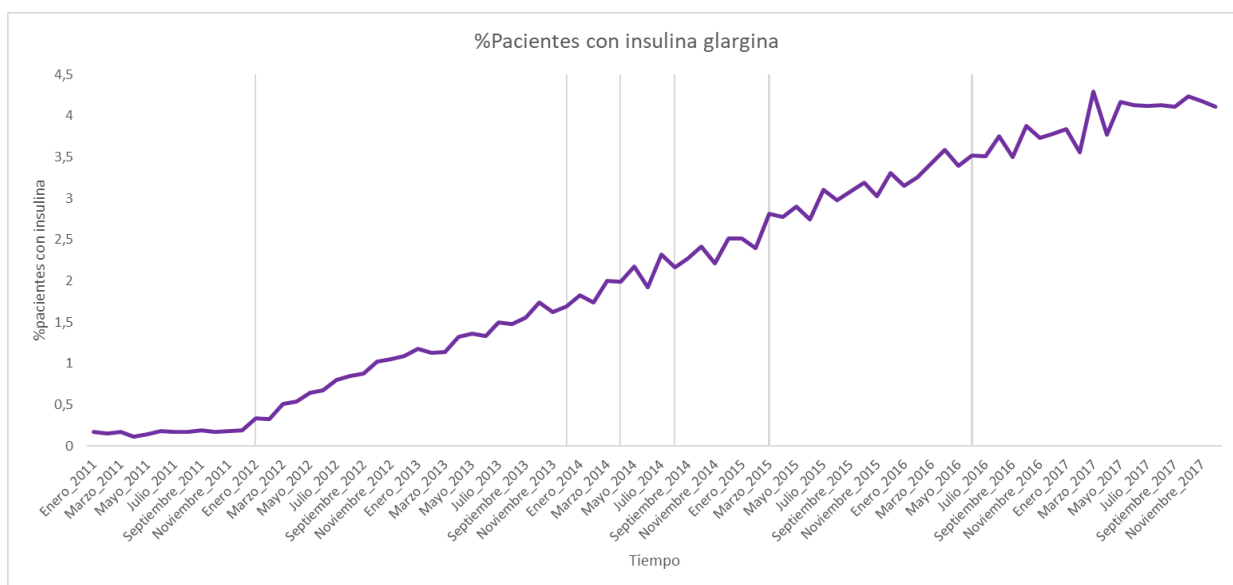


Tabla 7. Impacto de las regulaciones de precios, entrada al mercado de insulina degludec e inclusión al PBS de insulina Glargina

Intervención	GLARGINA					
	UI		Pacientes		Costo	
	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P	Estimado	Valor P
Nivel 2012	194301	2.25E-01	1.39E-01	0.0677	34502493	7.61E-02
Tendencia 2012	116642	2.75E-07	5.71E-02	1.23E-07	17913118	4.89E-10
Nivel 2013	-165289	0.5772	-1.01E-01	0.4727	5943115	0.8680
Tendencia 2013	85487	0.4075	2.35E-02	0.6300	-76646426	4.00E-08
Nivel 2014	-3350	0.9922	-2.79E-02	0.8627	48695237	0.2389
Tendencia 2014	-53080	0.7149	-7.71E-03	0.9107	70437389	1.43E-04
Nivel 2015	-131353	0.5538	2.12E-01	0.0462	40343913	0.1349
Tendencia 2015	17848	7.22E-01	5.49E-03	0.8173	-10535181	0.0858
Nivel 2016	54261	0.7952	-6.42E-03	0.9482	-679892	0.9785
Tendencia 2016	-25624	0.7266	-4.28E-02	0.2193	-3560128	0.6876

Nivel						
Degludec	134520	6.23E-01	-4.6E-02	0.7218	17262966	6.01E-01
Tendencia						
Degludec	-53184	0.63364	-2.98E-02	0.5728	-4954497	0.7131

## 5. Análisis y discusión

A través de las series de tiempo se pudo observar la influencia de las diferentes políticas en el comportamiento de las insulinas estudiadas a través del tiempo. Dentro de las primeras cosas que se deben detallar es que dado que la inclusión al PBS y la primera regulación de precios que aplicó para insulina Lispro se efectuaron de manera simultánea, no se puede establecer bajo la metodología de Series de tiempo interrumpidas cual de las dos intervenciones es responsable de los cambios en las variables respuesta, sin embargo, al tomar estas como una sola intervención en el tiempo nos permite apreciar la importancia de estas en dichas variables.

La Circular 01 de 2011, contendría dentro del documento publicado a la insulina Lispro y otros medicamentos y establecería un control directo sobre el precio de medicamentos que tenían tres o menos oferentes en el país (5). Considerando que esta regulación no especificó dentro del documento que metodología se realizó para el control de precios se ve como esta fue un primer intento para el control de precios de tratamientos que podrían estar teniendo un impacto económico o en salud en el momento de realizar dicho documento (5).

Considerado que las guías de práctica clínica en Diabetes no aparecerían en 2011 ni en 2012, se puede ver que la influencia de las intervenciones del 2012, donde el control de precios y la inclusión en el PBS impactaron de manera significativa en las variables de estudio en todas las insulinas estudiadas, sin importar si fueron reguladas en su precio o no, permitiendo un mayor acceso a los medicamentos y consecuentemente en las cantidades de los mismos y el costo.

Teniendo en cuenta que la inclusión al PBS la cual se realizó a través del acuerdo 029 de 2011 es una intervención orientada a disminuir los trámites requeridos para el acceso del medicamento para el paciente, esta intervención es clave para el acceso a los mismos, por lo que debería afectar directamente el comportamiento de las variables de UI y % de pacientes en cada medicamento (22). Considerando que esta entra en vigencia al mismo tiempo que la regulación tiene un efecto simultáneo y que como políticas impactan positivamente a los pacientes.

La regulación del año 2013 llegaría gracias a la Circular 07 del mismo año, la cual trajo nuevos criterios para la regulación de precios. Dentro de los medicamentos regulados fueron incluidos medicamentos que representarán un alto gasto farmacéutico (en las cuentas No POS, POS o en los gastos de Bolsillo de pacientes), medicamentos que impactaron en un aumento del gasto-per cápita o que representaban distorsiones en el mercado (25). Dentro de esta regulación fueron incluidas las insulinas que no fueron reguladas previamente: Glargina, Glulisina, Detemir y Aspartato, considerando a su vez que en esta norma se realizaría en base a los CUM de los diferentes medicamentos



Esta intervención tuvo un peso en el cambio de tendencia en el costo de las insulinas reguladas por la Circular 07 de 2013, variable que mostró un descenso en los meses posteriores hasta la siguiente regulación. Insulina Lispro no sería regulada en esta circular, sin embargo, mostraría un cambio en el costo de manera similar a las demás insulinas. Por otra parte, esta regulación modificaría la tendencia a un valor negativo, es decir, el costo no aumentaría, sino que disminuiría durante los meses siguientes hasta la siguiente regulación. Cabe resaltar que las Unidades Internacionales de insulina Lispro y el porcentaje de pacientes continuó con una tendencia creciente, lo que podría permitir inferir que la regulación de estas insulinas impulsó un cambio en el costo de un medicamento no regulado en esta norma sea por una política institucional o por una fuerza de mercado

Las insulinas reguladas por circular 07 de 2013 mostrarían que la tendencia en unidades internacionales de las insulinas, así como los porcentajes de pacientes con estas continuó en términos generales la misma tendencia de crecimiento con las que venían desde la regulación del 2012, sin embargo, el costo de estas se vio afectado por la intervención presentando tendencias de disminución de esta variable. A través del modelamiento realizado se logró evidenciar que los valores p presentaban valores menores a 0.001, lo cual denota que esta intervención tuvo un impacto estadísticamente significativo en el cambio de tendencia del comportamiento de la variable.

La regulación de precios del año 2013 permitió entonces, un control en el gasto durante el tiempo en el cual fue lanzada hasta siguiente regulación. En las diferentes series de tiempo se evidenció que la intervención tuvo un impacto importante en el cambio de tendencia y esto se reafirma a través del modelamiento estadístico. Sin embargo, la tendencia o nivel del acceso a los medicamentos no se vio afectado por esta, a la par de las cantidades de los medicamentos ordenados tuvo el mismo comportamiento, esto hace ver que la intervención de control de precios no implica aumento en la base de pacientes que adquieren el medicamento o en una permisividad para aumentar la cantidad de estos usados por la población que los requiere, no obstante, es una herramienta que permite controlar el gasto que implican estos para el asegurador y el sistema de salud en general.

La regulación de precios del año 2014 se daría a partir de la Circular 01 del 2 de abril, esta regulación tendría la misma metodología del año anterior y buscaría regular nuevamente el precio de las insulinas a través de la misma metodología del año anterior. En esta regulación añadiría un tipo de control adicional, dado que se regularía el precio de insulinas por principio activo, esto posiblemente previendo la oportunidad de ingreso de medicamentos biosimilares que pudiesen entrar al mercado colombiano y que al no estar regulados por el CUM podrían generar un bache en la regulación. En este documento se regula específicamente a la insulina Lispro a través de principio activo, fijando un precio por UI (26).

La intervención de la regulación de 2014 mostraría una influencia sobre el costo a nivel de las insulinas hayan sido reguladas o no bajo esta Circular, en este caso se mostró un repunte en esta variable, modificando la tendencia a un aumento en el costo. Esto sería evidente dado que

todas tuvieron un cambio apreciable gráficamente y que se confirmaría estadísticamente a través del modelamiento, teniendo en su mayoría valores p con significancia estadística para este cambio. Sin embargo, las variables de unidades internacionales de insulina y porcentaje de pacientes no tuvieron cambios para casi todas las insulinas, las cuales mostraron una tendencia de crecimiento que poco se vio afectada de manera gráfica y estadística.

Es imperativo resaltar que la regulación del año 2013 se dio en diciembre del mismo año, y la de 2014 salió a publicación apenas 4 meses después. A su vez, esta última sólo reguló nuevamente la insulina Lispro, y a pesar que no mostraba una influencia directa sobre las demás tuvo un impacto al menos en el costo de todas, mostrando una vez más que a pesar que la regulación no impacta directamente a uno de los medicamentos de manera específica, al estar relacionadas las insulinas entre sí (dada su aplicación terapéutica) estas regulaciones tendrán consecuencia de manera extensiva a las demás al menos en la variable de costo.

En el mismo 2014 se otorgaría el registro sanitario a la insulina Degludec bajo la marca comercial Tresiba®, registro sanitario que fue otorgado el 13 de agosto y que introduciría al mercado una alternativa terapéutica (27). La intervención de entrada al mercado de esta insulina tenía posibilidad de influir en el comportamiento de las insulinas de acción lenta, dentro de las cuales se encuentran Glargina y Detemir. Las series de tiempo para las variables de insulina glargina no mostraron que esta se viera afectada por el ingreso al mercado de Degludec, esto tendría varias razones posibles: en primer lugar, que Glargina ya tenía un nicho de paciente anidado desde que ésta entró mientras que la nueva insulina tendría que empezar a competir por los pacientes, cosa que durante el tiempo de estudio no pudo cumplir. En segundo lugar, que el número de pacientes que accedían a insulina degludec y el número de pacientes que les era ordenada insulina glargina era similar, lo que muestra el comportamiento con poca variabilidad en el comportamiento.

Gracias a lo observado con insulina glargina se planteó la inquietud si esto mismo hubiese podido ocurrir con Insulina Detemir. A través de las series de tiempo se evidencia que del comportamiento de esta no se vio afectada por la entrada de degludec al mercado en ninguna de las variables de estudio.

La regulación del año 2015 sería efectiva a partir del día 11 de marzo, está buscaría regular todas las insulinas a través del CUM y tendría la metodología planteada por la regulación de 2013. Esta intervención mostraría cambios en el comportamiento de algunas variables de las insulinas, uno de estos corresponde al porcentaje de pacientes con insulina Detemir el cual tuvo un incremento de nivel bajo (0.057) con un valor de significancia estadística de 0.01, este cambio, aunque pequeño se produjo a pesar que el precio por unidad internacional no tuviese un cambio importante y pudo estar relacionado a esta intervención.

Esta intervención mostró un cambio de nivel en el porcentaje de pacientes con insulina glargina, este cambio tendría una magnitud pequeña la cual gráficamente es algo difícil de apreciar, a su vez este tuvo una significancia estadística menor a otras intervenciones, en este caso el valor p sería de 0.04. El costo y las unidades internacionales de insulina lispro se vieron impactados por la regulación del año 2015, estos cambios se dieron a nivel de tendencia siendo esta afectada positivamente, favoreciendo el incremento del costo y de las cantidades de insulina. Este cambio

no sería acompañado de un cambio significativo del número de pacientes lo que permite determinar que en este periodo de tiempo se incrementaron las dosis de insulina sin aumentar el acceso de un número considerable de pacientes al tratamiento.

La regulación de precios de 2015 no permitió ver un cambio en costo de las demás insulinas, esto dado a que los cambios generales en precio por unidad internacional no fueron radicales. Esta intervención tuvo una intención de mantener un precio cercano a las anteriores regulaciones, juntando en un solo documento las insulinas análogas estudiadas, sin embargo, no ejerció un cambio considerable en cuanto al precio, lo que se evidencia en que no hubo un impacto considerable en la variable de costo en la mayoría de insulinas. Lo anterior permite evidenciar que después de una serie de intervenciones en el costo a través de los años, si se desea tener impactos considerables cada vez que se regule un precio es necesario hacer cambios significativos en este dado que estas intervenciones no favorecen un cambio per se, sino que deben estar acompañadas de una metodología y un valor acorde al mercado, que busque tener un impacto significativo de acuerdo a las metas y a las proyecciones esperadas.

Las Unidades internacionales de insulina Detemir mostraron un cambio decreciente en su tendencia teniendo como valor  $p$  0.064, esto puede darse a que la inclusión al PBS de otras insulinas, especialmente glargina pudo limitar el número de pacientes que iniciaría o continuaría terapia con esta insulina.

La última regulación a analizar se daría a través de la Circular 01 del 2016, esta sería vigente a partir del 1 de junio y regularía el precio de las insulinas estudiadas a través del CUM. Esta intervención tuvo casi ningún impacto en las variables de estudio en las diferentes insulinas, esto pudo darse dado que el cambio en precio no fue importante, lo que no afectaría considerablemente el costo de los diferentes medicamentos estudiados. Además, teniendo en cuenta que la población objetivo de tratamiento ha venido estabilizándose a través del tiempo y a su vez, accediendo a las cantidades necesarias de los mismos esta última intervención no tendría un impacto considerable para estas.

La única variable que se vería afectada por la regulación de precios del año 2016 fue la de pacientes con insulina aspartato, esta tuvo un leve cambio decreciente en la tendencia y el valor de significancia estadística sería de 0.058. Este cambio puede no tener como única explicación la regulación, dado que el uso de otras insulinas e incluso la entrada de todas estas al PBS pudo favorecer que se iniciaran pacientes en otra alternativa de insulinas rápidas.

## 5.1 Caso Insulina Detemir

La insulina detemir mostró a lo largo de este estudio un cambio decreciente en el número de pacientes a lo largo del tiempo. Este cambio no fue abrupto y no se presentó en una intervención de manera concreta, además en ninguna de ellas se tuvo una significancia estadística para poder determinar qué pudo haber tenido un impacto. A través del tiempo de estudio se logra ver una disminución paulatina del número de pacientes, así como de las unidades internacionales.

En las guías de práctica clínica publicadas en el año 2015 para Colombia, y que se basan en las guías establecidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés)

no establece en concreto un tipo de insulina basal para el tratamiento de un paciente, sencillamente busca orientar el uso de esta insulina de acuerdo con la condición clínica y a la patología del paciente, por lo que nos muestra que el descenso del uso de este medicamento no está implícitamente relacionado por la implementación de estas guías (24,25,26,27).

Considerando esto se puede pensar que el descenso en el uso de insulina Detemir puede estar relacionado con una preferencia en el uso de otras insulinas basales, especialmente glargina, considerando las características farmacocinéticas que tiene esta última, dado que glargina posee un tiempo de acción más prolongado respecto a Detemir, lo que puede favorecer un menor número de hipoglucemias y esto a su vez oriente la conducta de prescriptores, que motivados por los desenlaces clínicos o por los eventos adversos que pueden producir las variaciones abruptas de glucemia en el paciente, se hayan trasladado al uso de glargina y considerando que esta ha sido regulada a través del tiempo, la opción de esta insulina basal presentaba una alternativa efectiva para los tratantes.

## 5.2 Análisis de precios por unidad internacional

El objetivo de las regulaciones de precios de medicamentos es impactar en el costo en salud de estos para el sistema de salud, por tal motivo se evaluó el impacto de la regulación en los precios por unidad internacional reportado por el asegurador. Se realizó la evaluación de series de tiempo de los precios por UI de cada una de las insulinas lo que permitió evidenciar que la primera regulación de precios realizada en el año 2012 tuvo un gran impacto en el precio de estos medicamentos, en términos generales impulsando la disminución de la variable (los valores  $p$  fueron de 0.01 o menores). Las posteriores regulaciones mostrarían en determinados casos impactos significativos en esta variable para las demás insulinas dependiendo de qué regulación.

La regulación del año 2012 fijaría un precio por UI de cerca de \$68 para la insulina lispro, el precio reportado durante los meses venía en incremento que llegó hasta los \$129, sin embargo, gracias a esta regulación caería paulatinamente hasta que cerca de los meses del mes de julio se estabilizaría cercano al precio de regulación. Esta primera regulación tendría una influencia no directa sobre las insulinas rápidas aspartato y Glulisina las cuales disminuirían su precio por unidad. Para el caso de insulina Glulisina este cambio sería de \$6400 por UI aproximadamente hasta un valor fluctuante entre los \$700 a \$750 durante el resto del año, para el caso de insulina aspartato se tendría un cambio de \$38 presente durante el 2011 hasta un valor cercano a los \$18 posterior a la regulación.

Este cambio puede explicarse debido al uso de estos medicamentos, dado que según las diferentes guías de práctica clínica las insulinas Lispro, aspartato y Glulisina pueden escogerse sin mayor diferencia para el tratamiento del paciente diabético, por lo que la regulación de una de estas impulsaría a que el precio de las otras se viese afectado, por la intercambiabilidad de estas, lo que favorecería que los precios de las otras dos opciones terapéuticas se disminuyeran con el ánimo de ser competitivas (23,24,25).

La regulación del año 2013 tuvo por objetivo la regulación de las insulinas faltantes en el año anterior, sin embargo, serían las insulinas de acción lenta las que se vieron afectadas teniendo significancia estadística en los cambios que presentaron. Para el caso de insulina Detemir se observó que pasó de tener un precio por UI de \$140 a cerca de \$88, un valor que sería el plasmado en la regulación, esta regulación mostró tener un impacto significativo, teniendo un valor p de 0.03. Insulina glargina mostraría un cambio de precio que pasaría de un valor de \$150 a \$84 aproximadamente (igual al valor de regulación) y con un valor de significancia estadística de menos de 0.01. Estas insulinas podrían competir una contra la otra, dado que pueden ser intercambiadas una por otra dadas sus limitadas diferencias, por lo que estos valores serían cercanos.

Las insulinas rápidas tuvieron cambios pequeños en el valor que se modificó durante el 2012, insulina aspartato mostraría un cambio gráficamente después de la regulación del 2013, sin embargo, el modelamiento permite observar que este no es estadísticamente representativo. Estos comportamientos pueden explicarse dado que la regulación del año 2012 ya había impulsado la disminución del precio en las insulinas Aspartato, Glulisina y Lispro, aunque fuera esta última la que estaría en la norma, por lo que en el año 2013 al regular las otras dos alternativas de acción rápida el cambio de valor que fue poco respecto a los cambios realizados en el año anterior, por lo que esta regulación tuvo un impacto limitado para el caso de estos medicamentos.

Las siguientes regulaciones de precios no tendrían un impacto importante en las insulinas Lispro, aspartato, Glulisina y Detemir, esto podría deberse a que las diferencias en el precio establecido por UI en cada año eran pequeñas, siendo en casos de menos de \$15 entre un año y otro, por lo que estos pequeños cambios no influirían en el comportamiento de esta variable y consecuentemente en el Costo de las mismas posterior a las regulaciones de mayor impacto.

El precio por UI de insulina glargina sería el único que se vería afectado por una siguiente intervención, más concretamente por la de 2014, la cual, aunque no buscó regular el precio de manera directa. Este comportamiento tiene una característica propia de esta insulina, dado que en los datos se observa que el precio por UI de esta hormona caería hasta el valor de regulación hasta enero de 2014, considerando la proximidad entre la regulación del año anterior y la que se daría durante este año (y que buscaría regular a Lispro) se podría pensar que actuarían como cointervenciones, esto en vista a que el tiempo entre una y otra, así como el tiempo que demoró en reflejar el cambio de precio se tendría un periodo de tiempo corto, lo que en el modelamiento implicaría que esta intervención tuviese un impacto significativo a pesar de posiblemente no tener ninguna relación.

### **5.3 Contraste con la literatura**

El presente estudio resulta innovador considerando que la aplicación de la metodología de series de tiempo interrumpidas en la regulación de precios y la inclusión de estos medicamentos estudiados en un plan de salud (PBS) no ha sido reportada en la literatura hasta el momento. Considerando esto se realizará un contraste de los resultados con trabajos que emplean series de tiempo y políticas similares y extrapolables.

Martins et al. publicó un trabajo que resume los cambios en dispensación de medicamentos antihipertensivos y medicamentos usados en el tratamiento de la diabetes empleando las series de tiempo interrumpidas. Este estudio buscó evaluar el impacto de un aumento del número de farmacias del programa Farmacia Popular que se promovió en 2009 y a su vez la reducción del pago de los medicamentos en estas farmacias que pasó de ser de un 10% del precio de venta por parte del paciente; a su vez se evaluó una segunda intervención en 2011 donde los medicamentos de interés para el estudio tuvieron costo cero para los pacientes (45).

El estudio publicado acerca de las intervenciones del sistema de salud y el sistema de farmacias en Brasil permitió observar que el número de pacientes aumentó luego de la primer intervención en el año 2009, considerando que en esta se redujo el valor pagado por el usuario, el resultado de aumento en el número de usuarios aumentando también el costo para el sistema de salud (45). Esa reducción en los gastos de bolsillo permitió a los pacientes tener un mayor acceso a los medicamentos, modificando el comportamiento del crecimiento que aumentaría aún más luego de la intervención de 2011 (45).

En comparación con las políticas evaluadas por Martins et al., este trabajo logra ver que las políticas estudiadas tienen un impacto en el acceso a los medicamentos de manera análoga a la que se presentó en Brasil con la modificación del precio pagado por usuarios. Aunque ambas políticas tienen diferencias considerables cabe resaltar que para el pagador resulta importante la reducción de precio del medicamento, dado que en el caso de Colombia, es el Sistema de Salud quien subsidia los medicamentos de manera directa, siendo el usuario un beneficiario que contribuye con un copago, para este caso el Sistema de Salud es quien se verá directamente impactado por la regulación de precios, pudiendo cubrir a mayor cantidad de usuarios, siendo esto análogo del caso brasilero, donde al reducir los costos de medicamentos permitió reducir el impacto en el gasto familiar y consecuentemente aumentar el número de personas que accedían a tratamientos para hipertensión arterial y DMII. Añadiendo a su vez que el incluir los medicamentos en el PBS facilita el acceso a los tratamientos para los pacientes dado que el tener estos medicamentos en este tipo de políticas permite que puedan llegar con mayor facilidad al usuario y con menos trámites, permitiendo que pueda tener el tratamiento adecuado cuando en un momento oportuno.

La revisión realizada por Prada et al. se observó el comportamiento del gasto farmacéutico en Colombia de medicamentos que fueron intervenidos por la regulación de precios de medicamentos de los años 2011 a 2015 (46). Este estudio buscó ver cómo las regulaciones de precios de varios medicamentos (dentro de los cuales se incluyen insulina lispro y glargina) impactaron en el gasto farmacéutico del país, encontrando que para varios medicamentos que en su momento eran del grupo No Pos y que habían tenido una regulación de precios en este periodo de tiempo aumentaron el gasto farmacéutico de manera importante a pesar de la intervención (46).

El comportamiento del gasto farmacéutico del grupo de medicamentos regulados y que fue mostrado en la evaluación de Prada et al. mostró que esta variable tuvo cambios diferentes a lo largo del tiempo. Dado que este estudio no fue realizado con la metodología de series de tiempo el resultado se puede evidenciar de manera diferente al que fue desarrollado en el presente trabajo, sin embargo, algo en común que se puede ver de la variable de gasto farmacéutico en

la evaluación de Prada et al. y las diferentes variables de costo estudiadas en este trabajo presentan un comportamiento analógico dado que se ven incrementos importantes posterior a la regulación del año 2015, donde se observó en este trabajo que el costo de las diferentes insulinas tienen un incremento, y en la evaluación del gasto farmacéutico el concatenado de los medicamentos No POS tiene un comportamiento analógico (46).

Lo anterior permite evaluar que aunque la regulación de precios permite contener el costo de los medicamentos, no es la estrategia definitiva que optimice el gasto que implican estos medicamentos para el sistema de salud, considerando en primer lugar que las regulaciones favorecen el incremento de pacientes que acceden al tratamiento farmacológico lo que a la larga favorecerá que se aumente el gasto farmacéutico. Por otra parte, el mercado de insulinas tiene características particulares dado que cada producto posee diferencias importantes respecto a otro, por lo que en sí mismos generan un monopolio dado que aunque se puede dar una sustitución terapéutica entre las insulinas de acción rápida o de acción lenta cada medicamento es comercializado por un único oferente y esto favorece que sea difícil controlar el costo de estos medicamentos.

## 5.4 El acceso a las insulinas

La inclusión de las insulinas en el PBS en el año 2012 y la primera regulación de precios fueron políticas que entraron en vigencia de manera simultánea. Estas tuvieron el mayor impacto sobre el acceso a las insulinas, mostrando que serían las que modificaron la tendencia y en algunos casos el nivel de las variables respuesta mostrando aumento en estos casos. Estas normas pueden favorecer de una manera directa el acceso y el consumo del medicamento, esto al menos en el grupo de estudio de insulinas, dado que al reducir el costo y permitiendo que estas ingresen en el PBS el sistema de salud pudo haber proyectado un acceso mayor a estos medicamentos sin perder la sostenibilidad, sin embargo, entran en consideración otros factores que inciden en la cantidad de pacientes que tienen acceso a este medicamento.

En primer lugar no todas las regulaciones tuvieron un impacto significativo en el acceso al medicamento, dado que luego de las intervenciones de 2012 que sufrió cada insulina el precio por unidad internacional de cada una tuvo cambios mínimos, lo que nos permite ver que el comportamiento de pacientes y cantidades poco se vio modificado luego de esta regulación.

A su vez un factor importante en el comportamiento del acceso a las insulinas se da por las características de la enfermedad, dado que para el caso de los pacientes diabéticos tipo II no es obligatorio el uso de insulinas, por lo que el uso de estos medicamentos se verá supeditado a la condición clínica de los pacientes con esta patología y al número de pacientes con diabetes mellitus tipo I y otras variantes donde sea obligatorio el uso de insulinas en su terapia (23,24,25,26,27).

Las cantidades de insulina empleadas se vieron afectadas de una manera analógica al número de usuarios, sin embargo, estas crecieron en proporciones algo mayores a la cantidad de usuarios, algo que dadas las limitaciones de este estudio no puede comprobarse pero que puede estar relacionado a la condición clínica del paciente, considerando que de acuerdo al control glucémico que este tenga requerirá una determinada dosis de insulina, e incluso el uso de una

insulina de acción rápida y una de acción lenta (26,27,28,34). Esto nos permite ver que las cantidades de estos medicamentos puede aumentar no solo por la influencia del precio o del número de pacientes sino de la condición particular de cada uno de estos, lo que no fue evaluado en este estudio pero que sí podría ser puerta abierta para una investigación.

## 5.5 Limitaciones

Dadas las características propias de la metodología empleada se tienen las siguientes limitaciones:

Como fue mencionado en el análisis, para este trabajo no se puede diferenciar el impacto que genera la inclusión en el PBS y la primer regulación como intervenciones separadas, por lo que no se puede atribuir el cambio en las variables de UI y pacientes únicamente a una de las dos intervenciones, sino que estas deben evaluarse como una sola.

En segundo lugar, las series de tiempo interrumpidas deben tener 8 periodos de tiempo pre y post intervención para que el modelo de regresión pueda darnos resultados mucho más certeros y que permiten evaluar de manera más acertada la influencia de las intervenciones sobre la variable. Para este estudio se tiene que las regulaciones del año 2013, la regulación de 2014 y la entrada de Degludec al mercado tienen periodos de tiempo de 4 meses entre cada una de estas. De igual manera sucede con las intervenciones de entrada al PBS de las insulinas y la regulación del año 2016 las cuales tienen cerca de 6 meses de distancia en el tiempo. Estas cercanías entre las intervenciones limitan el resultado de los valores estimados y la significancia estadística de las mismas, sin embargo, puede llegar a darse una aproximación gracias al análisis gráfico que se realizó, permitiendo ver una cierta correlación entre el análisis estadístico y el comportamiento gráfico de la variable.

Una tercera limitación recae en la conformación de la variable de porcentaje de pacientes, dado que esta se construye a partir de la cantidad de usuarios con determinada insulina dividido entre el número de diabéticos de la EPS en ese mes. Considerando que el número de diabéticos no fue un dato entregado por el asegurador, sino que se obtuvo a partir del número de afiliados y de la prevalencia de la diabetes. Considerando que esta variable es obtenida a partir de datos reales y de valores teóricos se puede presentar un sesgo en el resultado dado que no son un valor real, sin embargo, este no debería representar un cambio considerable, dado que el valor de prevalencia no tendría que variar considerablemente de la realidad, pero bajo esta premisa los datos de porcentaje no serían completamente extrapolables a otras poblaciones

## 5.6 La Importancia de las regulaciones de precios de medicamentos

El documento Conpes Social emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social en el año 2012 permitió dar un diagnóstico de la situación económica del sistema de salud. En este momento se encontró que el costo de medicamentos había incrementado de una manera exorbitante desde el año 2000, teniendo que evaluar nuevas estrategias para controlar el costo en salud que estos tenían (33).



El caso de medicamentos con pocos o sin otros oferentes se evidenció un escenario donde el costo de estos era bastante elevado y considerando el caso de las insulinas la regulación de precios resultó ser una intervención útil que permitió controlar el costo de estas para el sistema de salud (22,23,24,25,26,27). Considerando que la cantidad de productores de insulinas es limitada y que además los medicamentos biológicos poseen características ligeramente diferenciales entre ellos lo que hace que en vez de tener un producto genérico se tenga uno biosimilar, era imperativo regular el precio, dado que esta alternativa podría impactar en el costo de estos medicamentos, y a su vez, favorecer el acceso de estos a más pacientes.

## 6. Conclusiones

Las políticas de inclusión al PBS y la regulación de precios del año 2012 mostraron que para el comportamiento de esta EPS se dió un cambio de tendencia para todas las insulinas estudiadas en este documento, mostrando un incremento en las UI de insulina usadas por los pacientes a partir de la fecha de implementación de estas políticas y a pesar de que en la primera regulación solo hubo impacto sobre insulina lispro estas dos medidas afectaron a todas las insulinas.

Las intervenciones de 2012 y las regulaciones de precios de medicamentos mostraron ser significativas para casi todas las insulinas en modificar el costo de estos medicamentos a lo largo del tiempo, esto a pesar que podía no regularse de manera directa una insulina en un periodo de tiempo, podía haber una influencia indirecta de las regulaciones de precio dada la competencia por el mercado que se daba dentro del grupo de las insulinas rápidas y en dentro del grupo de insulinas lentas.

La insulina glargina no presentó un cambio importante después de la inclusión de insulina degludec en el mercado, esto a pesar de que en teoría estas dos insulinas podrían competir por el mercado dado que ambas son de efecto prolongado, y que ambas son usadas como insulina basal. Sin embargo, se desconoce si había una política institucional por parte de la EPS para limitar el consumo de insulina Degludec, que para las normas de regulación de precios analizadas este estudio no había sido interveni

## 7. Bibliografía

- 1) Ministerio de Salud y la protección social, Circular 002 de 2011, [Internet] [Consultado el 04 de junio 2018] Disponible en: [http://www.sic.gov.co/sites/default/files/files/Circular\\_02\\_2011\\_Metrologia.pdf](http://www.sic.gov.co/sites/default/files/files/Circular_02_2011_Metrologia.pdf)
- 2) Aschner. P, “*Epidemiology of diabetes in Colombia*”, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá (Colombia), 2010, 1-6 p.
- 3) Penfold R, Zhang F. “*Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements*”. *Academic Pediatrics*. 2013;13, 38-S44
- 4) Presidencia de la República de Colombia, Decreto 2423 del 31 de diciembre de 1996 actualizado al Decreto 2252 de 2015, Manual Tarifario SOAT 2016, [Internet] [Consultado el 15 de septiembre 2017]. Disponible en: [http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/manual\\_tarifario\\_soat\\_2016\\_-\\_consultorsalud.pdf](http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/manual_tarifario_soat_2016_-_consultorsalud.pdf)
- 5) Ministerio de Salud y Protección Social, Circular 03 de 2013, [Internet] [Consultado el 16 de septiembre 2017] [Internet] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-03-de-2013.pdf>
- 6) Romero-Prada M; Marrugo-Figueroa R; Acero R. “*Impacto en el acceso a medicamentos en la población colombiana después de la actualización del plan de beneficios en el 2012*” *Rev Gerenc Polit Salud*, 2014. 13 (27): 228-241.
- 7) Gutiérrez Rodelo C., Roura Guiberna A. Olivares Reyes J., “*Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización*”, PERMANYER, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México, 2017, 1-15 p.
- 8) Mendivil Anaya C., Sierra Ariza D., “*Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares*”, Universidad Nacional de Colombia, Colombia, 2005, 235-241p.
- 9) Hilgenfeld R. , Seipke G., Berchtold H., R. Owens D., “*The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care*”, 2014, 1- 17p.
- 10) Morales P., Álvarez C., Lavalle F., Gonzales A., Ríos Gonzales J., Gonzales D., Rodríguez J., Rosas J., Zúñiga S., Arellano S., Sánchez J., Torres J., Villegas A., Chavira I., Herrera C., Camacho I., Valdez E., Pérez P., Torres M., Rodríguez Sierra J., Lara A., Martínez M., Laviada H., Castillo R., Martínez E., Islas S., Suárez R., Castañeda R., Camacho J., Gonzales M., Violante R., Arceo M., Martínez E., Fanghänel G., “*Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2*”, Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades México, D.F., abril de 2007, 63- 84p.
- 11) Palafox Castelán G., Sosa Caballero A., “*Detemir en diabetes mellitus tipo 2*”, *Acta médica grupo ángeles*, Volumen 7, No. 2, abril-junio 2009, 96- 98p.

- 12) Dupuis J, Hoepfer MM. "Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension" Eur Respir J 2008;31:407-15 p
- 13) Dupuis J, Hoepfer MM. "Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension" Eur Respir J 2008;31:407-15 p
- 14) Adrienne C. Feldstein, ; David H. Smith, ; Nancy Perrin, ; Xiuhai Yang, MS; Steven R. Simon, ; Michael Krall, ; Dean F. Sittig, ; Diane Ditmer, ; Richard Platt, ; Stephen B. Soumerai, "Reducing Warfarin Medication Interactions, An Interrupted Time Series Evaluation", American Medical Association, 2006.
- 15) Presidencia de la República de Colombia, Decreto 2423 del 31 de diciembre de 1996 actualizado al Decreto 2252 de 2015, Manual Tarifario SOAT 2016, [Internet] [Consultado el 15 de septiembre 2017] Disponible en: [http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/manual\\_tarifario\\_soat\\_2016\\_-\\_consultorsalud.pdf](http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/manual_tarifario_soat_2016_-_consultorsalud.pdf)
- 16) Ministerio de Salud y Protección Social, Glosario SISMED, Colombia, [Internet] [Consultado el 20 de septiembre 2017] Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Lists/Glosario/AllItems.aspx?View={9C88C5CD-FA85-41F4-BDCA-CAE63A18EDBF}&FilterField1=Tem\\_x00e1\\_tica&FilterValue1=Sismed](https://www.minsalud.gov.co/Lists/Glosario/AllItems.aspx?View={9C88C5CD-FA85-41F4-BDCA-CAE63A18EDBF}&FilterField1=Tem_x00e1_tica&FilterValue1=Sismed)
- 17) Puig-Junoy J., Rodríguez-Feijóo S., González B., Gómez-Navarro V., "Impacto de la reforma del copago farmacéutico sobre la utilización de medicamentos antidiabéticos, antitrombóticos y para la obstrucción crónica del flujo aéreo", Esp Salud Pública. 2016; 90, 1-15p.
- 18) Ministerio de Salud y Protección Social, Circular 01 de 2011, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2017], Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/control-precios-circular-07-de-2013.aspx>
- 19) Ministerio de Salud y Protección Social, Circular 01 de 2014, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2017], Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/control-precios-circular-01-de-2014.aspx>
- 20) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Resolución No. 2014025678 de 13 de Agosto de 2014, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2017], Disponible en: [http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1216707\\_2014025678.pdf](http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1216707_2014025678.pdf)
- 21) Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución 0718 de 2015, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2017], Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolucion-0718-2015.pdf>
- 22) Ministerio de Salud y Protección Social, Acuerdo 029 de 2011, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2017], Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/comunicadosPrensa/Documentos%20Internos/ACUERDO%20029%20DE%202011.pdf>
- 23) Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Diabetes tipo II en población mayor de 18 años, [Internet], [Consultado el 07 de mayo 2020], Disponible en:

- 24) [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_637/GPC\\_diabetes/gpc\\_diabetes\\_tipo2.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/gpc_diabetes_tipo2.aspx)
- 25) Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Diabetes tipo I, [Internet], [Consultado el 07 de mayo 2020], Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_637/GPC\\_diabetes/gpc\\_diabetes\\_tipo1.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/gpc_diabetes_tipo1.aspx)
- 26) Ministerio de Salud y Protección Social, Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diabetes gestacional, [Internet], [Consultado el 07 de mayo 2020], Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_637/GPC\\_diabetes/gpc\\_diabetes\\_gestacional.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/gpc_diabetes_gestacional.aspx)
- 27) Ministerio de Salud y Protección Social, Documento Conpes Social, [Internet], [Consultado el 07 de mayo 2020], Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Politica%20Farmac%C3%A9utica%20Nacional.pdf>
- 28) Ministerio de protección social, Comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos de medicamentos y dispositivos médicos, circular número 01 de 2017, [Internet] [Consultado el 15 de septiembre 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/Circular-01-de-2017-cnpm.pdf>
- 29) Comisión de Regulación en Salud (CRES), Actualización integral del plan obligatorio de salud del sistema general de seguridad social en salud año 201, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2017] Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Acuerdo%2029%20de%202011%20%E2%80%93%20Documento%20Tecnico%20-%20Actualizaci%C3%B3n%20Integral%20del%20POS%20del%20SGSSS%202011.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Acuerdo%2029%20de%202011%20%E2%80%93%20Documento%20Tecnico%20-%20Actualizaci%C3%B3n%20Integral%20del%20POS%20del%20SGSSS%202011.pdf)
- 30) Arnau, J. “*Diseños longitudinales aplicados a las Ciencias Sociales y Comportamentales*” Primera edición, México: Limusa Noriega Editoriales, 1995, 15-45p.
- 31) Arnau, J. “*Diseños de series temporales: técnicas de análisis*” Primera edición, Barcelona: Universitat de Barcelona. Editorial Universitat de Barcelona, 2001, 45-72p.
- 32) Ahuja J, Gupta M, Gupta AK, Kohli K. “*Pharmacoeconomics*”. Natl Med J India. 2004;17(2):80–3.
- 33) Guerrero R, Guevara C, Pardo E. “*Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica*” [Internet] [Consultado el 18 de septiembre 2017] Disponible en: [http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Guía Metodológica Realización de Evaluaciones Económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica - Versión final completa.pdf](http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Guía%20Metodológica%20Realizaci%C3%B3n%20de%20Evaluaciones%20Econ%C3%B3micas%20en%20el%20marco%20de%20Gu%C3%ADas%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20-%20Versi%C3%B3n%20final%20completa.pdf)
- Penfold R, Zhang F. “*Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements*”. Academic Pediatrics. 2013;13, 38-S44

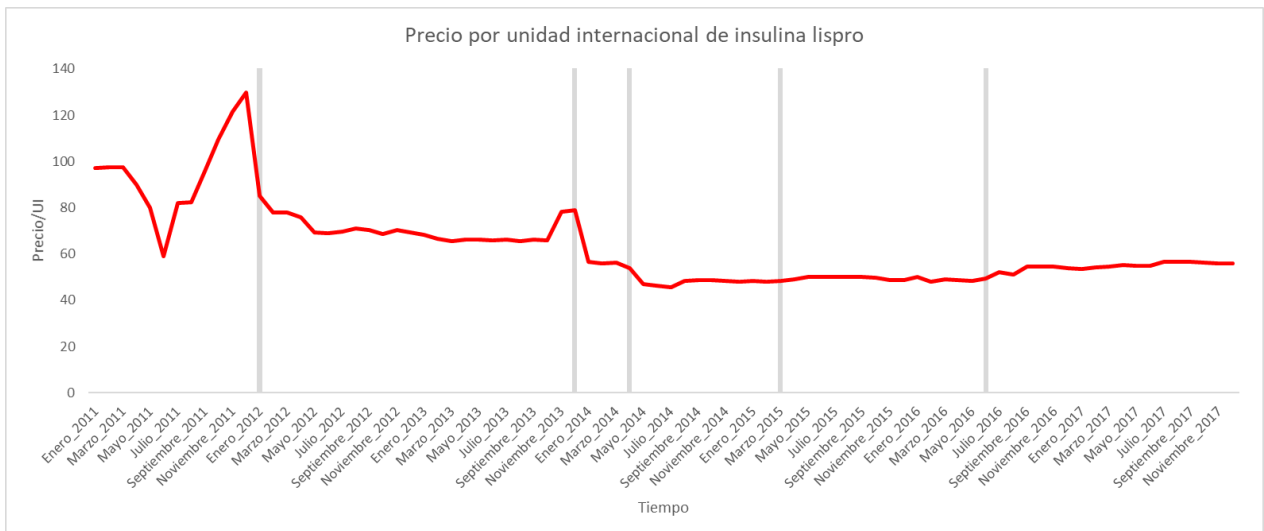
- 34) Travis St. Clair, Kelly Hallberg, Thomas D. Cook. “*The Validity and Precision of the Comparative Interrupted Time-Series Design: Three Within-Study Comparisons*”. 2016: 41,269 – 299p.
- 35) Penfold RB, Zhang F. “*Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements*”. Acad Pediatr. 2013, 13, 38-44.
- 36) Organización Mundial de la Salud, Informe sobre la diabetes, 2016, 25-28, [Internet], [Consultado el 16 de septiembre 2019], Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>
- 37) Brockwell P., Davids R., “*Introduction to time series and forecasting*”, Tercera edición, Springer, 2016, 47-50, 73-94p.
- 38) Ljung, G. M.; Box, G. “*On a measure of lack of fit in time series models*”, Biometrika, 1978, 1970, 65, 297-303p.
- 39) Chan, W.; Wei, W. “*A comparison of some estimators of time series autocorrelations. Computational Statistics & Data Analysis*”, 1992, 14, 146-163.
- 40) Jarque, C.M. and Bera, A.K. “*Efficient test for normality, homocedasticity and serial independence of regression residuals*”, Economics Letters, 1980, 6, 255-259.
- 41) Jarque, C.M. and Bera, A.K. “*A test for normality of observations and regression residual*”, International Statistical Review, 1987, 55, 163-172.
- 42) Arize, A, Malindretos, J. y Shwiff, S., “*Structural breaks, cointegration, and speed of adjustment evidence from 12 Idcs money demand*”, International Review of Economics and Finance, 1999 ,8, 399–420p.
- 43) Brown, R., Durbin, J. y Evans, J., “*Techniques for testing the constancy of regression relationships over time*”, Journal of the Royal Statistical Society Series B, 1975, 37, 149–192p.
- 44) Fernández V., Apuntes de teoría económica I - Contrastes de Estabilidad: CUSUM y CUSUM2, [Internet], [Consultado el 10 de mayo 2020], Disponible en: <http://www.oocities.org/vivipauf/cusum2.PDF>
- 45) Albu JB, Sohler N, Li R, Li X, Young E, Gregg EW, et al. “*An Interrupted Time Series Analysis to Determine the Effect of an Electronic Health Record–Based Intervention on Appropriate Screening for Type 2 Diabetes in Urban Primary Care Clinics in New York City*”. Diabetes Care [Internet]. 2017 Aug 1;40(8):1058 LP – 1064. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/40/8/1058.abstract>
- Emmerick ICM, Campos MR, Da Silva RM, Chaves LA, Bertoldi AD, Ross-Degnan D, et al. “*Hypertension and diabetes treatment affordability and government expenditures following changes in patient cost sharing in the “farmácia popular” program in Brazil: An interrupted time series study*”. BMC Public Health. 2020;20(1):1–12.

- 46) Prada SI, Soto VE, Andia TS, Vaca CP, Morales ÁA, Márquez SR, et al. “Higher pharmaceutical public expenditure after direct price control: Improved access or induced demand?” The Colombian case. *Cost Eff Resour Alloc* [Internet]. 2018;16(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0092-0>

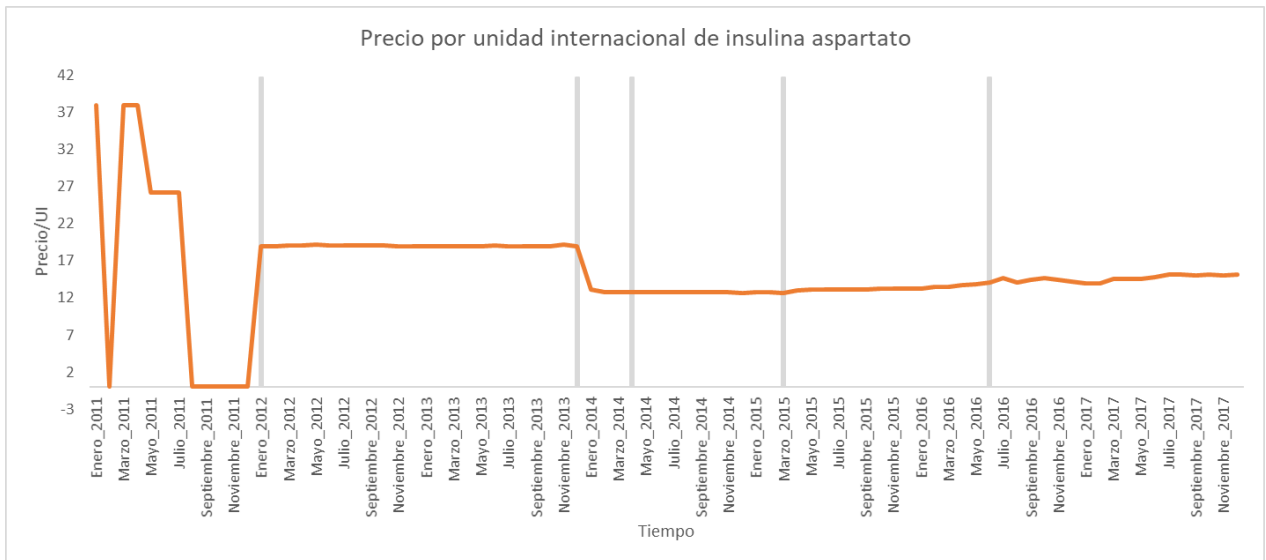
## 8. Anexos



Anexo 1. Comportamiento del precio por UI de la insulina Glulisina durante el periodo del 2011 al 2017.



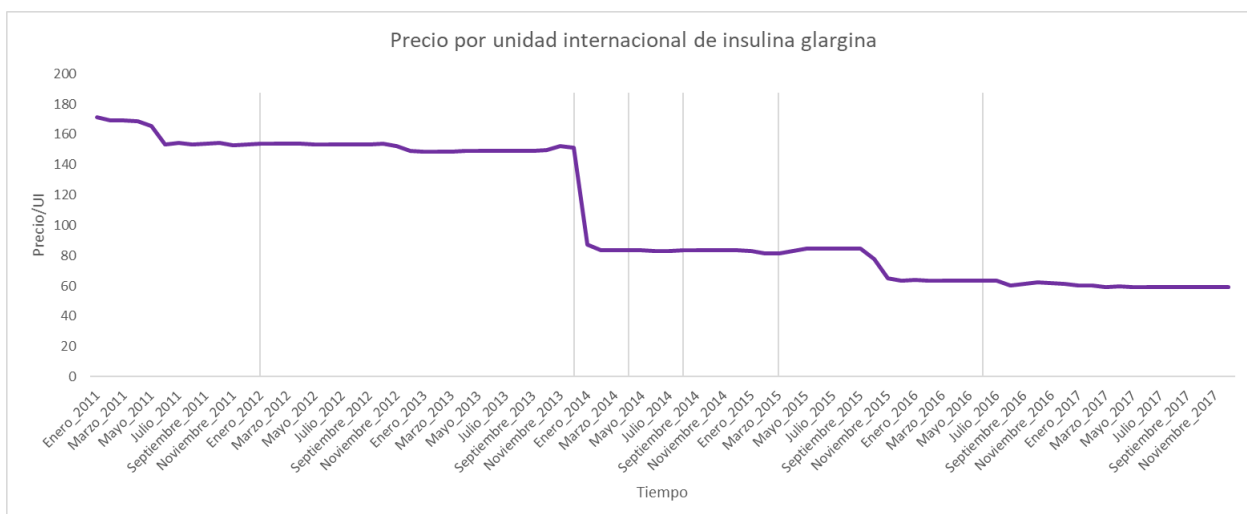
Anexo 2. Comportamiento del precio por UI de la insulina Lispro durante el periodo del 2011 al 2017.



Anexo 3. Comportamiento del precio por UI de la insulina Aspartato durante el periodo del 2011 al 2017.



Anexo 4. Comportamiento del precio por UI de la insulina Detemir durante el periodo del 2011 al 2017.



Anexo 5. Comportamiento del precio por UI de la insulina Glargina durante el periodo del 2011 al 2017.

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar2	0.55175	0.24208	2.2792	0.02266 *
ma2	-0.19134	0.26516	-0.7216	0.47055
nivel_2012	3204.81734	188.13442	17.0347	< 2e-16 ***
tendencia_2012	283.47357	4.29907	65.9384	< 2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

Anexo 6. Prueba Z UI Glulisina

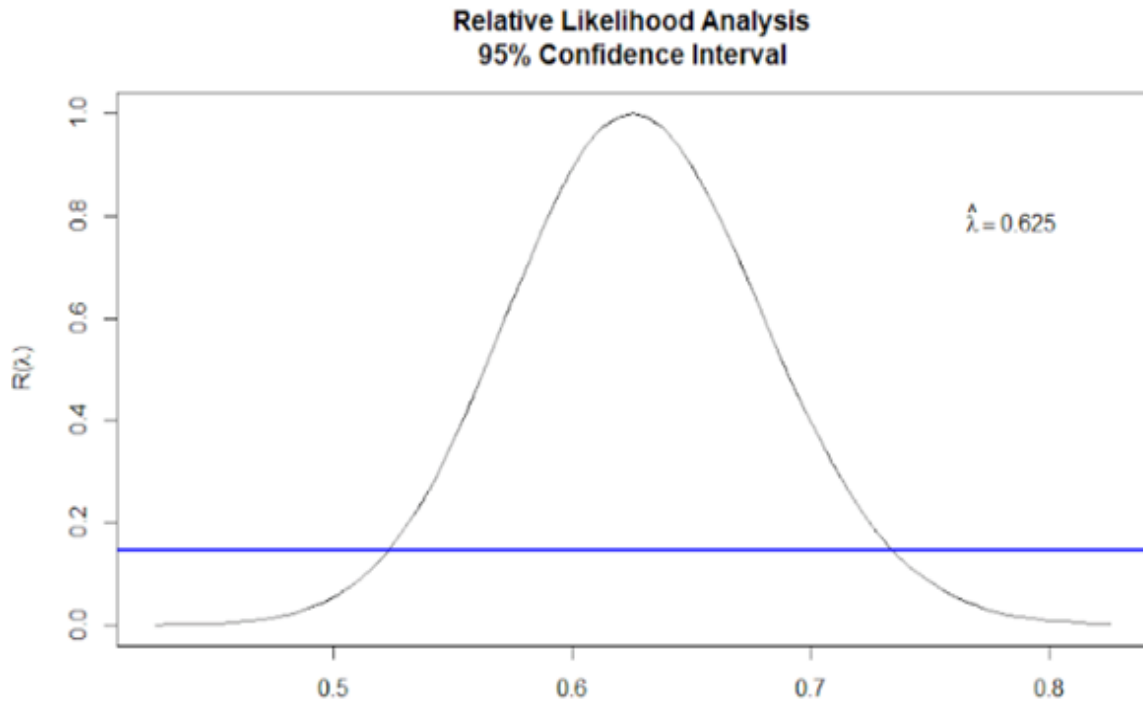
X-squared = 4.126	df = 2	p-value = 0.1271
-------------------	--------	------------------

Anexo 7. Prueba Jarque Bera UI Glulisina

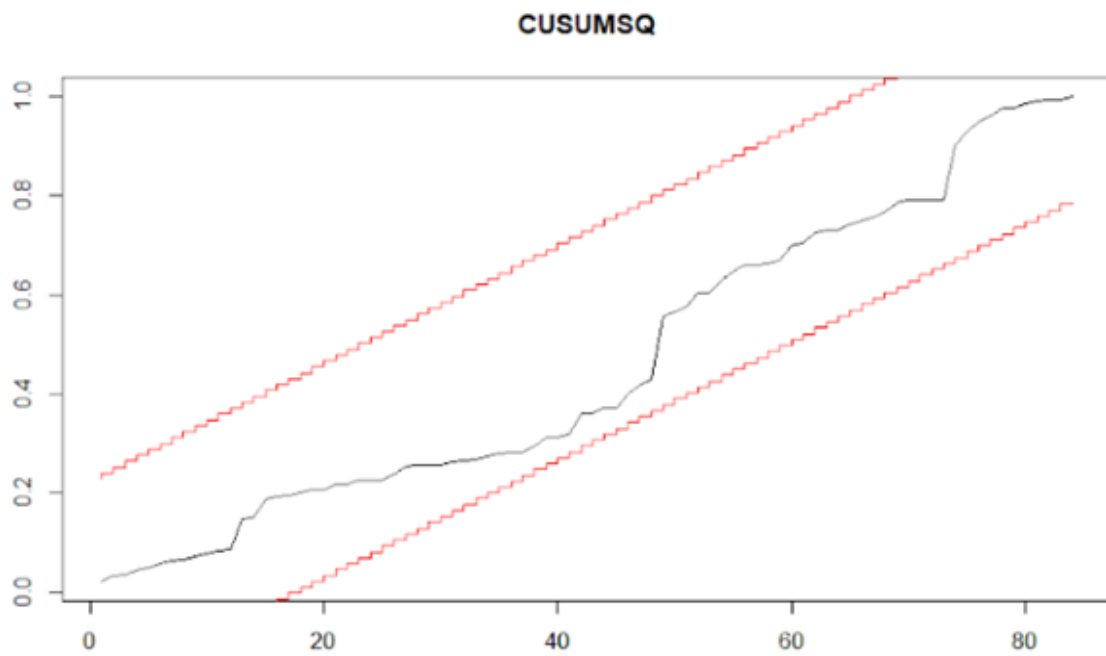
X-squared = 18.621	df = 18	p-value = 0.4155
--------------------	---------	------------------

Anexo 8. Prueba Ljung-Box UI Glulisina

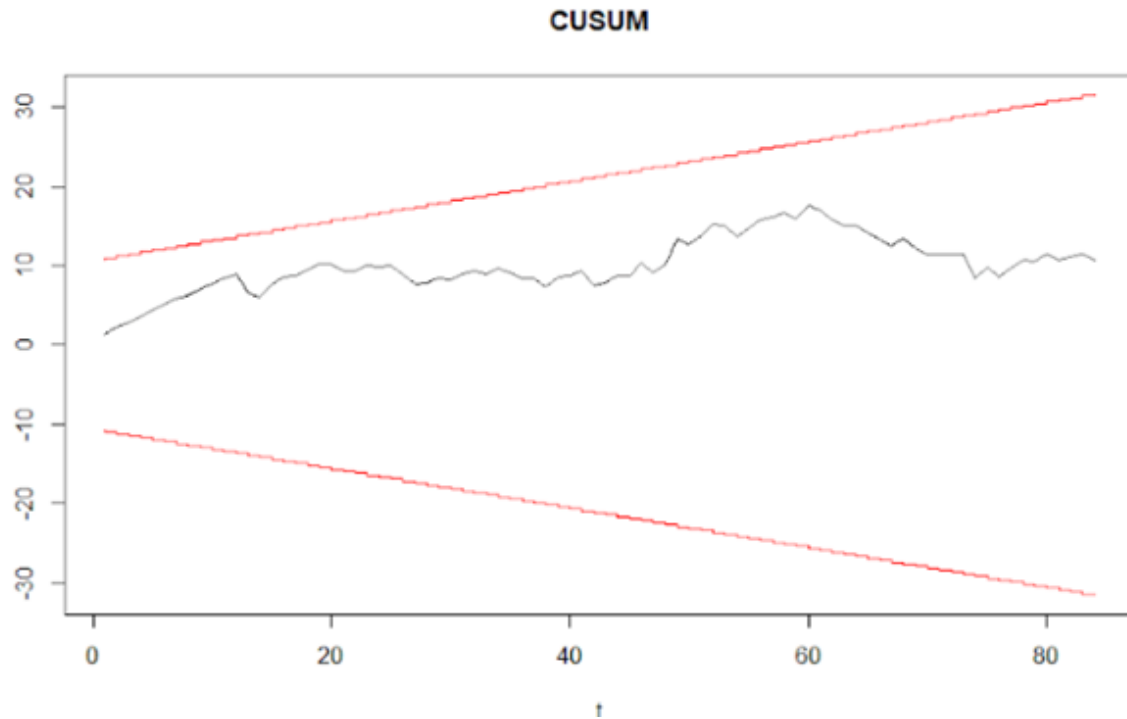




Anexo 9. Normalidad UI Glulisina



Anexo 10. CUSUMSQ UI Glulisina



Anexo 11. CUSUM UI Glulisina

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar2	0.93592	0.04097	22.8440	< 2.2e-16 ***
ma2	-0.24114	0.10437	-2.3105	0.02086 *
Intercept	10447.20160	1913.84362	5.4588	4.795e-08 ***
nivel_2012	3304.11094	1147.04380	2.8805	0.00397 **
tendencia_2012	355.00462	44.97714	7.8930	2.950e-15 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

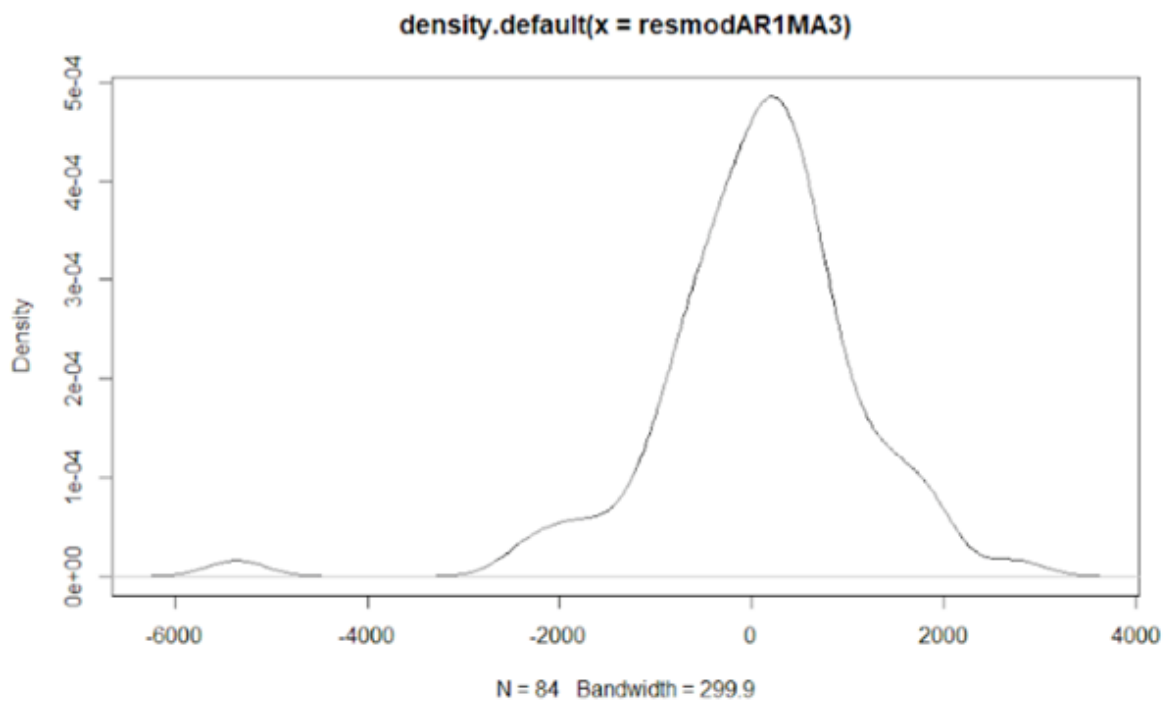
Anexo 12. Prueba Z Costo Glulisina

X-squared = 149.83	df = 2	p-value = 2.2e-16
--------------------	--------	-------------------

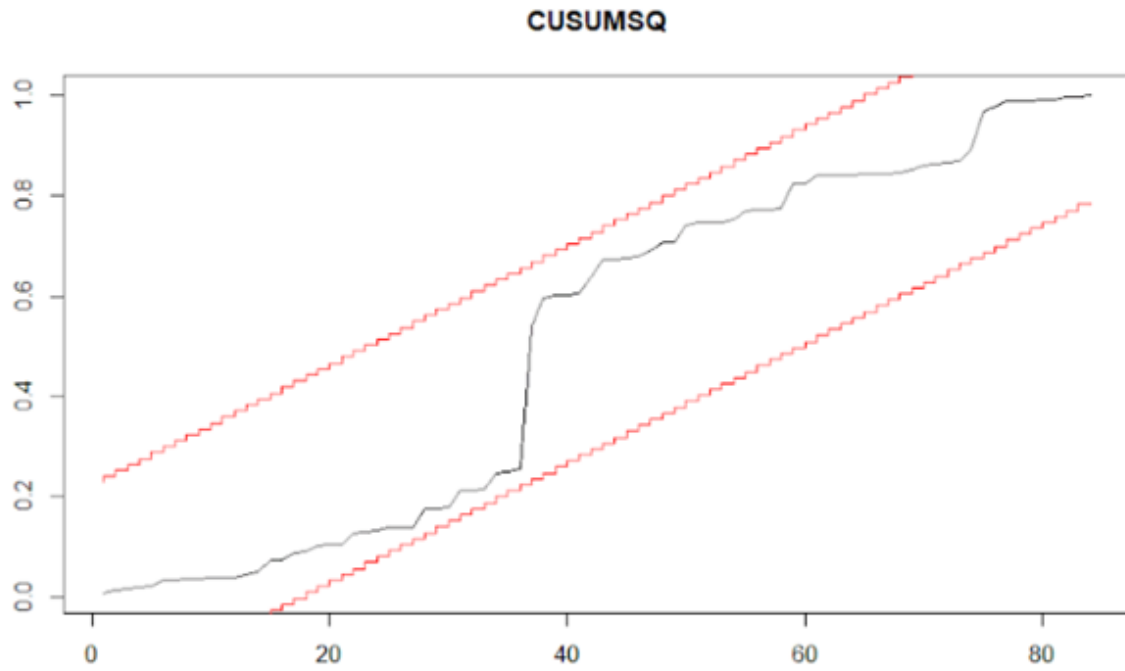
Anexo 13. Prueba Jarque Bera Costo Glulisina

X-squared = 22.977	df = 16	p-value = 0.1144
--------------------	---------	------------------

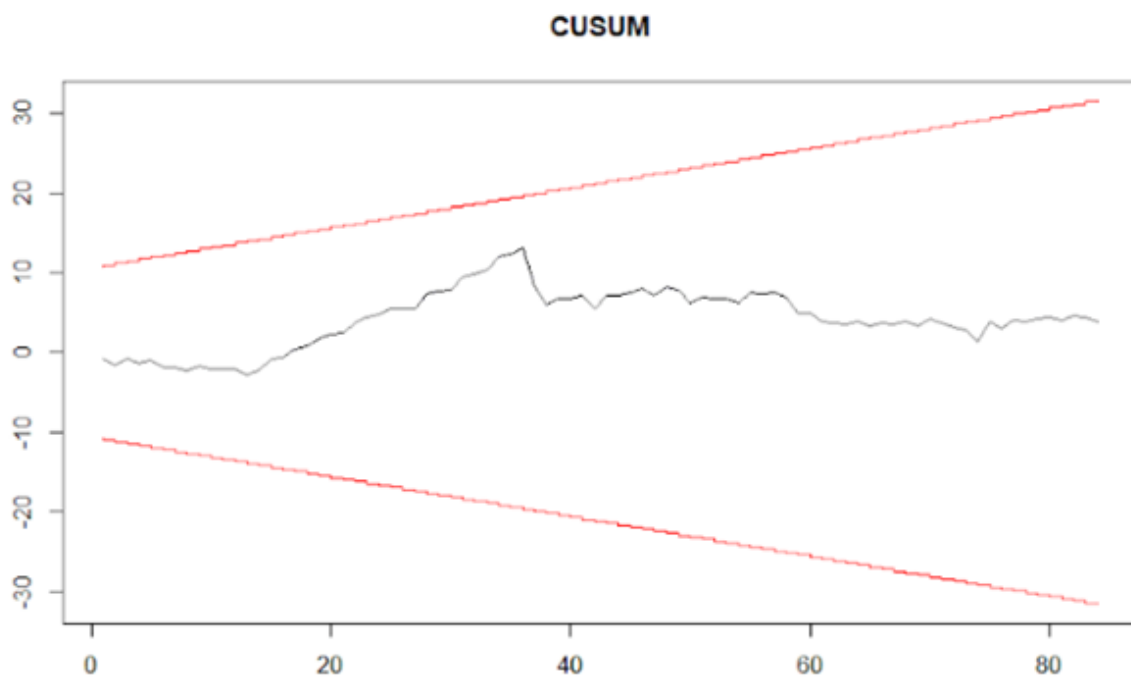
Anexo 14. Prueba Ljung-Box Costo Glulisina



Anexo 15. Normalidad Costo Glulisina



Anexo 16. CUSUMSQ Costo Glulisina



Anexo 17. CUSUM Costo Glulisina

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar2	0.6819606	0.0644344	10.5838	< 2.2e-16 ***
ar3	0.3444504	0.0717725	4.7992	1.593e-06 ***
ar10	-0.1863792	0.0969112	-1.9232	0.054456
ar12	0.4870584	0.1026540	4.7447	2.089e-06 ***
ar14	-0.4545164	0.0882726	-5.1490	2.619e-07 ***
Intercept	-0.5976964	0.1923646	-3.1071	0.001889 **
Nivel_2012	0.2626039	0.0852763	3.0794	0.002074 **
Tendencia_2012	0.0840880	0.0046133	18.2273	< 2.2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

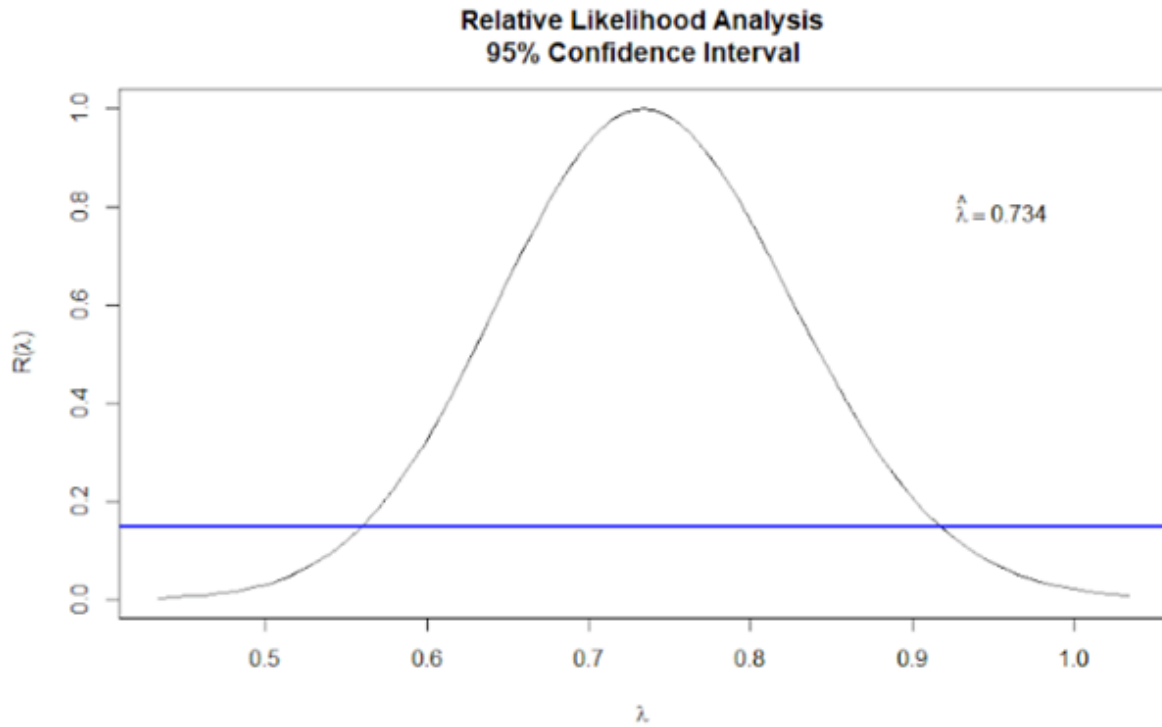
*Anexo 18. Prueba Z Insulinos Glulisina*

X-squared = 2.224	df = 2	p-value = 0.3289
-------------------	--------	------------------

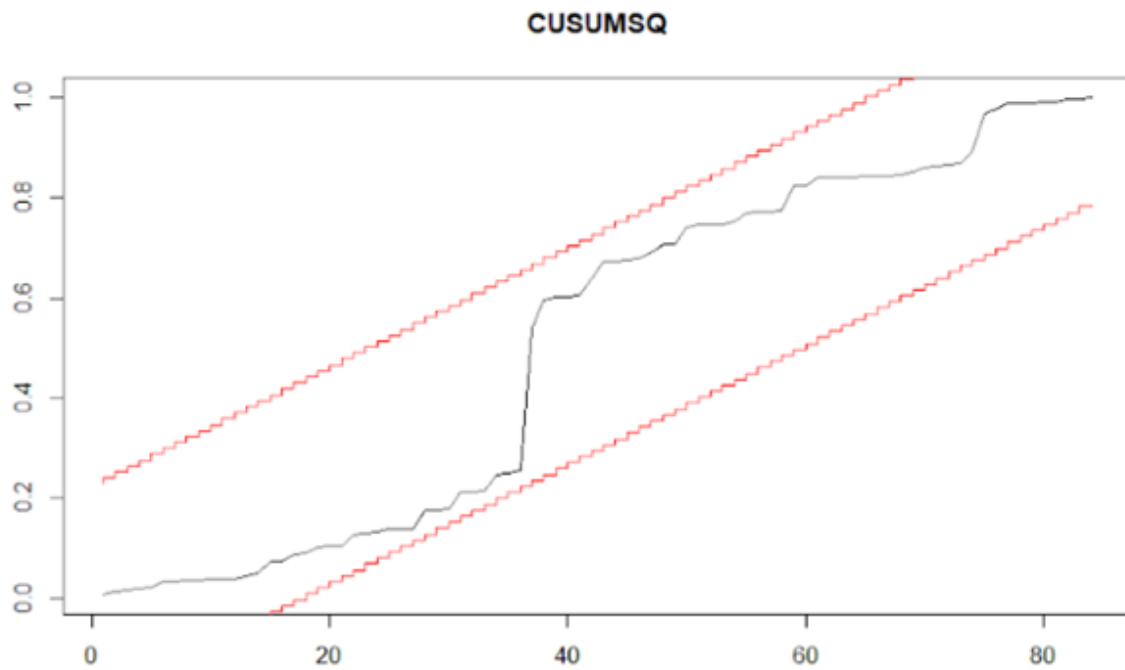
*Anexo 19. Prueba Jarque Bera Insulinos Glulisina*

X-squared = 8.1929	df = 14	p-value = 0.879
--------------------	---------	-----------------

*Anexo 20. Prueba Ljung-Box Insulinos Glulisina*



Anexo 21. Normalidad Insulinos Glulisina



Anexo 22. CUSUMSQ Insulinos Glulisina

## Anexo 23. CUSUM Insulinos Glulisina

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar1	0.480201	0.094645	5.0737	3.901e-07 ***
ar2	0.489939	0.094930	5.1610	2.456e-07 ***
nivel_2012	266.773738	51.802000	5.1499	2.607e-07 ***
tendencia_2012	30.904961	2.789883	11.0775	< 2.2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

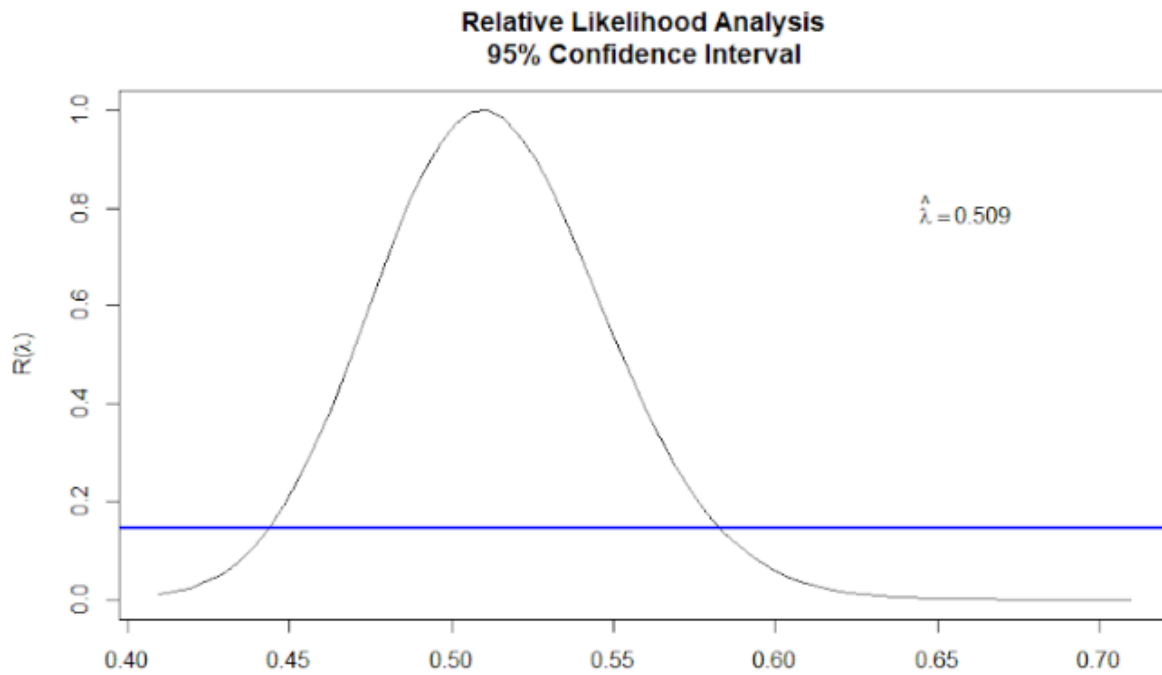
## Anexo 24. Prueba Z UI Aspartato

X-squared = 1.7141	df = 2	p-value = 0.4244
--------------------	--------	------------------

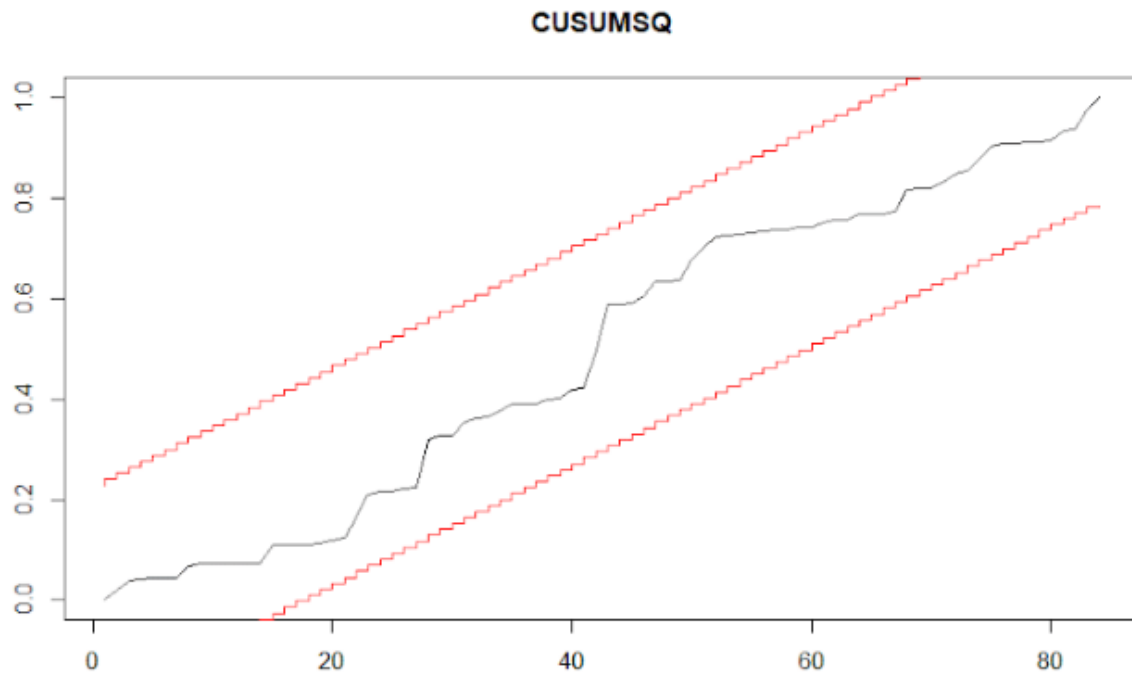
## Anexo 25. Prueba Jarque Bera UI Aspartato

X-squared = 18.239	df = 17	p-value = 0.3739
--------------------	---------	------------------

## Anexo 26. Prueba Ljung-Box UI Aspartato

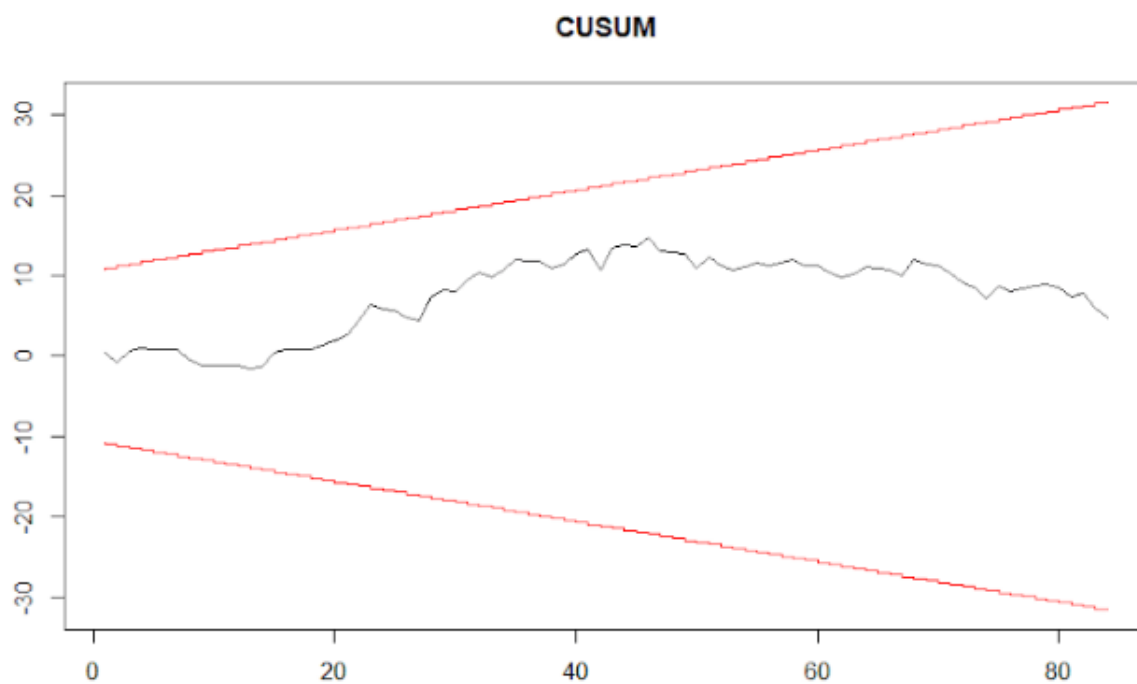


Anexo 27. Normalidad UI Aspartato



Anexo 28. CUSUMSQ UI Aspartato





Anexo 29. CUSUM UI Aspartato

	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor Z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
ma1	0.23424	0.10907	2.1476	0.03174 *
ma2	0.24720	0.10388	2.3797	0.01732 *
Nivel_2012	1101.78273	133.25866	8.2680	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2012	214.68478	9.49066	22.6206	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2013	-418.88218	46.25409	-9.0561	< 2.2e-16 ***

Tendencia_2014	301.07960	41.27714	7.2941	3.007e-13 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

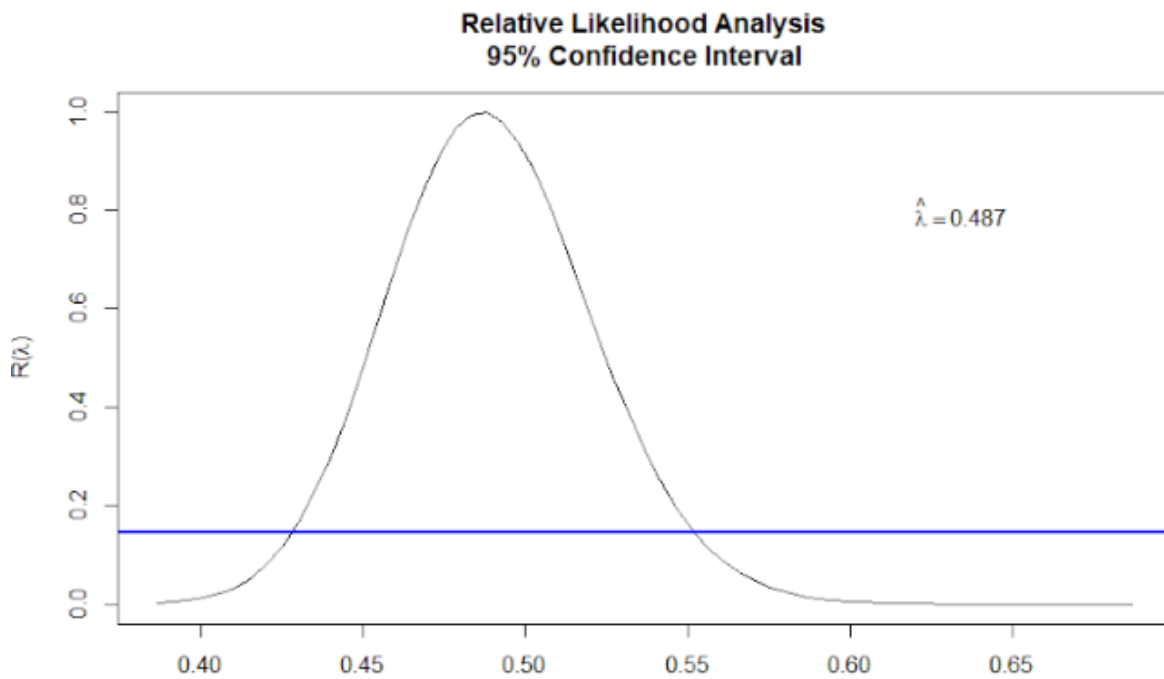
Anexo 30. Prueba Z Costo Aspartato

X-squared = 0.71295	df = 2	p-value = 0.7001
---------------------	--------	------------------

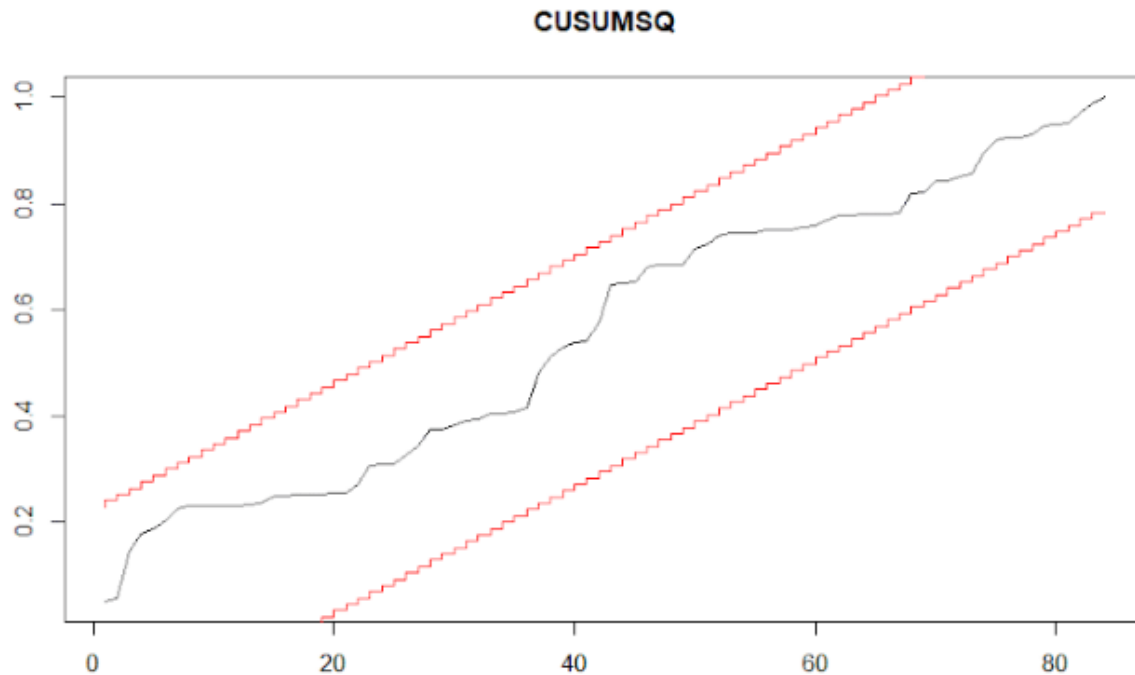
Anexo 31. Prueba Jarque Bera Costo Aspartato

X-squared = 12.45	df = 15	p-value = 0.6447
-------------------	---------	------------------

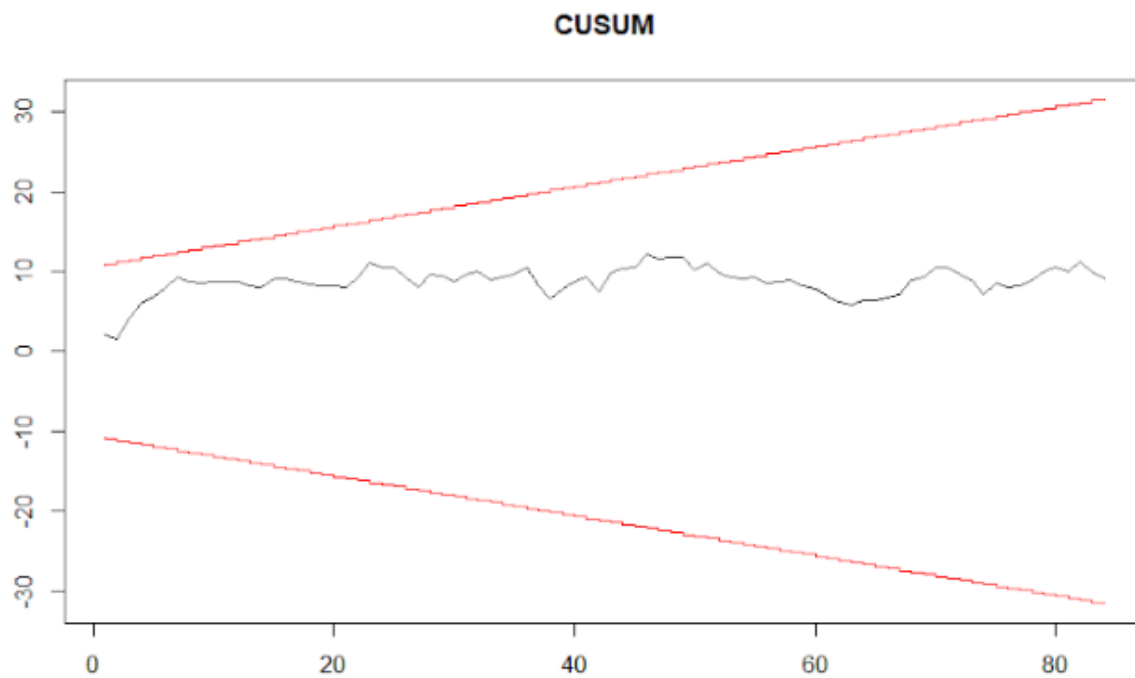
Anexo 32. Prueba Ljung-Box Costo Aspartato



Anexo 33. Normalidad Costo Aspartato



Anexo 34. CUSUMSQ Costo Aspartato



Anexo 35. CUSUM Costo Aspartato

	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor Z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
ma1	-0.02925310	0.10922537	-0.2678	0.788835
ma2	0.32431522	0.10508486	3.0862	0.002027 **
Nivel_2012	0.10003761	0.00831045	12.0376	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2012	0.02078373	0.00051423	40.4176	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2013	-0.01561448	0.00074104	-21.0711	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2016	-0.00215240	0.00083124	-2.5894	0.009615 **
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

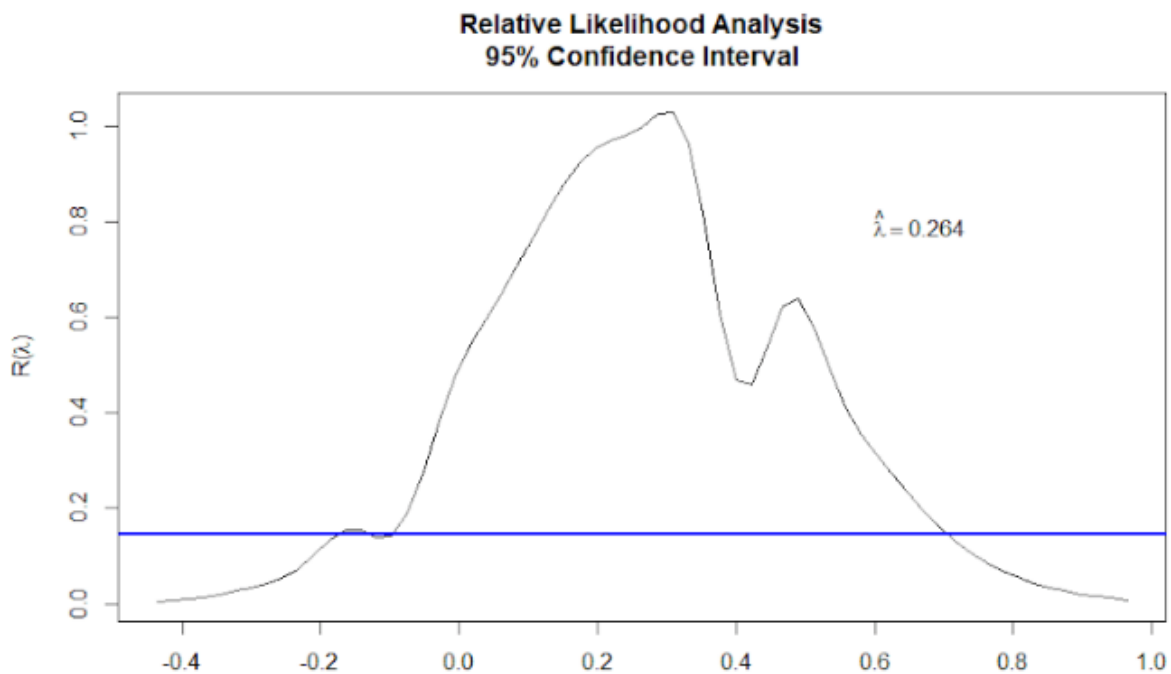
*Anexo 36. Prueba Z Insulinos Aspartato*

X-squared = 1.1365	df = 2	p-value = 0.5665
--------------------	--------	------------------

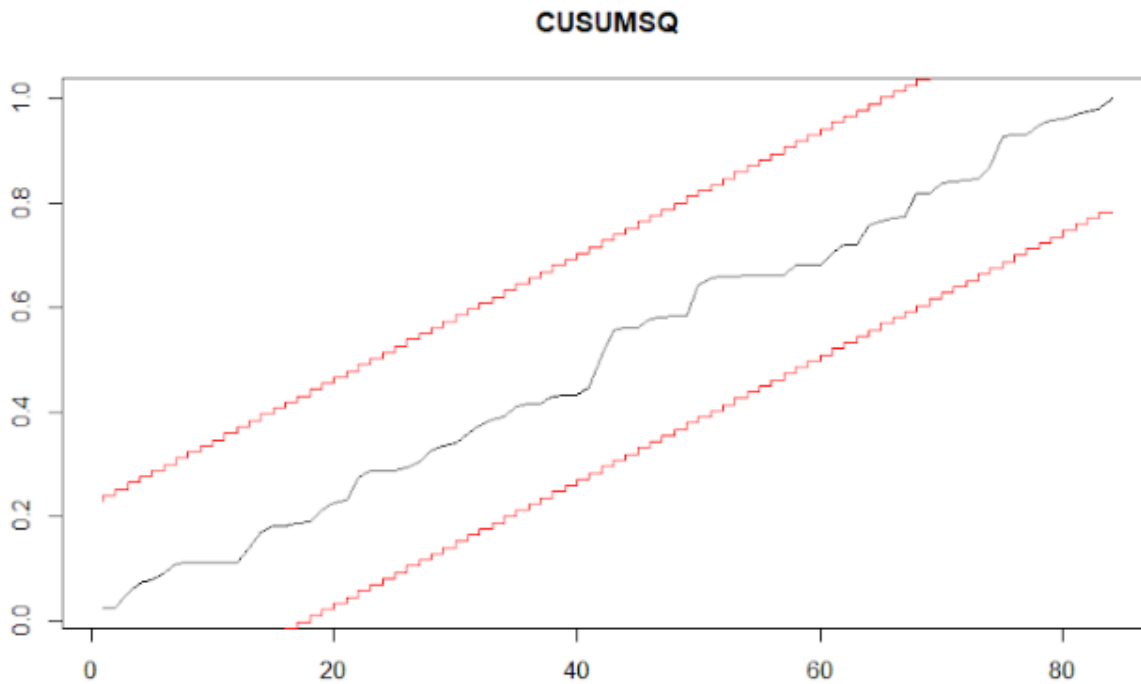
*Anexo 37. Prueba Jarque Bera Insulinos Aspartato*

X-squared = 13.784	df = 16	p-value = 0.6148
--------------------	---------	------------------

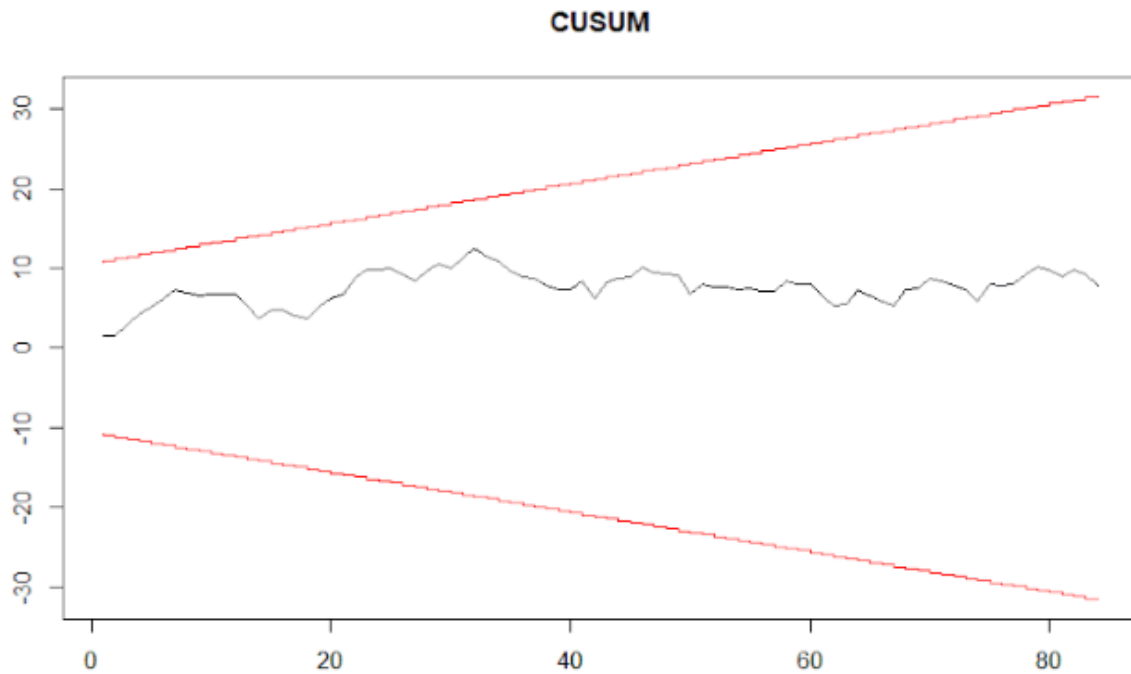
*Anexo 38. Prueba Ljung-Box Insulinos Aspartato*



Anexo 39. Normalidad Insulinos Aspartato



Anexo 40. CUSUMSQ Insulinos Aspartato



Anexo 41. CUSUM Insulinos Aspartato

ar1	sma1	LS14	AO44	AO48	AO56	LS61	LS75	TC82
-0.4597	0.5905	108474 .75	362038 .03	134757 .71	91156. 57	- 60290. 52	69476. 39	103360 .13
0.1110	0.1637	19872. 62	19969. 39	16426. 44	19249. 24	19266. 92	21561. 88	21992. 75
sigma <sup>2</sup> estimated as 5.97e+08: log likelihood=-954.31 AIC=1928.62 AICc=1931.67 BIC=1952.8								

Anexo 42. Coeficientes UI Lispro

Type	Ind	Time	Coefhat	Tstat
LS	14	2:02	108475	5.459
AO	44	4:08	362038	18.130

AO	48	4:12	134758	8.204
AO	56	5:08	91157	4.736
LS	61	6:01	-60291	-3.129
LS	75	7:03	69476	3.222
TC	82	7:10	103360	4.700

Anexo 43. Outliers UI Lispro

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar1	-0.36226	0.34919	-1.0374	0.29954
ar2	0.71512	0.14536	4.9198	8.663e-07***
ar3	0.39032	0.28400	1.3744	0.16933
ma1	0.62019	0.36487	1.6998	0.08917
ma2	-0.43400	0.24677	-1.7587	0.07862
ma3	-0.13129	0.29881	-0.4394	0.66040
Intercept	2255.60074	1080.37408	2.0878	0.03682*
nivel_2012	8347.27435	1226.62877	6.8051	1.010e-11***
tendencia_2012	335.17368	24.81666	13.5060	< 2e-16***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

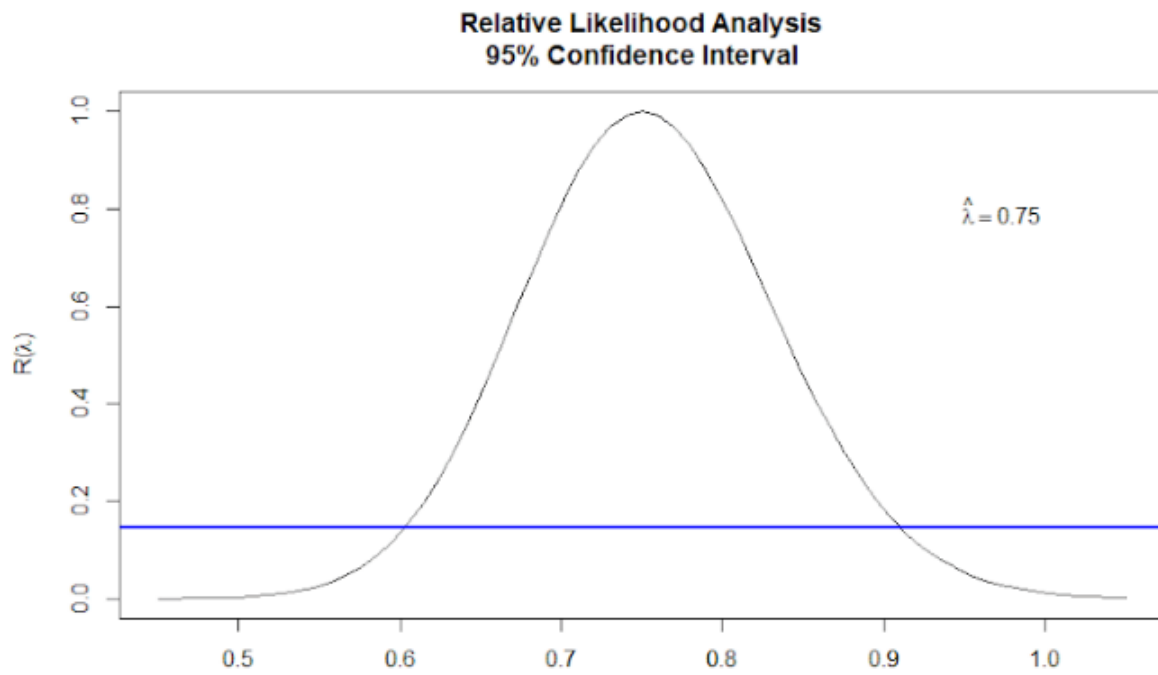
Anexo 44. Prueba Z UI Lispro

X-squared = 16.724	df = 2	p-value = 0.0002335
--------------------	--------	---------------------

Anexo 45. Prueba Jarque Bera UI Lispro

X-squared = 12.585	df = 17	p-value = 0.7635
--------------------	---------	------------------

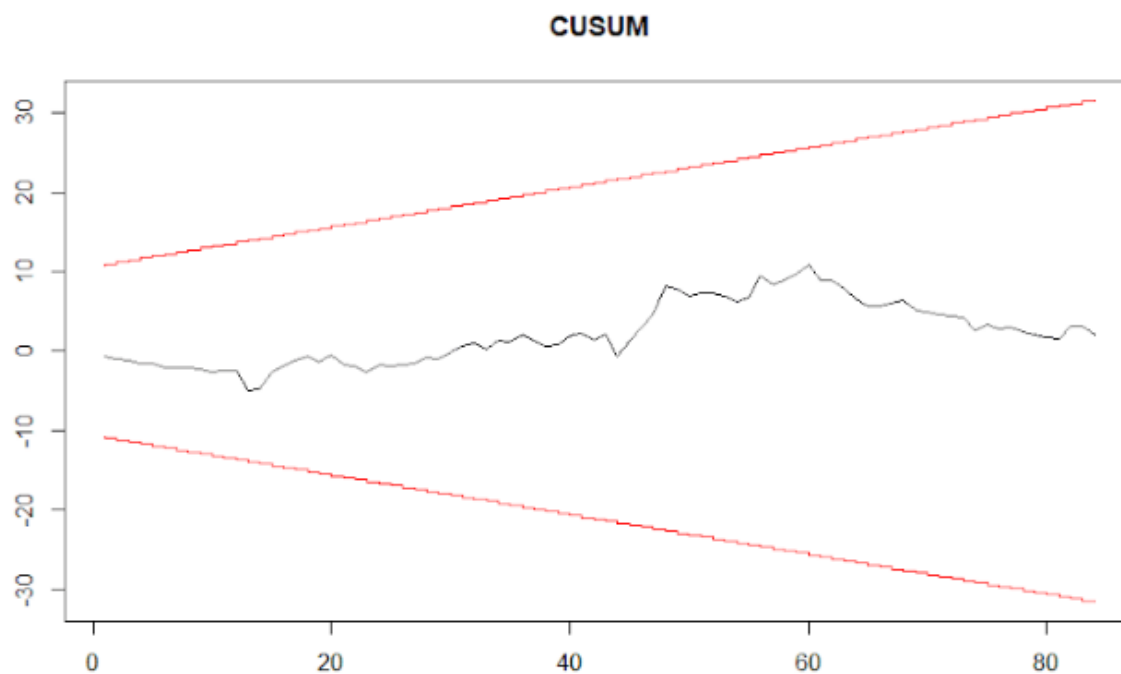
Anexo 46. Prueba Ljung-Box UI Lispro



Anexo 47. Normalidad UI Lispro



## Anexo 48. CUSUMS Q UI Lispro



## Anexo 49. CUSUM UI Lispro

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar5	1.9400e-02	4.8251e-02	0.4021	0.6876435
ar6	-8.8010e-01	1.2741e-01	-6.9076	4.928e-12 ***
ma1	9.2921e-02	9.4146e-02	0.9870	0.3236462
ma6	6.9368e-01	1.9927e-01	3.4811	0.0004994 ***

Intercept	6.9663e+03	8.8195e+02	7.8987	2.818e-15 ***
Nivel_2012	2.4272e+04	1.6339e+03	14.8551	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2012	8.5012e+02	9.4918e+01	8.9563	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2013	-1.8681e+03	4.5194e+02	-4.1334	3.574e-05 ***
Tendencia_2014	1.4966e+03	3.9960e+02	3.7453	0.0001802 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

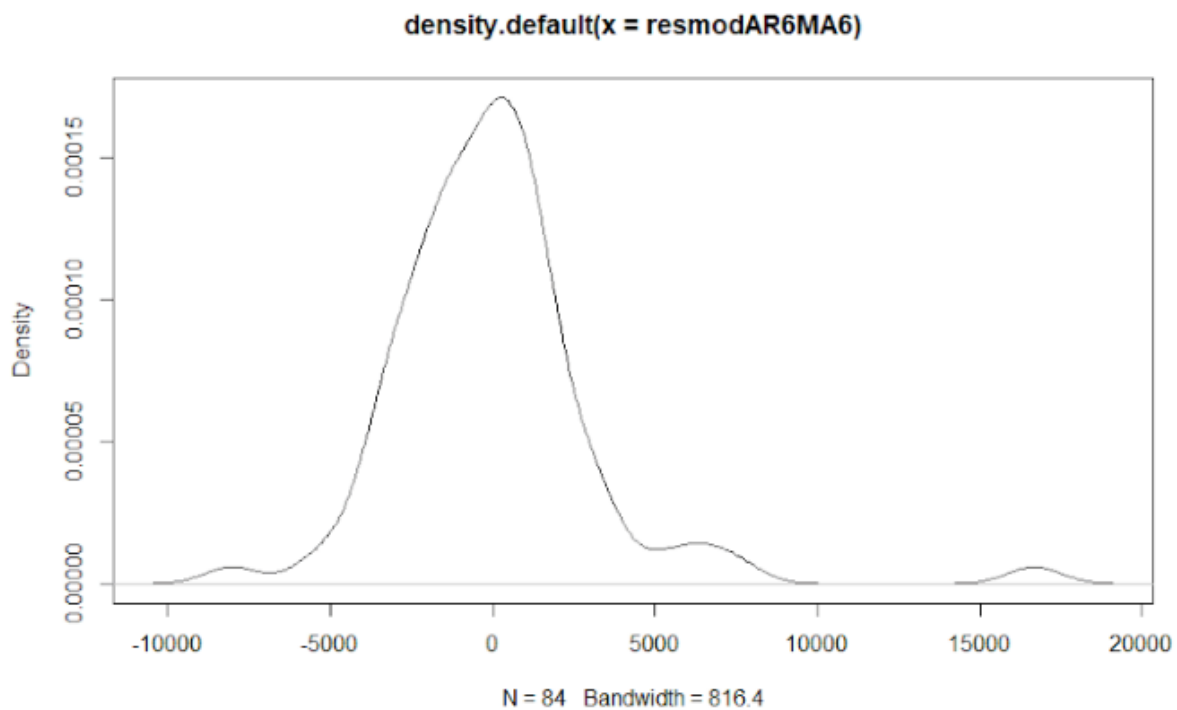
*Anexo 50. Prueba Z Costo Lispro*

X-squared = 316.59	df = 2	p-value = <2.2e-16
--------------------	--------	--------------------

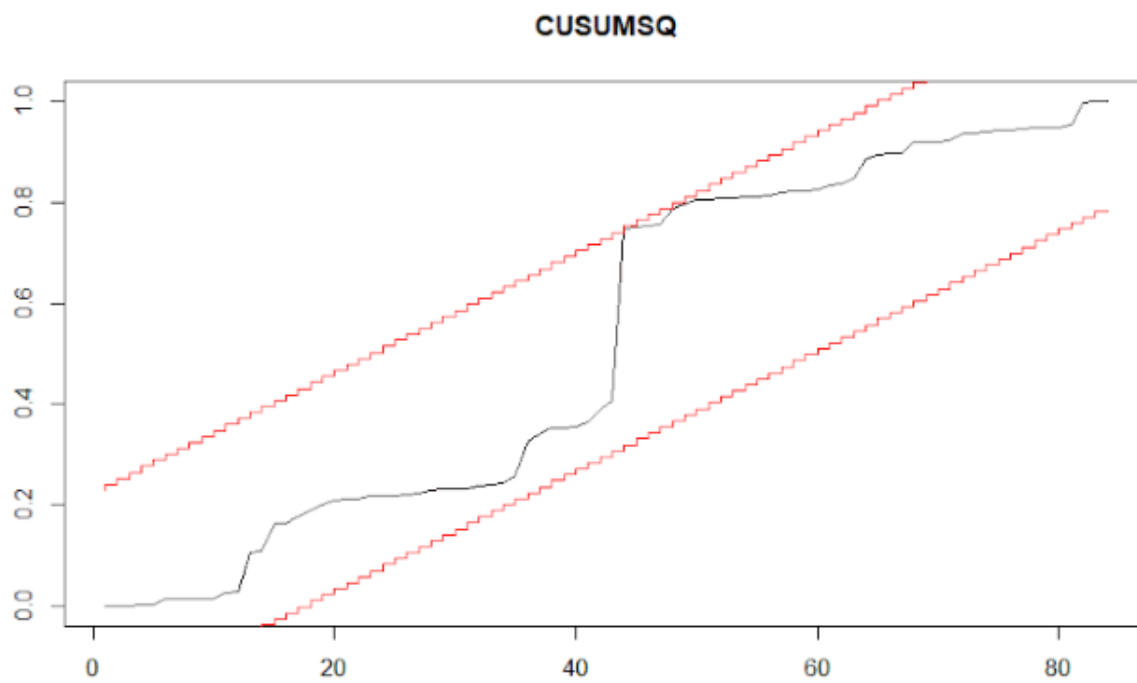
*Anexo 51. Prueba Jarque Bera Costo Lispro*

X-squared = 16.559	df = 14	p-value = 0.2804
--------------------	---------	------------------

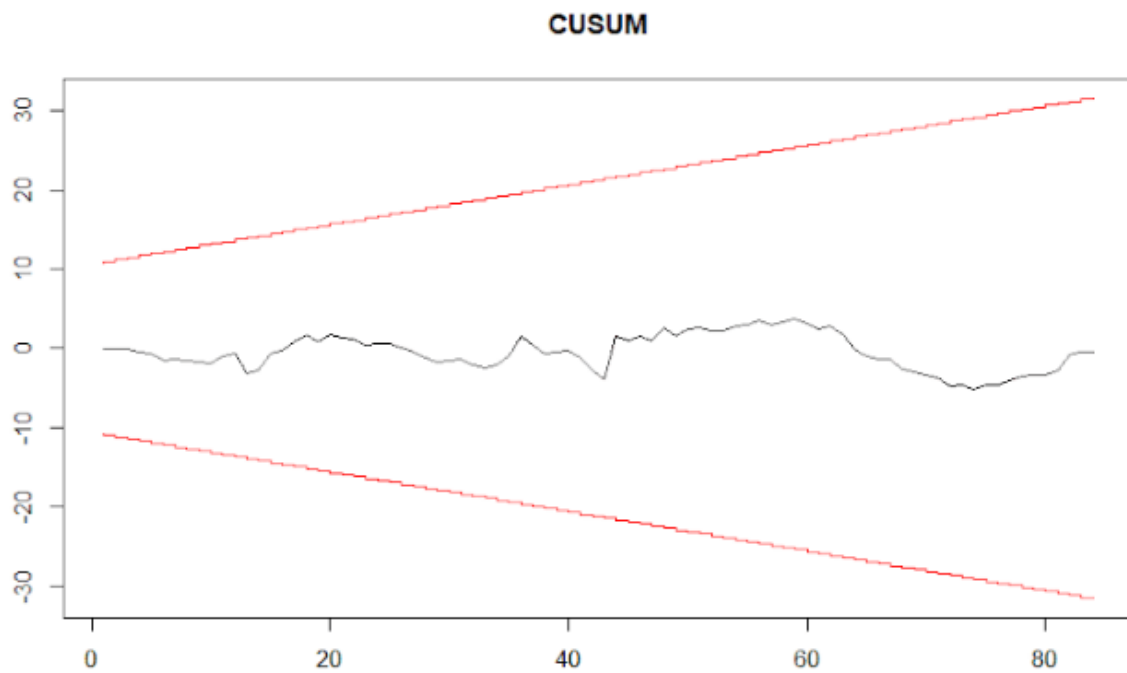
*Anexo 52. Prueba Ljung-Box Costo Lispro*



Anexo 53. Normalidad Costo Lispro



Anexo 54. CUSUMSQ Costo Lispro



Anexo 55. CUSUM Costo Lispro

	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor Z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
ar1	0.53262809	0.06880714	7.7409	9.873e-15 ***
ar3	0.16418578	0.09481481	1.7316	0.0833364
ar4	0.33570742	0.09108440	3.6857	0.0002281 ***
ar6	-0.54918328	0.07789918	-7.0499	1.790e-12 ***

ma1	-0.89018970	0.08484621	-10.4918	< 2.2e-16 ***
ma4	-1.04688170	0.20197604	0.20197604	2.181e-07 ***
ma5	0.58326279	0.17186618	3.3937	0.0006895 ***
ma6	0.36516920	0.11072329	3.2980	0.0009736 ***
Nivel_2012	0.07035815	0.00114056	61.6873	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2012	0.00491327	0.00011606	42.3336	< 2.2e-16 ***
Nivel_2013	-0.02519634	0.00312817	-8.0547	7.970e-16 ***
Nivel_2015	0.00628027	0.00039788	15.7844	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2015	-0.00222764	0.00012574	-17.7166	< 2.2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

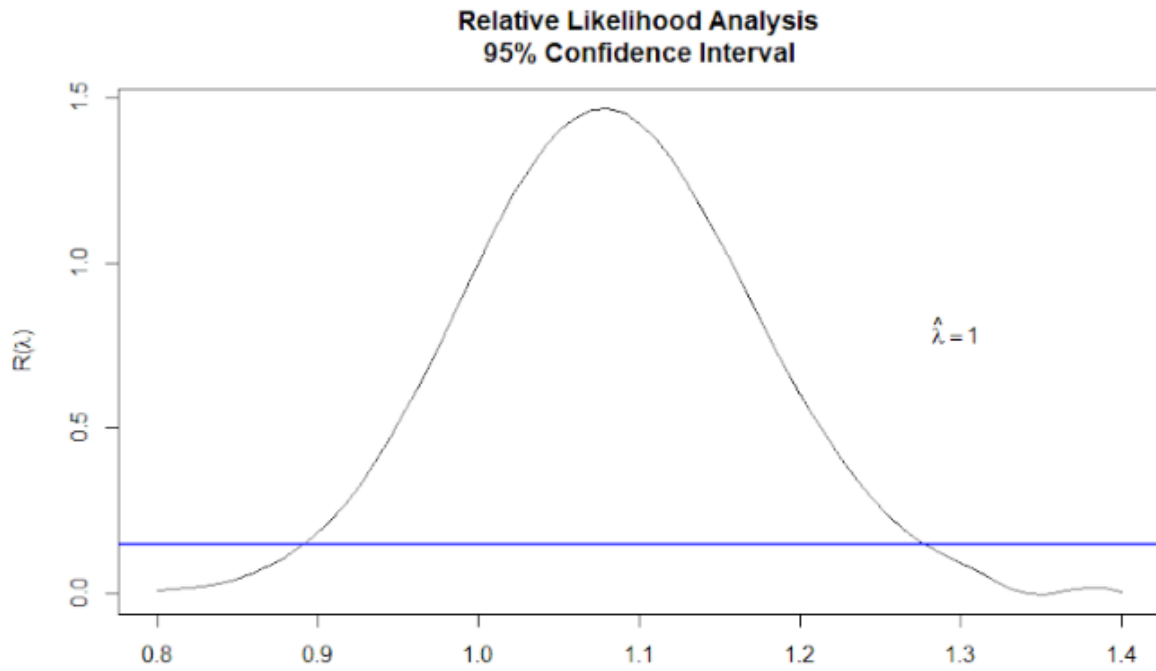
*Anexo 56. Prueba Z Insulinos Lispro*

X-squared = 2.1133	df = 2	p-value = 0.3476
--------------------	--------	------------------

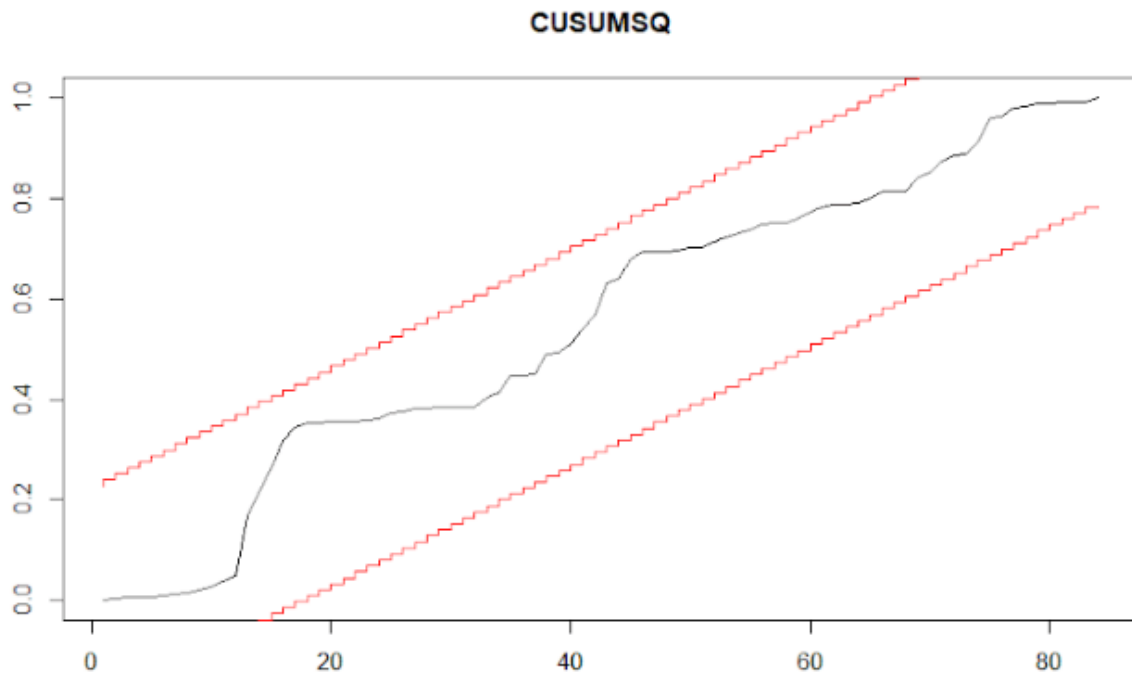
*Anexo 57. Prueba Jarque Bera Insulinos Lispro*

X-squared = 9.0897	df = 8	p-value = 0.3348
--------------------	--------	------------------

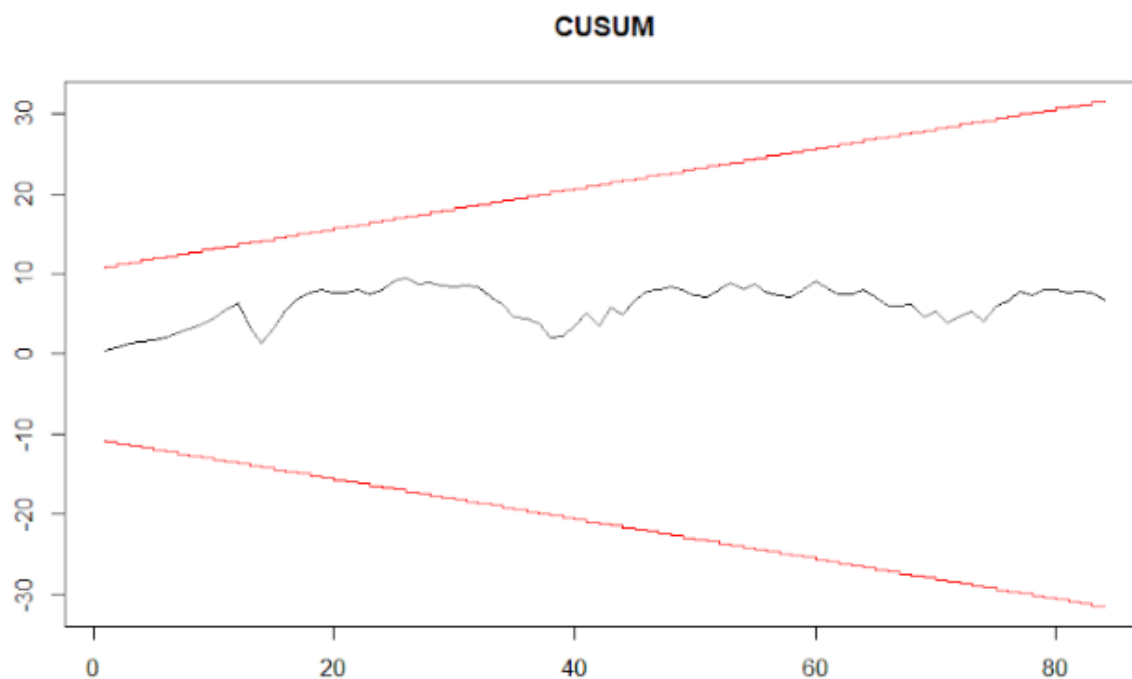
*Anexo 58. Prueba Ljung-Box Insulinos Lispro*



Anexo 59. Normalidad Insulinos Lispro



Anexo 60. CUSUMSQ Insulinos Lispro



Anexo 61. CUSUM Insulinos Lispro

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar1	0.359734	0.090583	3.9713	7.148e-05 ***
ar2	0.541819	0.092559	5.8537	4.806e-09 ***
Nivel_2012	83.332207	26.041469	3.2000	0.001374 **
Tendencia_2012	39.845364	2.521403	15.8029	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2013	-34.927470	3.655767	-9.5541	< 2.2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

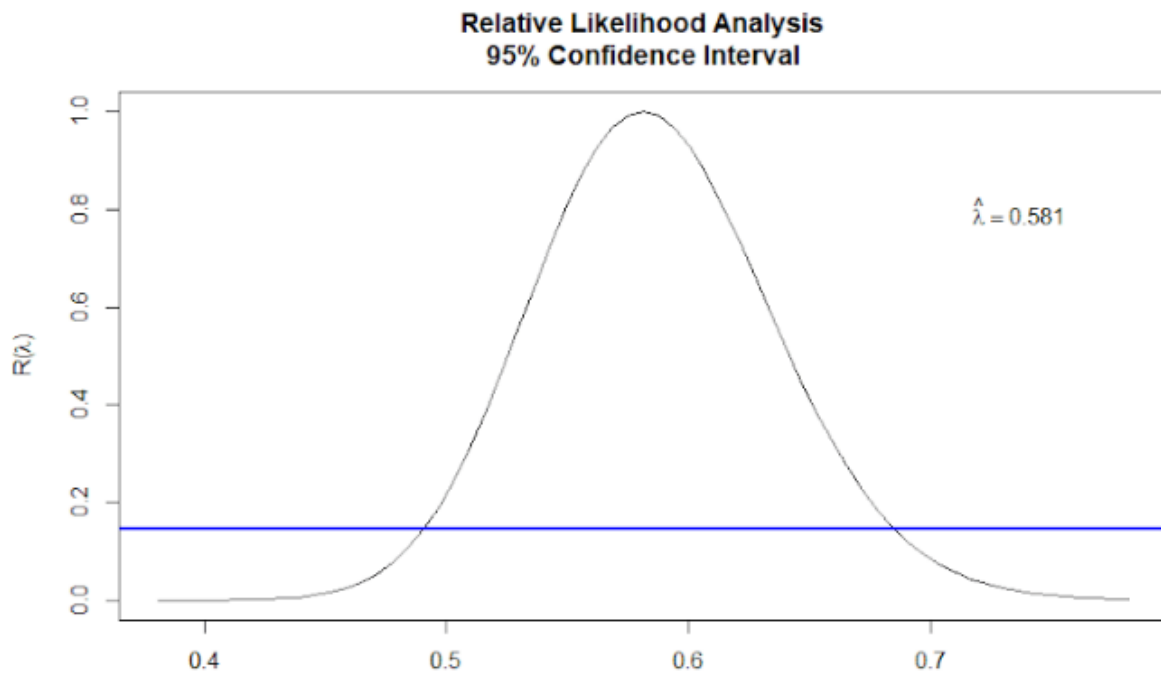
Anexo 62. Prueba Z UI Detemir

X-squared = 0.12088	df = 2	p-value = 0.9414
---------------------	--------	------------------

Anexo 63. Prueba Jarque Bera UI Detemir

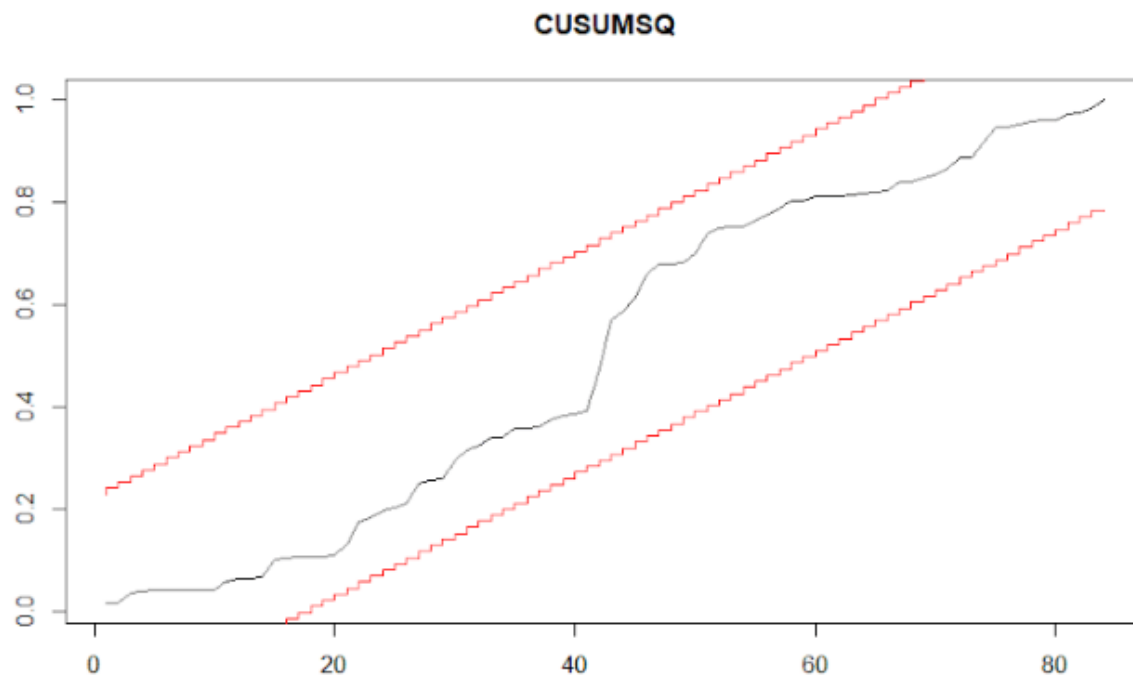
X-squared = 25.033	df = 16	p-value = 0.06925
--------------------	---------	-------------------

Anexo 64. Prueba Ljung-Box UI Detemir

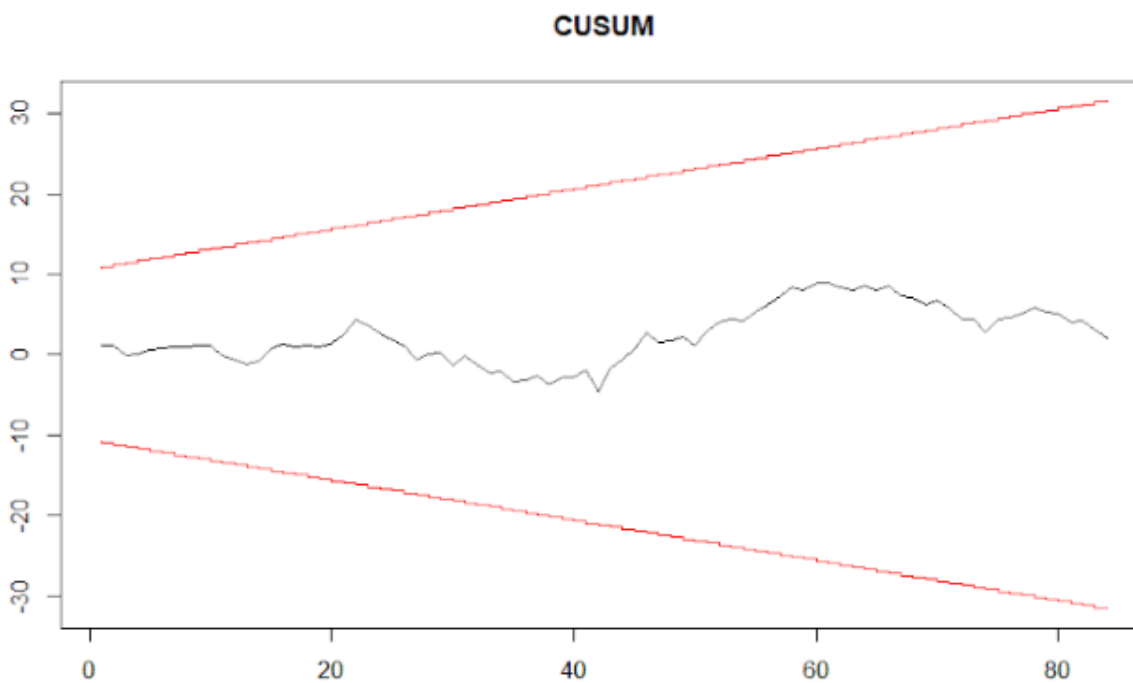


Anexo 65. Normalidad UI Detemir





Anexo 66. CUSUMSQ UI Determinir



Anexo 67. CUSUM UI Detemi

	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor Z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
ar1	0.38443	0.10157	3.7850	0.0001537 ***
ar2	0.30102	0.10705	2.8120	0.0049242 **
ar5	0.20701	0.10548	1.9625	0.0497040 *
ar6	-0.20469	0.10253	-1.9965	0.0458816 *
Intercept	531.03621	261.50455	2.0307	0.0422859 *
Nivel_2012	943.84612	318.09573	2.9672	0.0030055 **
Tendencia_2012	436.34482	24.37279	17.9030	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2013	-883.87655	126.84558	-6.9681	3.212e-12 ***
Tendencia_2014	512.14456	115.52106	4.4333	9.278e-06 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

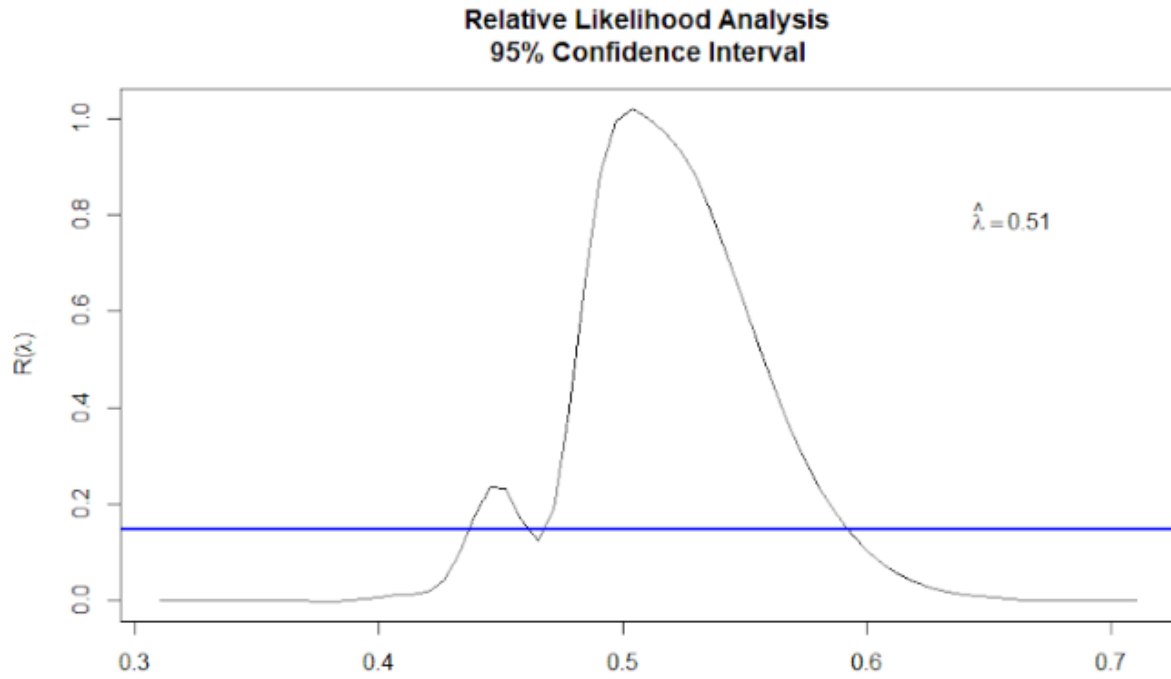
Anexo 68. Prueba Z Costo Detemir

X-squared = 3.9275	df = 2	p-value = 0.1403
--------------------	--------	------------------

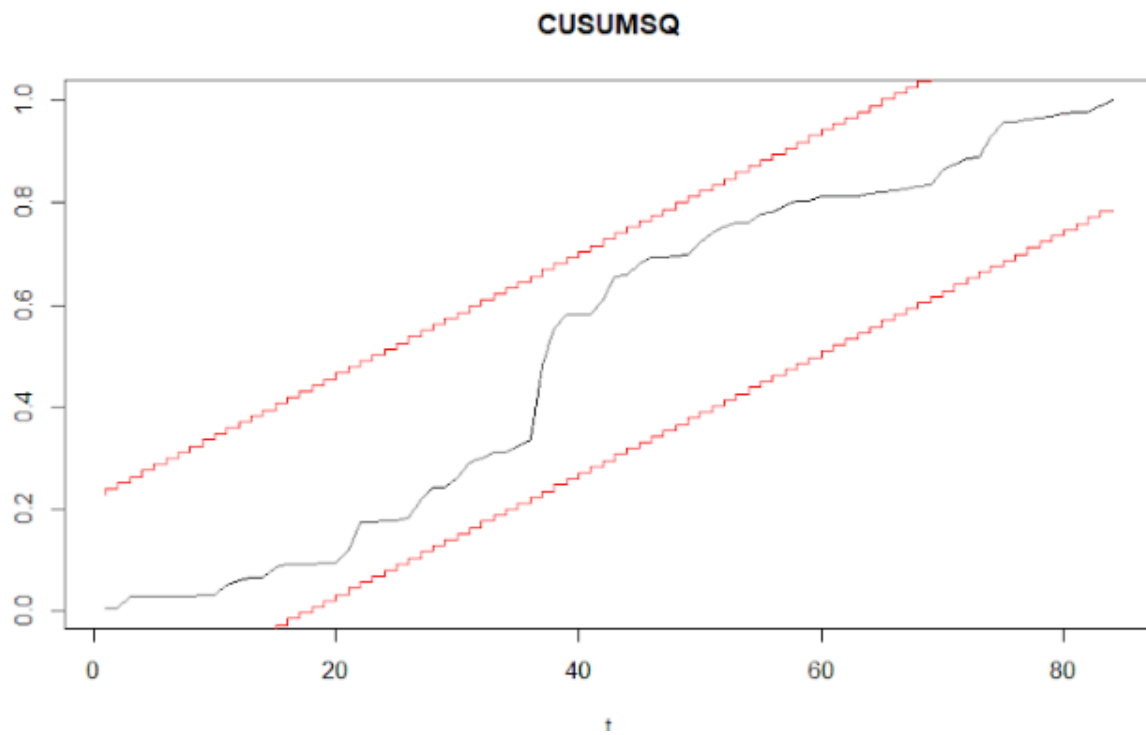
Anexo 69. Prueba Jarque Bera Costo Detemir

X-squared = 15.751	df = 12	p-value = 0.2029
--------------------	---------	------------------

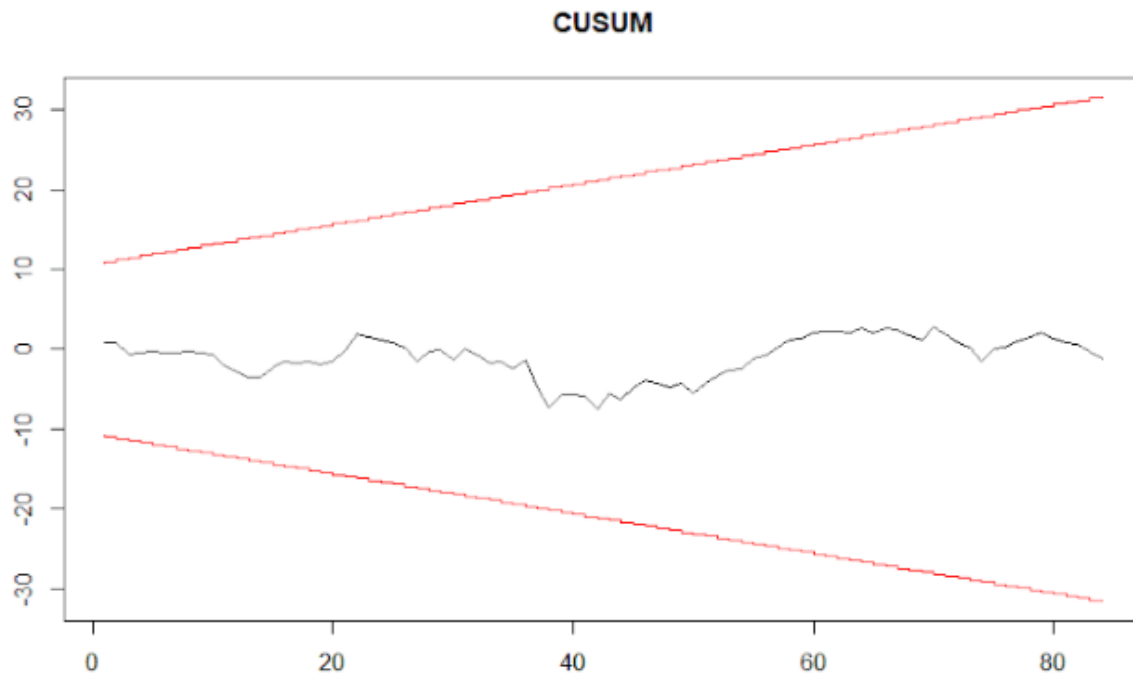
Anexo 70. Prueba Ljung-Box Costo Detemir



Anexo 71. Normalidad Costo Detemir



Anexo 72. CUSMSQ Costo Detemir



Anexo 73. CUSUM Costo Detemir

	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor Z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
ar1	0.9253334	0.0572165	16.1725	< 2.2e-16 ***
ma1	-0.8008118	0.1305480	-6.1342	8.557e-10 ***
ma2	0.7037420	0.1381414	5.0944	3.499e-07 ***
ma3	-0.2727676	0.1219593	-2.2365	0.02532 *
Tendencia_2012	0.0255752	0.0014202	18.0080	< 2.2e-16 ***

Tendencia_2013	-0.0250405	0.0022191	-11.2839	< 2.2e-16 ***
Nivel_2015	0.0660609	0.0164557	4.0145	5.958e-05 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

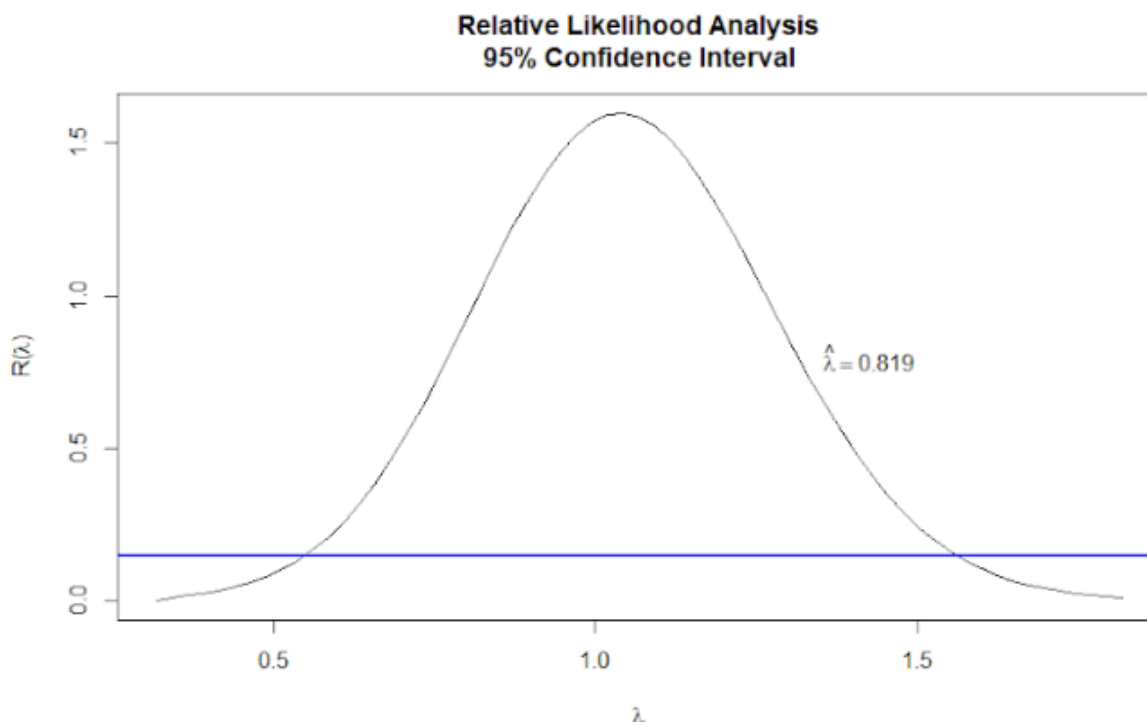
Anexo 74. Prueba Z Insulinos Detemir

X-squared = 4.1275	df = 2	p-value = 0.127
--------------------	--------	-----------------

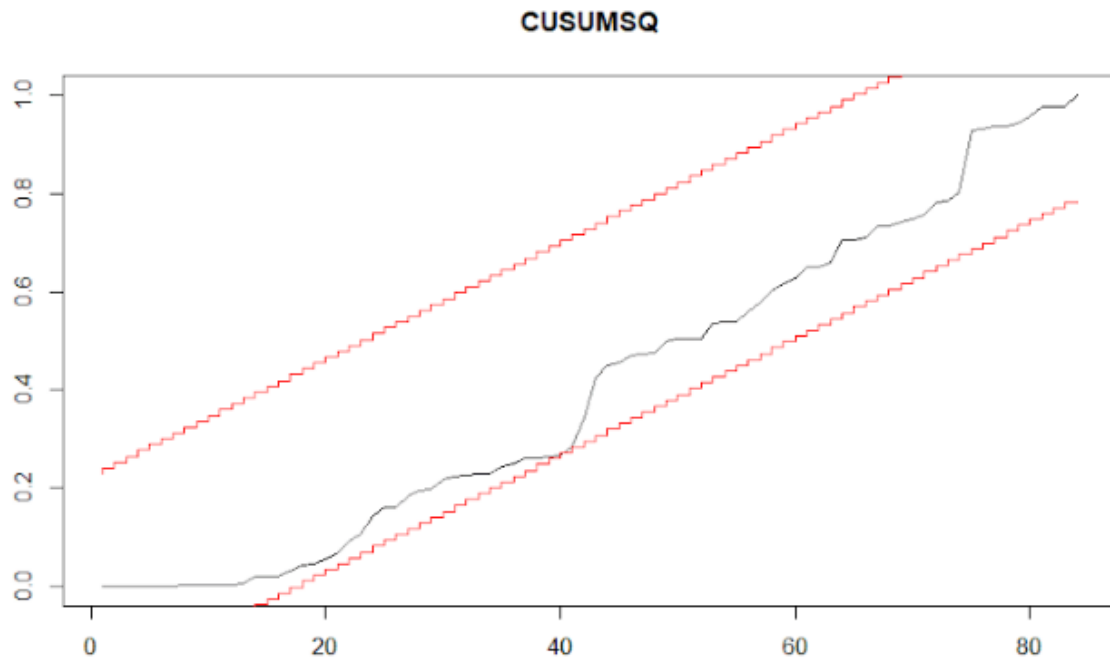
Anexo 75. Prueba Jarque Bera Insulinos Detemir

X-squared = 19.224	df = 14	p-value = 0.1566
--------------------	---------	------------------

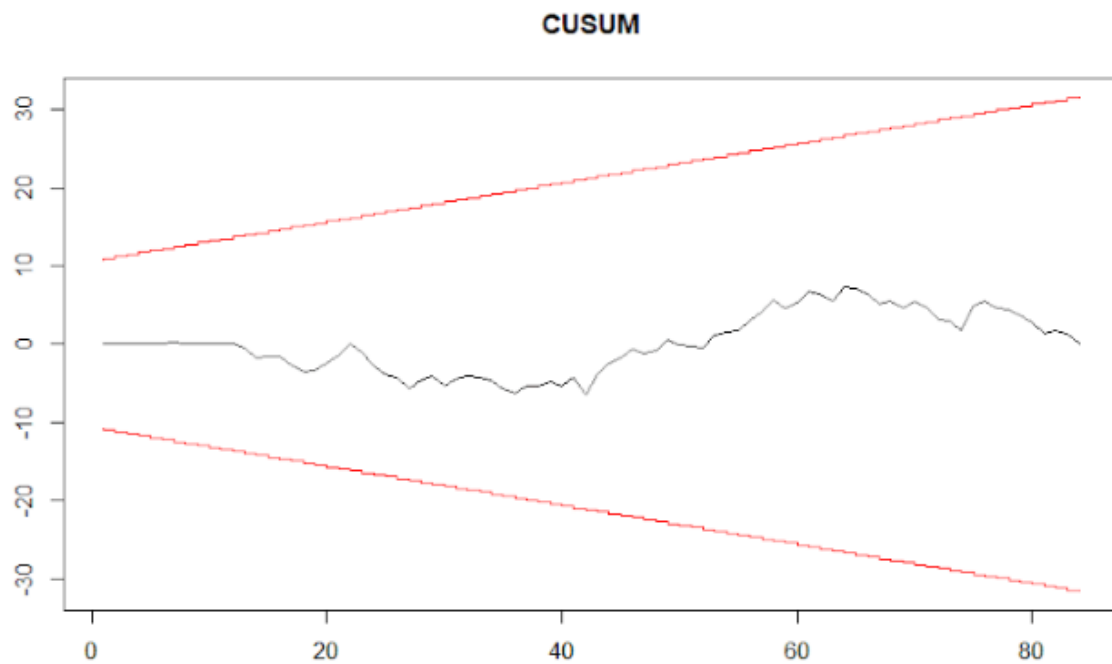
Anexo 76. Prueba Ljung-Box Insulinos Detemir



Anexo 77. Normalidad Insulinos Detemir



Anexo 78. CUSUMSQ Insulinos Detemir



Anexo 79. CUSUM Insulinos Detemir

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar1	3.9065e-01	1.1245e-01	3.4740	0.0005127 ***
ar5	3.4670e-01	1.0489e-01	3.3053	0.0009489 ***
ma2	6.4536e-01	1.0903e-01	5.9192	3.235e-09 ***
ma4	2.7159e-01	9.4358e-02	2.8783	0.0039977 **
ma9	3.0219e-01	9.7914e-02	3.0863	0.0020266 **
ma12	4.3905e-01	1.0522e-01	4.1726	3.011e-05 ***
Intercept	1.4351e+04	2.5782e+03	5.5663	2.602e-08 ***
Nivel_2012	4.1260e+03	2.5782e+03	3.1360	0.0017125 **
Tendencia_2012	1.1945e+03	5.8850e+01	20.2967	< 2.2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

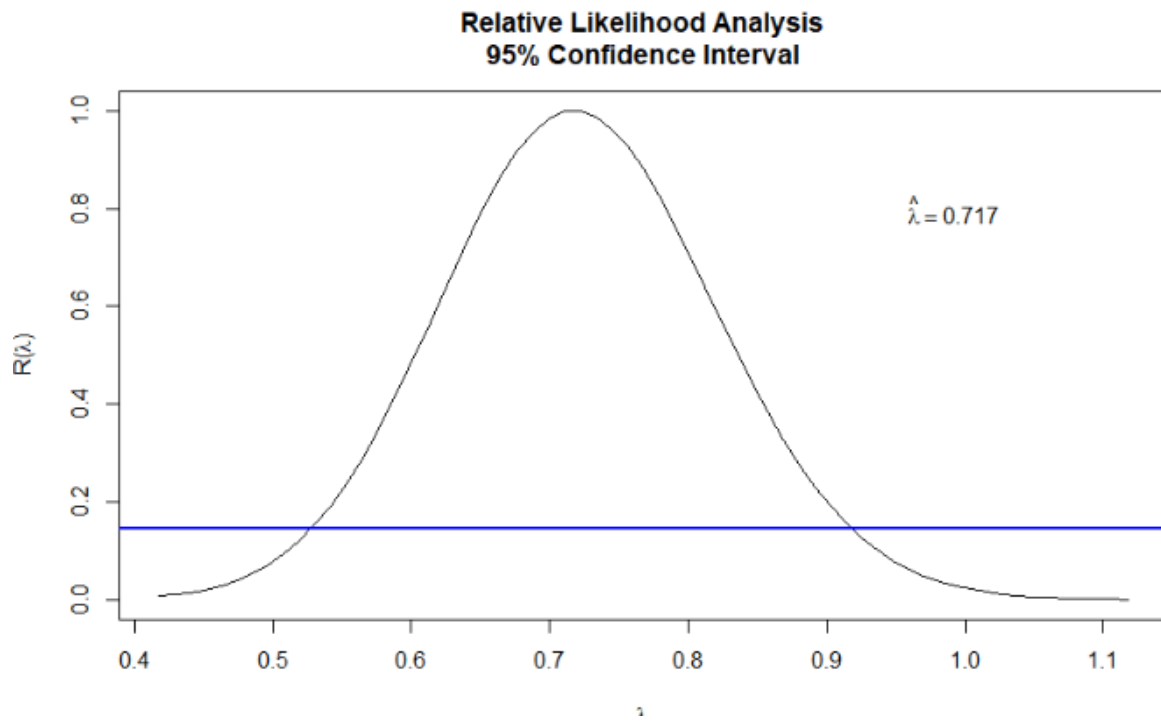
*Anexo 80. Prueba Z UI Glargina*

X-squared = 1.2147	df = 2	p-value = 0.5448
--------------------	--------	------------------

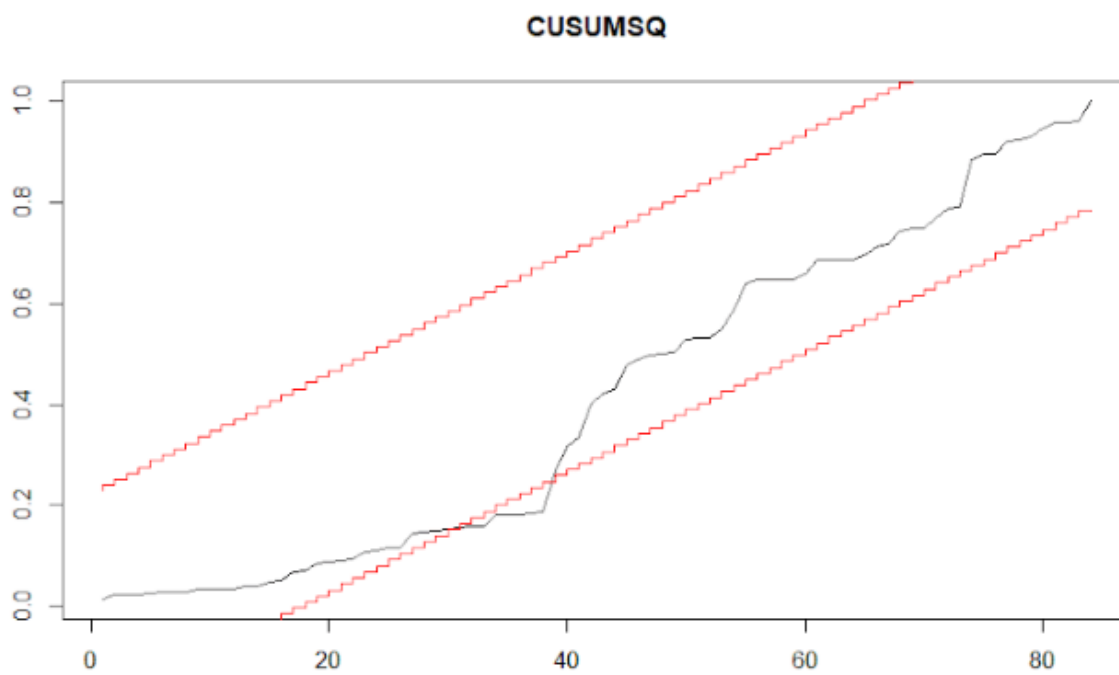
*Anexo 81. Prueba Jarque Bera UI Glargina*

X-squared = 16.332	df = 10	p-value = 0.09051
--------------------	---------	-------------------

*Anexo 82. Prueba Ljung-Box UI Glargina*

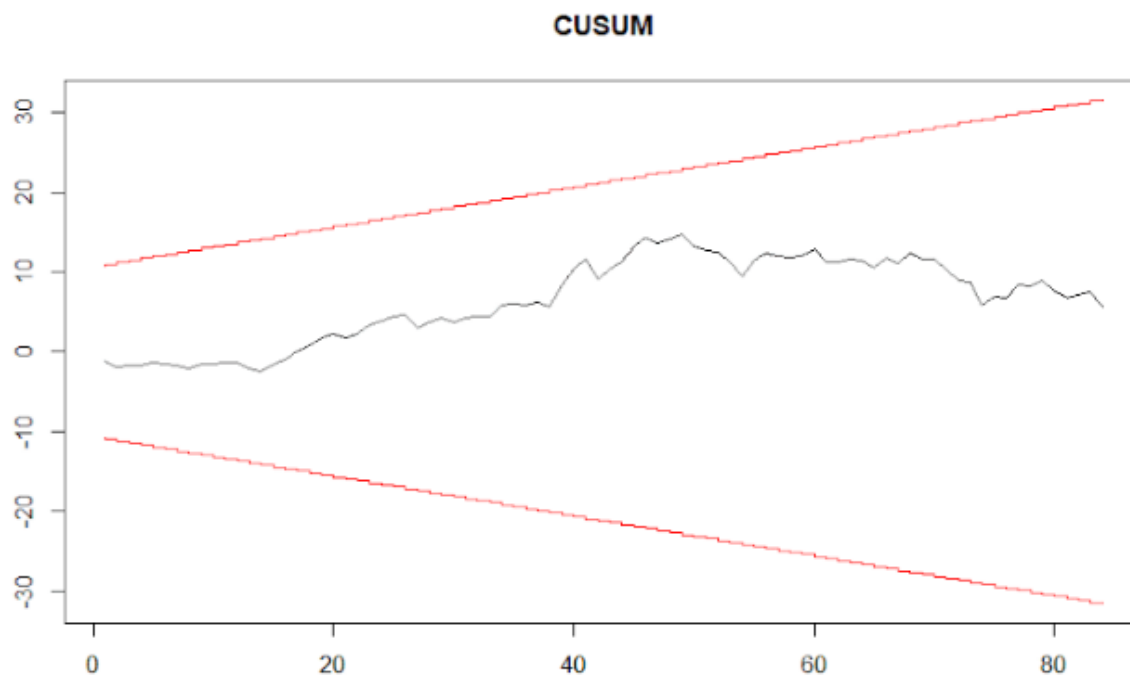


Anexo 83. Normalidad UI Glargina



Anexo 84. CUSUMSQ UI Glargina





Anexo 85. CUSUM UI Glargina

	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor Z</b>	<b>Pr(&gt; z )</b>
Intercept	905.3290	13.4239	67.4415	< 2.2e-16 ***
Nivel_2012	257.2453	23.9183	10.7552	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2012	36.1302	1.4082	25.6562	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2013	-138.7195	11.1144	-12.4810	< 2.2e-16 ***
Nivel_2014	115.4414	43.9482	2.6268	0.00862 **

Tendencia_2014	117.7692	10.8158	10.8886	< 2.2e-16 ***
Tendencia_2015	-8.5296	3.6339	-2.3472	0.01891 *
Nivel_pos	-121.6728	28.4701	-4.2737	1.923e-05 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

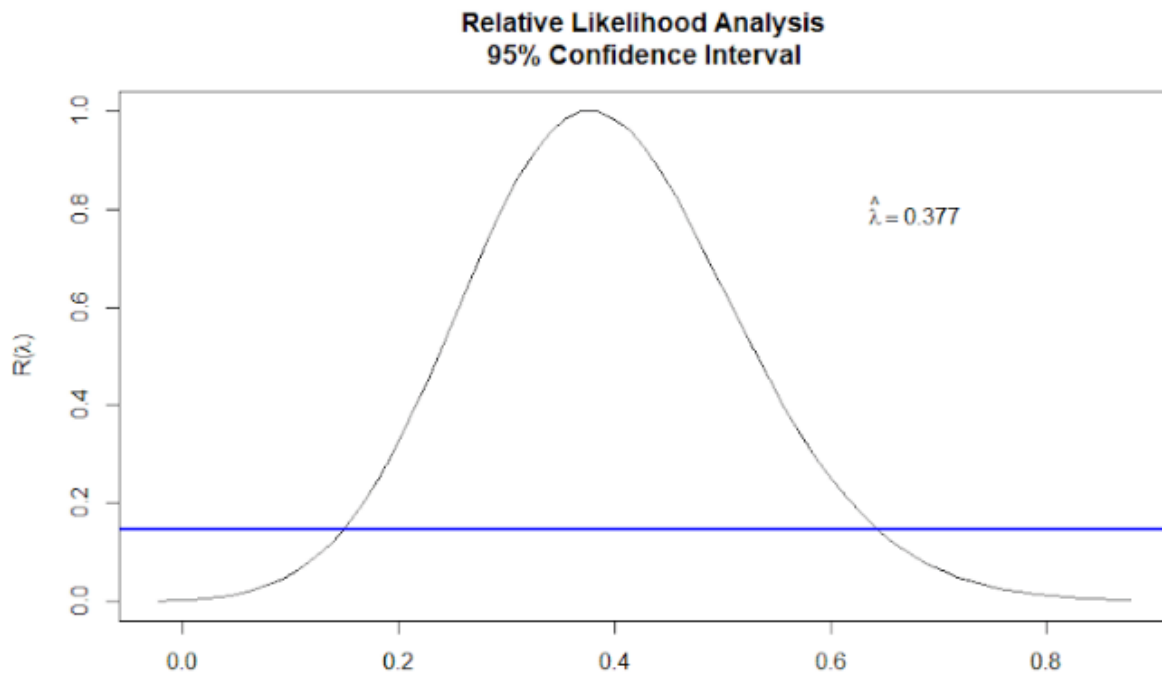
Anexo 86. Prueba Z Costo Glargina

X-squared = 12.18	df = 2	p-value = 0.002266
-------------------	--------	--------------------

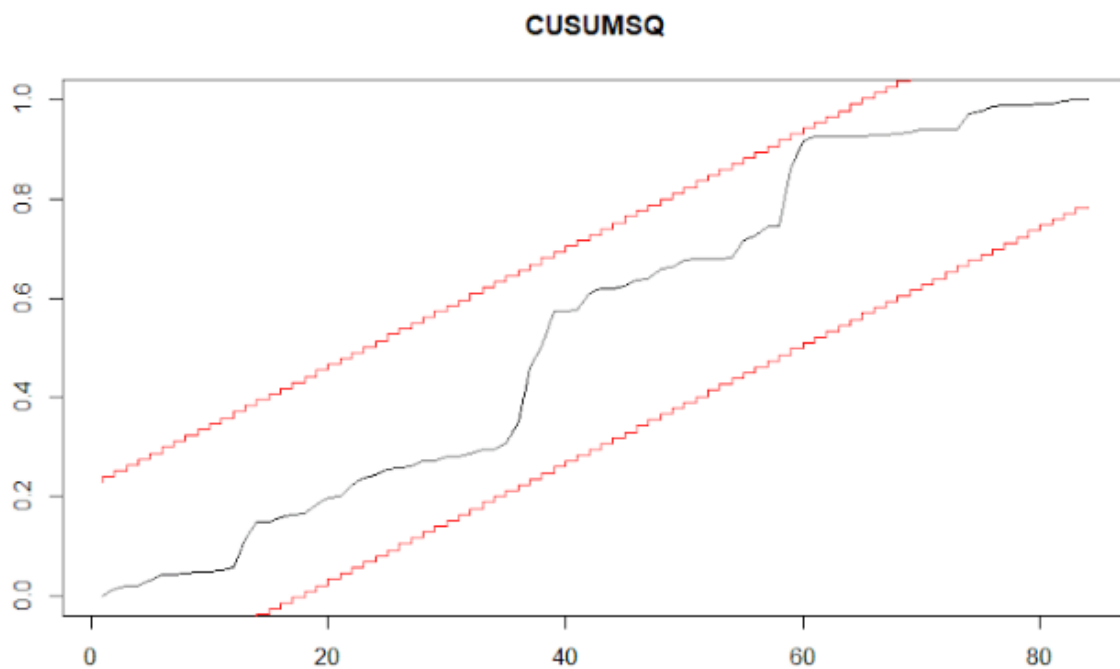
Anexo 87. Prueba Jarque Bera Costo Glargina

X-squared = 16.763	df = 13	p-value = 0.2104
--------------------	---------	------------------

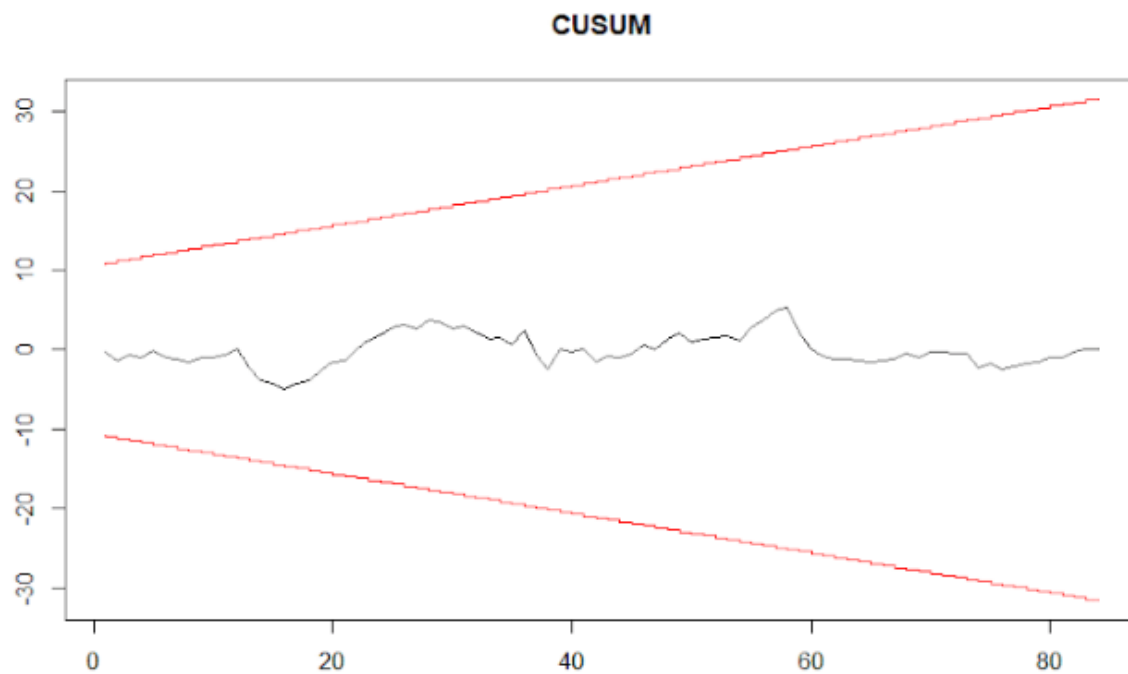
Anexo 88. Prueba Ljung-Box Costo Glargina



Anexo 89. Normalidad Costo Glargina



Anexo 90. CUSUMSQ Costo Glargina



Anexo 91. CUSUM Costo Glargina

	Estimado	Error estándar	Valor Z	Pr(> z )
ar3	0.867662	0.063218	13.7248	< 2.2e-16 ***
ma2	-0.8008118	0.091205	7.3228	2.429e-13 ***
ma3	-0.428181	0.078924	-5.4252	5.788e-08 ***
ma4	-0.541589	0.090660	5.9738	2.317e-09 ***
ma10	-0.187713	0.095671	-1.9621	0.0497539 *
Intercept	-0.402160	0.107938	-11.2839	0.0001947 ***
Tendencia_2012	0.041122	0.002334	3.7258	< 2.2e-16 ***
<b>Signif. cod:</b> 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1				

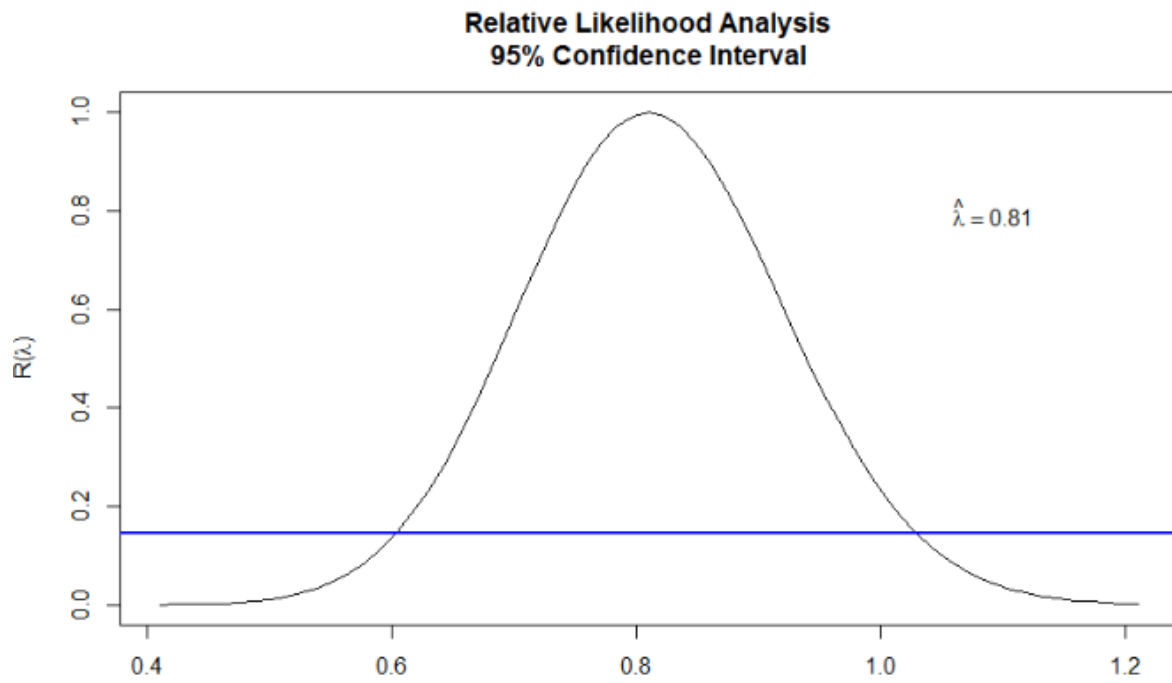
Anexo 92. Prueba Z Insulinos Glargina

X-squared = 0.089916	df = 2	p-value = 0.956
----------------------	--------	-----------------

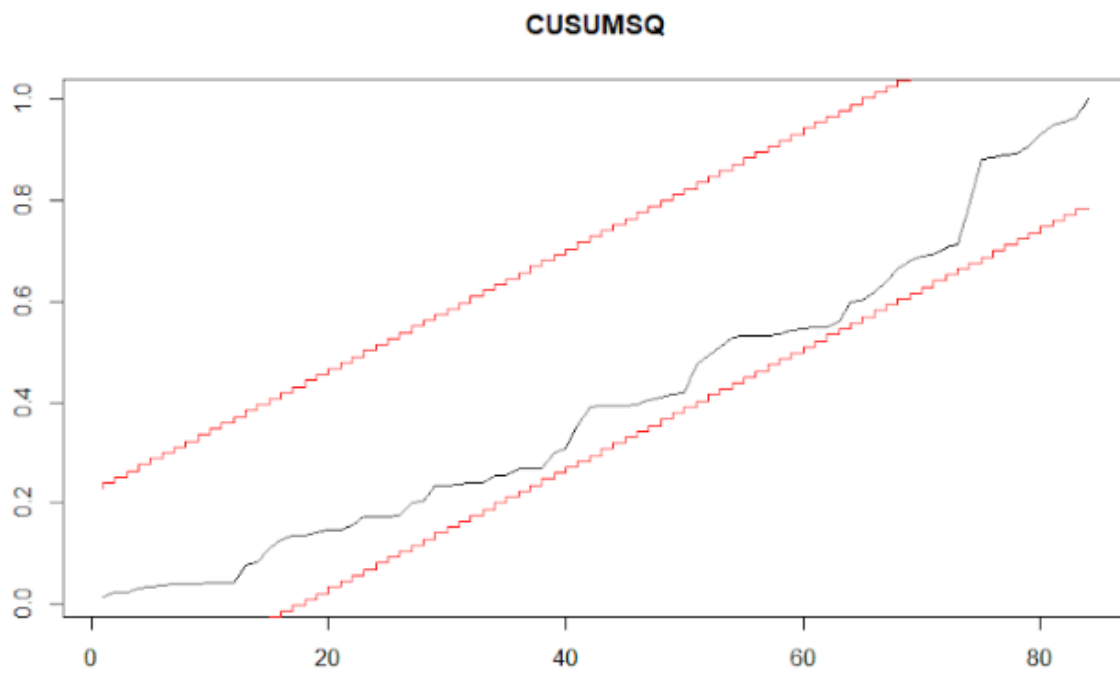
Anexo 93. Prueba Jarque Bera Insulinos Glargina

X-squared = 20.901	df = 14	p-value = 0.1042
--------------------	---------	------------------

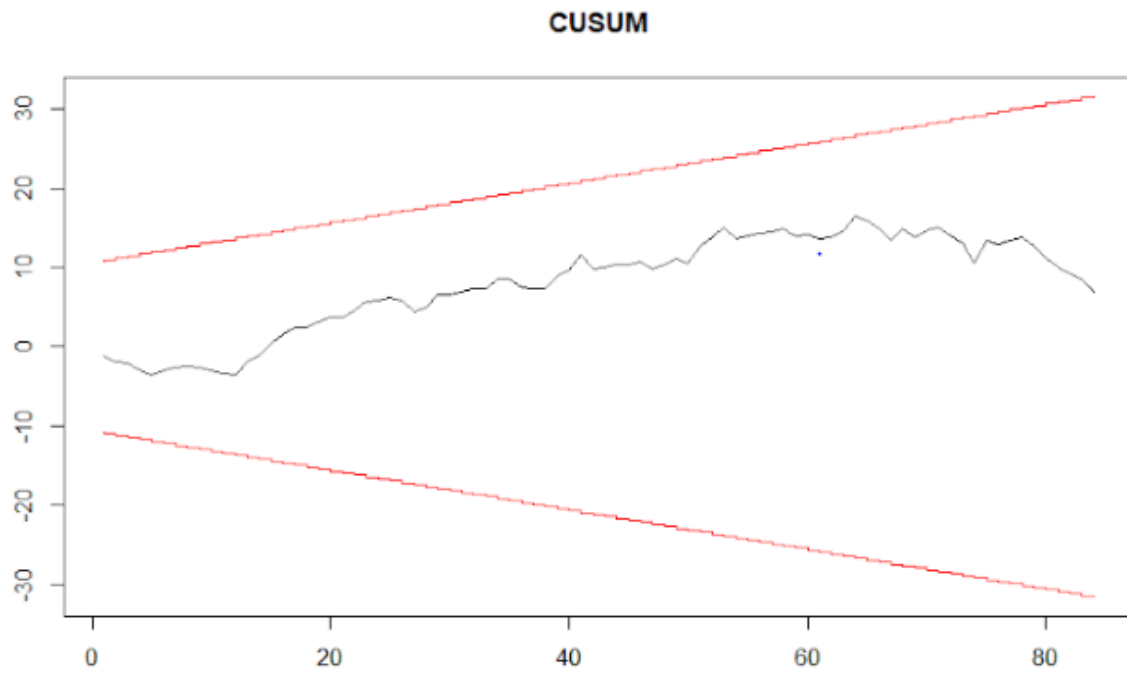
Anexo 94. Prueba Ljung-Box Insulinos Glargina



Anexo 95. Normalidad Insulinos Glargina



Anexo 96. CUSUMSQ Insulinos Glargina



Anexo 97. CUSUM Insulinos Glargina