

Localización de centros de acopio de medicamentos caducados para un horizonte de tiempo dado

Trabajo de grado para optar por el título de Magister en Ingeniería Industrial

Autor: Ing. Lina Marisol Cruz Sandoval

Director: Ing. Juan Pablo Caballero Villalobos, M.Sc.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE INGENIERÍA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA INDUSTRIAL
BOGOTÁ, D.C.
JULIO 2011.

Contenido

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | Introducción..... | 6 |
| 2. | Planteamiento del problema..... | 7 |
| 2.1. | Antecedentes del Problema..... | 7 |
| 2.1.1. | Clasificación de medicamentos..... | 7 |
| 2.1.2. | Causas de generación de desechos fármacos..... | 8 |
| 2.1.3. | Consecuencias de medicamentos vencidos..... | 9 |
| 2.1.4. | Gestión de medicamentos vencidos..... | 10 |
| 2.1.4.1. | Compañías farmacéuticas..... | 12 |
| 2.1.5. | Realidad en Colombia..... | 12 |
| 2.1.6. | Organismos internacionales y situación en otros países..... | 14 |
| 2.1.2. | Sustentabilidad de los programas de recolección..... | 22 |
| 2.2. | Descripción de la problemática..... | 23 |
| 2.3. | Justificación de la Investigación..... | 24 |
| 3. | Planteamiento de la pregunta de Investigación..... | 25 |
| 4. | Estado del Arte..... | 25 |
| 5. | Objetivos..... | 28 |
| 5.1. | Objetivos específicos..... | 28 |
| 6. | Metodología de la Investigación..... | 29 |
| 7. | Resultados..... | 30 |
| 7.1. | Planteamiento de supuestos para la propuesta del modelo..... | 30 |
| 7.2. | Propuesta de modelo..... | 31 |
| 7.3. | Generación de instancias..... | 35 |
| 7.4. | Solución del modelo matemático en el software de programación lineal..... | 36 |
| 7.5. | Solución del problema con un modelo mejorado..... | 40 |
| 7.6. | Solución del problema con la meta-heurística..... | 42 |
| 7.6.1. | Algoritmos Genéticos..... | 42 |
| 7.6.1.1. | Representación del cromosoma..... | 43 |
| 7.6.1.2. | Pseudocódigo..... | 44 |
| 7.6.1.3. | Ejemplo..... | 48 |
| 7.6.2. | Solución de instancias con meta-heurística..... | 52 |
| 8. | Análisis de los Resultados..... | 52 |
| 9. | Conclusiones y recomendaciones futuras..... | 56 |
| 10. | Referencias bibliográficas..... | 58 |
| | Anexo 1. Código propuesto para la solución del modelo en GUSEK©..... | 64 |
| | Anexo 2. Código propuesto para la solución del modelo mejorado en GUSEK©..... | 66 |

| | |
|---|----|
| Anexo 3. Resultados de instancias en GUSEK© | 68 |
| Anexo 4. Revisión bibliográfica..... | 69 |

NO COPIAR

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Ciclo de vida de un medicamento (Velagaleti & Burns, 2007). | 8 |
| Figura 2. Escenarios potenciales de disposición de medicamentos (Velagaleti y Burns, 2007)..... | 9 |
| Figura 3. Administración de la cadena de suministro y minimización de desperdicios (Velagaleti y Burns, 2007)..... | 11 |
| Figura 4. Mapa de puntos de recolección de medicamentos vencidos en Bogotá, Colombia (Cámara de la Industria Farmacéutica, 2009). | 14 |
| Figura 5. Patrocinadores del Programa de Farmacia Verde. | 20 |
| Figura 6. Socios del Programa de Farmacia Verde. | 20 |
| Figura 7. Participantes del Programa de Farmacia Verde..... | 20 |
| Figura 8. Región que presenta demanda del servicio de recolección en distintos periodos. | 24 |
| Figura 9. Flujos de Fondo Neto en un proyecto de inversión, (Coss, 2005)..... | 32 |
| Figura 10. Configuración del cromosoma | 43 |
| Figura 11. Tiempos de ejecución para la solución del modelo mediante el uso del software Gusek©. | 54 |
| Figura 12. Tiempos de ejecución para la solución de problema mediante el uso de la meta-heurística AG. ... | 54 |
| Figura 13. Tiempos de ejecución para la solución del modelo mejorado mediante el uso del software Gusek©. | 55 |

Lista de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Consecuencias de los ingredientes activos farmacéuticos en el medioambiente | 10 |
| Tabla 2. Inconsistencias en recomendaciones para la disposición de medicamentos vencidos en Estados Unidos (Siler et al., 2009)..... | 10 |
| Tabla 3. Aspectos principales de la eliminación de medicamentos (Daughton & Ruhoy, 2008)..... | 18 |
| Tabla 4. Indicadores de acumulación y eliminación de medicamentos (Daughton & Ruhoy, 2008). | 19 |
| Tabla 5. Matriz de Metodología de Investigación propuesta..... | 29 |
| Tabla 6. Generación de datos de instancias. | 35 |
| Tabla 7. Matriz de demanda | 37 |
| Tabla 8. Matriz de costos de operación | 37 |
| Tabla 9. Matriz de distancias entre la farmacia i y el centro de recolección j | 37 |
| Tabla 10. Matriz de tasas de oportunidad..... | 37 |
| Tabla 11. Matriz de información sobre los centros de recolección. | 37 |
| Tabla 12. Matriz de costos de transporte | 38 |
| Tabla 13. Estados resultantes de los centros de recolección. (1:Abierto, 0:Cerrado)..... | 38 |
| Tabla 14. Cantidad de medicamentos de tipo k , transportados de la farmacia i al centro j , en el periodo t | 38 |
| Tabla 15. Resultados de instancias solucionando modelo matemático 'normal'..... | 39 |
| Tabla 16. Resultados de instancias solucionando modelo matemático mejorado. | 42 |
| Tabla 17. Pseudocódigo del AG. (Alcaraz et al., 2002) | 43 |
| Tabla 18. Procedimiento Algoritmos Genéticos..... | 44 |
| Tabla 19. Procedimiento Algoritmos Genéticos..... | 48 |
| Tabla 20. Resultado de instancia resolviendo meta-heurística AG. | 52 |
| Tabla 21. Comparación de tiempos de ejecución y costos. | 53 |
| Tabla 22. Comparación de apertura de centros. | 53 |

1. Introducción.

En la actualidad, el consumo mundial de medicamentos ha ido en aumento. Lo anterior se ve reflejado en el consumo de medicamentos en Estados Unidos del año 2000 al 2004, el cual creció 109%. Además, se tienen registros de que los cambios en las prescripciones medicas en los pacientes provoca que un 3% de medicamentos anteriormente prescritos no se consuman; ésto se traduce en aproximadamente \$12 billones de dólares en pérdidas anuales (Kumar et al., 2009). De acuerdo a lo anterior, la disposición apropiada de medicamentos que han expirado o que no fueron consumidos se ha vuelto un importante problema público. Esta situación es mayormente conocida en inglés como *Drug Disposal/Recycling/Pollution Prevention*, es decir, Disposición/Reciclaje/Prevención de Contaminación por Medicamentos.

La falta de atención a esta problemática trae consigo situaciones que exponen a las personas a ciertos riesgos de salud. Estos riesgos pueden generarse a través del tráfico ilegal de medicamentos, cuando el producto se tira a la basura sin haber sido consumido por completo; envenenamiento accidental, cuando los medicamentos han expirado y permanecen en los hogares o instituciones de salud para su consumo; pérdida de confianza en las compañías farmacéuticas, cuando se rellenan los frascos de medicamentos con sustancias que no corresponden a la etiqueta; y, contaminación al medio ambiente, entre otros, lo cual afecta a los ecosistemas alterando principalmente la vida acuática, generando resistencias a microorganismos patógenos, etc. Esto hace necesario un programa de recolección para dar el tratamiento indicado al medicamento según su naturaleza, con la finalidad de evitar el contacto del consumidor con sustancias que pongan en riesgo su salud, así como reducir el impacto que la mala disposición de éstos pueda provocar en el medio ambiente.

Por otro lado, se considera que existe un área de oportunidad para los operadores logísticos, puesto que la devolución de medicamentos es un negocio que mueve \$2.5 billones de dólares con un estimado de \$5 billones de dólares de productos retornados. Se calcula que el retorno del costo total es de 3%, es decir 6% de las ventas anuales de productos farmacéuticos. (Kumar et al., 2009).

En Estados Unidos el gobierno ha creado un programa de retorno de medicamentos en conjunto con el Product Stewardship Institute y King Pharmaceuticals en un esfuerzo para centralizar la información y recursos de problemas relacionados con el retorno de medicamentos. Además, en Estados Unidos también existe la iniciativa privada, al igual que en España, con la creación de compañías a partir de la legislación en materia de protección al medio ambiente y a la salud de los ciudadanos (como la Food and Drug Administration –FDA- y Environmental Protection Agency –EPA-, en Estados Unidos). Carolina Logistics Services en Estados Unidos y SIPRE en España, enfocan sus esfuerzos en la creación de puntos de recolección y de almacenamiento de los

medicamentos que requieren de tratamiento para canalizarlos a las operaciones necesarias para su disposición. Asimismo, existen organismos internacionales encargados de salvaguardar la salud mundial, como es el caso de la Organización Mundial de la Salud, que ha emitido guías especiales definiendo qué medicamentos son aptos para el consumo en alguna situación de emergencia.

En este documento se aborda la problemática y la solución propuesta por medio de 9 secciones, en ellas se incluyen la (1) Introducción, (2) Planteamiento del problema, (3) Planteamiento de la pregunta de investigación, (4) Estado del arte, (5) Objetivos, (6) Metodología de la investigación, (7) Resultados, (8) Análisis de resultados y (9) Conclusiones. Con lo anterior, se busca clarificar la problemática que existe mundial y localmente, sus causas y consecuencias, así como proponer una solución a la pregunta de investigación.

2. Planteamiento del problema.

2.1. Antecedentes del Problema.

2.1.1. Clasificación de medicamentos

De acuerdo a la Resolución 371 de Colombia, un medicamento es aquél preparado farmacéutico (para humanos o de uso veterinario), 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 (Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, 2009).

El International Development Research Center propone que los medicamentos se clasifiquen de acuerdo a las propiedades farmacológicas y/o usos terapéuticos como, por ejemplo, antibióticos, citostáticos, analgésicos, vasodilatadores, tranquilizantes, desinfectantes, psicotrópicos y narcóticos, entre otros, (International Development Research Center, 2010). Dentro de la clasificación planteada anteriormente, es importante tener especial cuidado con los citostáticos, antibióticos y psicotrópicos pues, de acuerdo con su naturaleza pueden alterar la división celular, combatir infecciones o estimular el sistema nervioso, respectivamente. Sin embargo, otros autores los clasifican de acuerdo a su categoría terapéutica, tales como antigripales, analgésicos, antibacteriales, antiinflamatorios, etc. (Abahussain & Ball, 2007).

2.1.2. Causas de generación de desechos fármacos

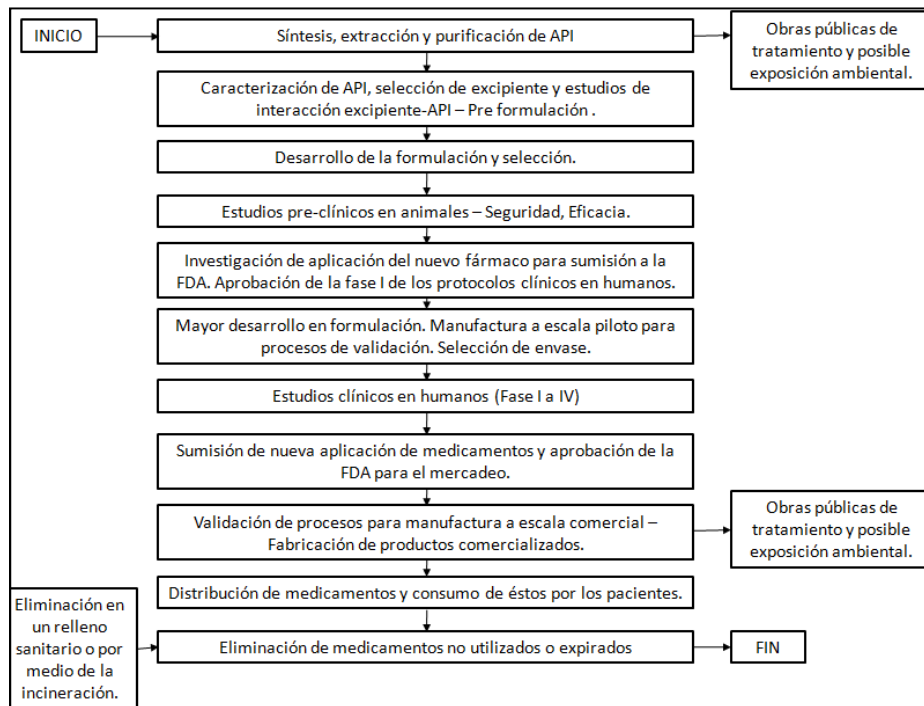


Figura 1. Ciclo de vida de un medicamento (Velagaleti & Burns, 2007).

En la Figura 1, se presenta el ciclo de vida común que de un medicamento. Sin embargo, los autores no consideraron en detalle la vida del producto después de su adquisición por el consumidor. Así, la generación de desechos fármacos es causada cuando el medicamento alcanza su fecha vencimiento o cuando deja de ser consumido, (Musson et al., 2007).

Por otro lado, la Resolución 371, también estipula que los medicamentos vencidos son medicamentos o formas farmacéuticas que presenten vencida la fecha de expiración correspondiente a la vida útil del producto (Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, 2009). En este caso, la fecha de caducidad corresponde a la que establece el fabricante con base en estudios de estabilidad y que define como fecha de vencimiento, según consta en el registro sanitario. Además, independientemente de su fecha de caducidad, este tipo de residuos se puede generar cuando los medicamentos se resguardan bajo condiciones de almacenamiento inapropiadas.

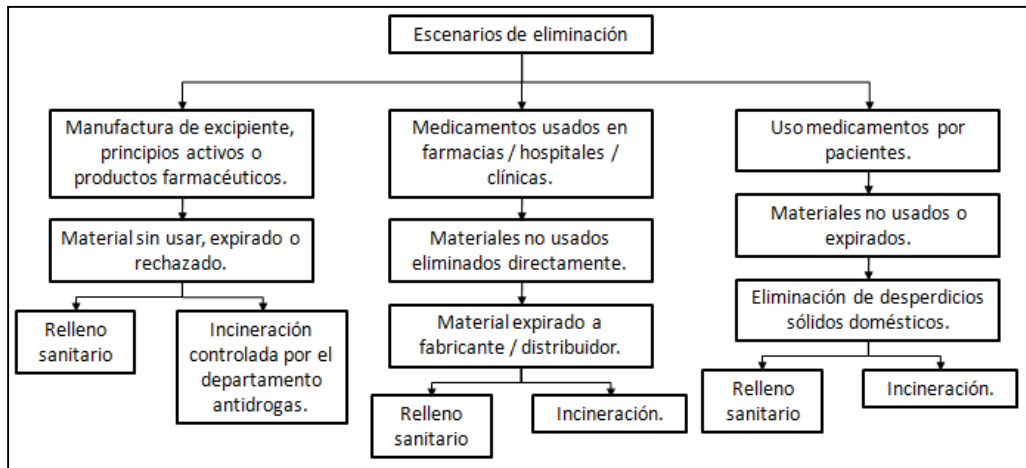


Figura 2. Escenarios potenciales de disposición de medicamentos (Velagaleti y Burns, 2007).

Otros autores toman en cuenta además otras fuentes de generación de desechos como los envases en mal estado, donaciones y compras de medicamentos con fechas cercanas al vencimiento (International Development Research Center, 2010). En la Figura 2, se presentan los escenarios potenciales de disposición de los medicamentos a partir de su uso. Asimismo, la clasificación de los medicamentos vencidos se realiza con base a la gestión que se realiza para su disposición, ésta puede ser para residuos especiales, residuos biológico-infecciosos o residuos peligrosos.

2.1.3. Consecuencias de medicamentos vencidos

Los medicamentos vencidos son un problema de salud pública. En un reporte semanal del año 2009 se reportaron 1,200 personas intoxicadas en Bogotá a causa de su consumo. Por lo anterior, los expertos advierten que los medicamentos vencidos, además de no curar las enfermedades para las cuales fueron prescritos, exponen la salud de quienes los consumen y deben desecharse adecuadamente. (Salazar, 2010).

De acuerdo a su naturaleza, los medicamentos ya sean citostáticos, antibióticos o psicotrópicos, provocan diferentes consecuencias. Éstas se presentan a continuación (International Development Research Center, 2010):

- Citostáticos: Ponen en riesgo a la persona que lo manipula, al paciente y al ecosistema pues su función primordial es originar la muerte celular.
- Antibióticos: Pueden causar alergias, eliminación y/o sobrecrecimiento de algunas bacterias, generación de resistencias a antibióticos e intoxicación.
- Psicotrópicos: Pueden provocar daños severos, la muerte, farmacodependencia física y psíquica, somnolencia y disminución del estado de alerta.

Además, la inapropiada disposición de los medicamentos trae consecuencias en el medioambiente, como se muestra en la Tabla 1:

| Tabla 1. Consecuencias de los ingredientes activos farmacéuticos en el medioambiente (Daughton & Ruhoy, 2008) | |
|--|---|
| Consecuencia | Ejemplo |
| Contaminación del medioambiente. | Continua exposición de bajos niveles de ingredientes activos a organismos acuáticos (por excreción, lavados de la piel o disposición al drenaje). |
| Alto riesgos a la vida silvestre. | Envenenamiento de animales carroñeros cuando los cuerpos de otros animales fallecidos, y que fueron previamente medicados, no fueron dispuestos apropiadamente. |
| Exposición no intencionada a principios activos 'reciclados'. | El uso rutinario de medicamentos representa riesgos para el público en general por la ingesta a largo plazo de agua y alimentos contaminados con pequeñas dosis de ingredientes activos reciclados del medioambiente. |
| Falta de atención a los medicamentos no usados o no deseados. | Los restos de medicamentos acumulados en diversas ubicaciones eventualmente guían a la necesidad de disponer de ellos, o a la falta de atención y envenenamiento accidental. |
| Contaminación del agua para beber. | Puede llevar al consumidor a perder la confianza en el suministro de agua municipal y catalizar el rechazo del público a los programas de reciclaje de agua. |
| Peligros específicos de la disposición de medicamentos. | El disponer de los medicamentos no deseados por el drenaje puede resultar en concentraciones mucho más grandes que aquellas que resultan de la excreción. |
| Desarrollo de resistencia a antibacteriales. | Las concentraciones mínimas de residuos antibacteriales en el ambiente a partir de las excreciones son, probablemente, muy bajas para promover la resistencia bacterial. Sin embargo, las disposiciones directas al drenaje pueden generar las concentraciones suficientes para promover tal resistencia. |

2.1.4. Gestión de medicamentos vencidos

De acuerdo a la magnitud de la problemática que se ha planteado, es importante promover el desarrollo de una metodología de gestión adecuada para los medicamentos. Además, no se cuenta con una normatividad clara al respecto, como es en el caso de Estados Unidos (ver Tabla 2).

| Tabla 2. Inconsistencias en recomendaciones para la disposición de medicamentos vencidos en Estados Unidos (Siler et al., 2009). | |
|---|---|
| Política Nacional de Control de Drogas de la Casa Blanca | Recomienda arrojar ciertos medicamentos al drenaje y combinar otros con sustancias indeseadas como residuos de café o arena de gato y depositarlos en contenedores de basura. |
| Campaña de disposición <i>SMARxT</i> , patrocinada por el Servicio de Pesca de | Previene en contra de arrojar los medicamentos |

EUA, la Asociación Americana de al drenaje. Farmacéuticos, e Investigación y Manufactura Farmacéutica.

Food and Drug Administration (FDA) Recomienda arrojar al drenaje ciertos medicamentos narcóticos y otras sustancias controladas por razones de seguridad.

Environmental Protection Agency (EPA) Declara que es importante que el público comprenda que el sanitario no es un bote de basura para medicamentos que expirados o indeseados.

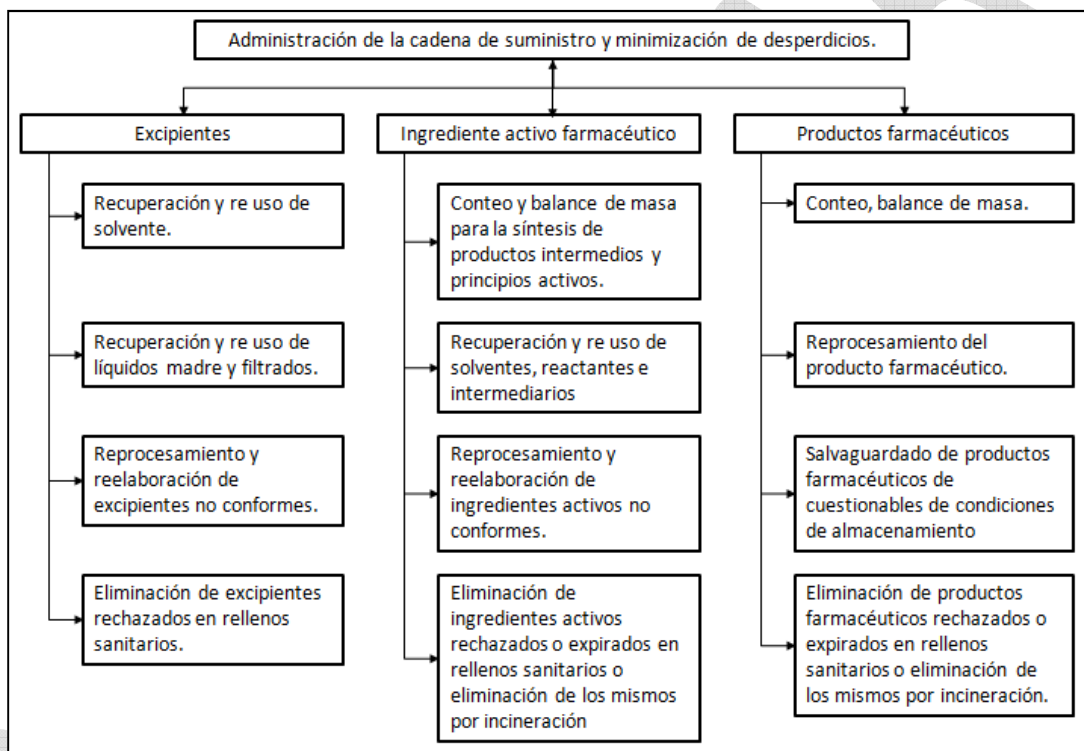


Figura 3. Administración de la cadena de suministro y minimización de desperdicios (Velagaleti y Burns, 2007).

Es importante considerar que, al igual que cualquier residuo, la gestión de los medicamentos vencidos incluye la prevención de su generación, clasificación, segregación, tratamiento y disposición (International Development Research Center, 2010).

En la prevención se debe considerar que las farmacias cuenten con una política de devolución previa al vencimiento y normas de aceptación de los productos. Además, es importante que se propongan campañas para que se disminuya la cantidad de medicamentos prescritos. En el caso de que tales medicamentos ya hayan sido generados, se deben clasificar para darle un mejor destino a los residuos en función de sus características particulares, o recuperar, reusar y reprocesar lo que sea posible para minimizar los residuos, como se muestra en la Figura 3.

2.1.4.1. Compañías farmacéuticas.

Cada año, los residentes de Washington gastan más de \$4 billones USD en medicamentos recetados y de venta libre, mientras que las compañías farmacéuticas gastan \$451 millones USD al año para promover sus productos. Por una pequeña fracción del costo, la industria farmacéutica puede financiar programa seguro de recogida de medicamentos. Cuando los fabricantes o productores de un producto toman responsabilidad de productos farmacéuticos no deseados que ellos mismos han producido es conocido como *responsabilidad del productor o administración del producto* (Take back your meds, 2011).

2.1.5. Realidad en Colombia.

2.1.5.1. Legislación.

Como se mencionó con anterioridad, Colombia propuso por medio del Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, la Resolución 371 del 2009, en la que se establecen los elementos que deben ser considerados en los Planes de Gestión de Devolución de Productos Posconsumo de Fármacos o Medicamentos Vencidos.

La Resolución 371 tiene por objeto establecer los elementos que deben incluir los fabricantes e importadores de fármacos o medicamentos, en los Planes de Gestión de Devolución de estos productos vencidos, para su gestión ambientalmente adecuada, con el fin de proteger la salud humana y el ambiente (Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial, 2009).

Asimismo, la resolución se apoya en el artículo 8 de la Constitución Política, en el que se indica que es deber del Estado y de los particulares proteger las riquezas naturales de la nación. Además, en los artículos 79 y 80 de la misma, se habla del derecho colectivo a gozar de un ambiente sano y de la responsabilidad del Estado de proteger la diversidad e integridad del ambiente, planificar el manejo y aprovechamiento de los recursos naturales para de garantizar su desarrollo sostenible, su conservación, restauración o sustitución y prevenir los factores de deterioro ambiental.

De acuerdo al Decreto 4741 de 2005, referenciado en la resolución, los fármacos o medicamentos vencidos son considerados como residuos o desechos peligrosos sujetos a Plan de Gestión de Devolución de Productos Posconsumo. El plan de gestión mencionado anteriormente es el instrumento de gestión que contiene el conjunto de reglas, acciones, procedimientos y medios dispuestos para facilitar la devolución y acopio de productos posconsumo con el fin de que sean enviados a instalaciones en las que se les tratará apropiadamente para su recuperación o disposición.

2.1.5.2. Iniciativas.

Los primeros esfuerzos de Colombia por tener una legislación relacionada al ambiente, específicamente para la gestión de productos generadores de residuos peligrosos, se dieron en el año 2005 con el Decreto 4741 de 2005, en sus artículos 20, 21 y 22, en el que el Ministerio de Ambiente Vivienda y Desarrollo Territorial (MAVDT), establece que los plaguicidas en desuso, los medicamentos o fármacos vencidos y las baterías usadas de plomo-ácido están sujetas a presentar un Plan de Devolución Posconsumo. Después, en el 2009, se continuó con la iniciativa con la resolución 371, en la que se reglamentó la presentación del Plan Posconsumo para Medicamentos o Fármacos vencidos, de la que la ANDI está encargada de diseñar e implementar (Cámara de la Industria Farmacéutica, 2009).

Para la conformación del comité posconsumo, la ANDI (Asociación Nacional de Empresarios de Colombia), convocó a personal del área técnica, ambiental, regulatoria, seguridad física, calidad y comercial de los diferentes laboratorios farmacéuticos afiliados a la cámara. Además, se establecieron alianzas con diversos gremios del sector tales como ASINFAR, AFIDRO y FENALCO con la finalidad de favorecer la implementación del plan, de tal manera que se puedan optimizar los recursos y alcanzar los objetivos planteados por la resolución 371 (Cámara de la Industria Farmacéutica, 2009).

Asimismo, la resolución, en el artículo 5o, hace responsables a los usuarios o consumidores finales por el manejo de los medicamentos, en donde se indica que éstos deberán:

- Seguir las instrucciones de manejo seguro suministradas por el fabricante o importador del fármaco o medicamento en la etiqueta del producto.
- Retornar o entregar los fármacos o medicamentos vencidos a que hace referencia la presente resolución, al mecanismo de devolución que el fabricante o importador haya establecido.

Posteriormente, con el motivo de dar cumplimiento a lo establecido en la resolución 371, 106 fabricantes e importadores de fármacos y medicamentos asociados a la Cámara Farmacéutica de la ANDI, ASINFAR, AFIDRO, entre otras, instalaron en cuatro localidades de Bogotá (Usaquén, Chapinero, Kennedy, Usme), 15 puntos de recolección de medicamentos vencidos, denominados Puntos Azules (Salazar, 2010). Con lo anterior, se busca que las personas se acostumbren a depositar los medicamentos vencidos en los Puntos Azules de las farmacias, donde son almacenados en bolsas especiales y son recogidos para su posterior incineración.

El objetivo es que las empresas amplíen la cobertura de recolección en Bogotá, de tal forma que para marzo de 2011 se tengan 160 puntos de recolección disponibles. El programa se ampliará

paulatinamente a las demás regiones del país hasta lograr una cobertura del 70% de la población colombiana en el 2017 (Chaves, 2010).



Figura 4. Mapa de puntos de recolección de medicamentos vencidos en Bogotá, Colombia (Cámara de la Industria Farmacéutica, 2009).

2.1.6. Organismos internacionales y situación en otros países.

2.1.6.1. Marco legal en EUA.

Gualtero (2005), realiza una recopilación de las principales disposiciones de la legislación actual, cuando se trata de diseñar un programa de recogida de farmacéuticos en Estados Unidos.

- i. Ley de Conservación y recuperación de recursos (RCRA, por sus siglas en inglés):
La ley federal solamente regula los medicamentos que han sido clasificados como “desperdicios.” Por lo tanto, los medicamentos que pueden ser reprocesados, reusados o que representan un valor económico no están cubiertos por las regulaciones para residuos peligrosos porque son materiales que deben ser clasificados antes que ser considerados desperdicios.
- ii. Departamento Antidrogas (DEA):
Define a las sustancias controladas como drogas que tienen un potencial de abuso tales como narcóticos o tranquilizantes (Valium, esteroides anabólicos y medicamentos como Xanax, Ritalin y Lomotil). Además, enlista las sustancias controladas en cinco apartados: el apartado 1 corresponde a drogas sin uso medicinal, del apartado 2 al 5, las drogas se pueden dar a los pacientes por prescripción médica. Es importante recalcar que no se permite a las farmacias o distribuidores en reversa la aceptación de retornos de sustancias controladas que ya han sido entregadas a pacientes.

- iii. Ley de portabilidad y responsabilidad de seguros (HIPAA, por sus siglas en inglés):
Estipula que las etiquetas de los medicamentos de prescripción deben ser apropiadamente administradas para prevenir la liberación de información médica personal.

2.1.6.2. Iniciativas en otros países.

Actualmente, existen los siguientes programas e iniciativas en distintos países (Gualtero, 2005):

- i. Australia: El proyecto de retorno de medicamentos no deseados provee del servicio de recolección de medicamentos caducados y no usados. Actualmente, los fondos comunes cubren estos costos debido al excelente apoyo recibido por la industria farmacéutica. Las farmacias están encaradas de recolectar las medicinas sin costo alguno y los mayoristas acordaron un descuento en las tarifas de entrega y recogida de contenedores a las farmacias. Así, el programa ha establecido protocolos para la administración de desperdicios. Además se incluyeron campañas de sensibilización a los consumidores y comunicados de prensa. El programa recolecta alrededor de 300 toneladas de medicamentos no deseados al año con un presupuesto de 5 millones de dólares australianos para operar del año 2001 al 2006.
- ii. Canadá – British Columbia: La industria farmacéutica voluntariamente estableció el Programa de Retorno de Medicamentos en Noviembre de 1996. En el periodo de Abril a Diciembre de 2000, la industria reporta que más de 550 farmacias, las cuales representan el 75% de farmacias en British Columbia, aceptaron los medicamentos expirados y no utilizados de los consumidores. Al finalizar el periodo, el programa reportó la recolección de 4,490.1 kg de medicamentos, lo que resultó en un total de 32,776 kg después de 4 años del programa.
- iii. Unión Europea: Once de las naciones miembros de la Unión Europea cuentan con sistemas de recolección de medicamentos caducados, todos los cuales permiten que los consumidores dejar los medicamentos vencidos en las farmacias. Más de la mitad de los sistemas en las naciones europeas son operadas por la industria farmacéutica o por farmacias; el resto son pagadas por los municipios.

Además, Estados Unidos cuenta con distintas iniciativas tales como planes de acción y sistemas de recolección en algunas municipalidades de California, Maine y Washington. Por otro lado, el Consejo de Reciclaje del Noreste (*NERC*, por sus siglas en inglés), recibió una subvención de la *EPA* para generar programas piloto de recogida de medicamentos, y el Departamento de Ecología

de Washington está encargado de coordinar una agencia informal encargada de realizar la gestión de los desechos farmacéuticos de origen residencial. Asimismo, se cuenta con la participación de los hospitales en proyectos como Hospitales por un Medio Ambiente Sano (*Hospitals for a Healthy Environment, H2E*), encargado del desarrollo de un modelo para la administración de desperdicios farmacéuticos (ibídem).

2.1.1.1. Organización Mundial de la Salud, OMS

La OMS, diseñó las *Directrices de seguridad para el desecho de preparaciones farmacéuticas no deseadas durante y después de una emergencia* de tal manera que puedan ser utilizadas por las autoridades sanitarias competentes de cada país para autorizar el uso o desecho de medicamentos. Por lo tanto, es responsabilidad de ésta hacer valer las directrices en coordinación con autoridades locales y personal responsable de establecimientos de salud o farmacias.

Para evaluar y abordar los problemas de residuos de fármacos se propone convocar a un grupo de estudio conformado por funcionarios de salud, de medioambiente, personal del sector farmacéutico y expertos en desechos de residuos peligrosos. Se recomienda también que en el caso de que de empresas privadas necesiten deshacerse de medicamentos, es necesario que éstas trabajen en conjunto con las autoridades definidas con anterioridad (Organización Mundial de la Salud, 1999). Asimismo, se sugiere que la eliminación de los residuos sea al mínimo costo y riesgo para la salud pública y el ambiente.

Además, recomienda manejar cuidadosamente la información sobre el desecho de productos farmacéuticos para evitar que se politice. Por lo tanto, es importante mantener informada a la población sobre las iniciativas realizadas para eliminar los medicamentos caducados de forma segura. Por consiguiente, las relaciones públicas, incluida la difusión integral de la información, constituyen un importante factor para la eliminación segura y satisfactoria de preparaciones farmacéuticas (Organización Mundial de la Salud, 1999).

Como parte de las directrices que propone la OMS, se abordan los diferentes métodos de desecho para los medicamentos, sin embargo, ante las limitaciones de financiamiento para el desecho de productos farmacéuticos es primordial que la gestión y los métodos empleados sean eficientes y económicos.

2.1.1.2. Food and Drug Administration (FDA), EUA.

Por su parte, la Oficina de Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA), hace mención a la atención que se debe prestar a los medicamentos en cuanto a su disposición. La FDA propone que algunos medicamentos necesitan instrucciones especiales de disposición que indican que arrojar estos medicamentos al drenaje no es siempre una opción (Siler et al., 2009). Las instrucciones para la disposición de éstos debieron haber sido proporcionadas al adquirir tales medicamentos, caso contrario, se proporciona una lista en *DailyMed* (sitio de internet operado por la Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos, encargado de proporcionar la información actualizada de las etiquetas de medicamentos).

Por otro lado, si existe algún medicamento que no está en la lista, no se debe arrojar al drenaje, para este caso la FDA recomienda que la mayoría de los medicamentos sean tratados en casa al mezclarlos con alguna sustancia desagradable como residuos de café, y sellarlos en un contenedor (Food and Drug Administration, 2010). De esta manera se remueven medicamentos vencidos o no requeridos de los hogares y se reducen las posibilidades de que alguien pueda accidentalmente tomar la medicina.

En cuando al daño que pudieran ocasionar a la salud humana o el medio ambiente el arrojar los medicamentos al drenaje, se hace notar que se tiene conocimiento de los recientes reportes de las trazas de medicamentos encontrados en el sistema de agua. Sin embargo, la mayoría de éstos son resultado de la eliminación natural de los medicamentos por medio del metabolismo humano, (Daughton, 2002).

Por lo anterior, la FDA proporciona una guía especial para la disposición de medicamentos, en la que se menciona seguir las instrucciones de disposición proporcionadas en la etiqueta, no arrojar al drenaje los medicamentos prescritos, utilizar los programas de retorno de medicamentos de la comunidad para entregar los medicamentos que no se usan y darles una disposición apropiada, (Prescott & Estler, 2010).

2.1.1.3. Environmental Protection Agency (EPA), EUA.

Desde los años 80's, la EPA ha detectado la ocurrencia de trazas de medicamentos y productos de cuidado personal como contaminantes ambientales (Daughton & Ruhoy, 2008). Típicamente se han identificado en la superficie y por debajo de las aguas, algunos indudablemente asociados en sus fases sólidas como partículas en suspensión, sedimentos y lodos, a pesar de su alta afinidad con el agua, por lo que se consideran altamente resistentes a la degradación (Daughton, 2002).

Además, las oficinas que forman parte de la EPA, relacionadas con la disposición de medicamentos, como son la oficina de Investigación y Desarrollo, oficina de Agua y la oficina de Desperdicios

Sólidos, ninguna recomienda que los medicamentos no deseados sean arrojados al sistema de drenaje y alcantarillado, (Prescott & Estler, 2010).

Así, en la Tabla 3 se presentan, a partir de la detección de la amenaza, los aspectos más importantes para la disposición de medicamentos.

Tabla 3. Aspectos principales de la eliminación de medicamentos (Daughton & Ruhoy, 2008)

| | |
|------------------------------|--|
| Origen del problema | <p>Numerosos factores guían a generar sobras tales como medicamentos no deseados, incluyendo ineficiencias en el empaqueo, distribución, mercadeo, prescripción y disposición, así como una gran cantidad de acciones y comportamientos de consumidores.</p> <p>Las sobras y medicamentos no deseados son almacenados o dispuestos por los consumidores en una gran cantidad de locaciones en la sociedad.</p> |
| Riesgos de exposición | <p>Las sobras almacenadas crean oportunidades de distracción que pueden dar lugar a intoxicaciones.</p> <p>Restos de medicamentos guían a su disposición. Sin embargo, las donaciones también pueden ser una forma de deshacerse de ellos.</p> |
| Disposición | <p>La disposición la practican los consumidores y organizaciones al cuidado de la salud arrojándolos al inodoro o depositándolos en la basura.</p> |
| Exposición ambiental | <p>Los residuos de los ingredientes activos dispuestos en el drenaje, han sido liberados al ambiente por medio de las plantas de tratamiento de aguas residuales.</p> <p>La vida salvaje, especialmente en el ambiente acuático, puede estar expuesta a los principios activos.</p> |
| Contribución de las fuentes. | <p>Se desconoce la contribución de principios activos aportada al medio ambiente a partir del consumo de éstos.</p> |
| Efectos ecológicos. | <p>Efectos ecológicos son posibles pero altamente indocumentados, con excepción de los impactos al sistema endocrino.</p> |
| Exposición humana. | <p>Los humanos pueden estar expuestos a niveles bajos de ciertos principios activos que contaminan aguas naturales usadas como suministro de agua para beber.</p> |
| Control de contaminación. | <p>Existen diferentes programas en varios países para realizar la recolección de sobras de medicamentos y disponerlos de una manera ambientalmente prudente.</p> |
| Guías para disposición. | <p>Actualmente, las guías de disposición en Estados Unidos recomiendan que la mayoría de los medicamentos se depositen en la basura y, las que son consideradas un mayor riesgo, deban ser arrojadas al inodoro.</p> |
| Prevención de contaminación. | <p>Un amplio espectro de programas de ecovigilancia farmacéutica puede ser diseñado para reducir o eliminar las sobras de medicamentos, lo que reduce la necesidad de eliminación.</p> |

Por otro lado, con la finalidad de mantener un control sobre los residuos farmacéuticos generados, se propusieron unos indicadores de vigilancia farmacéutica que identifican los principales efectos adversos de su acumulación y eliminación. Sus características se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 4. Indicadores de acumulación y eliminación de medicamentos (Daughton & Ruhoy, 2008).

| Indicador | Resultado adverso | Ejemplos |
|---|--|--|
| Desperdicios de medicamentos pueden indicar: | Terapia médica que no fue completada. | Incumplimiento del paciente. |
| | El medicamento fue la decisión incorrecta para el tratamiento. | Inefectivo, ineficaz. |
| | Desperdicio de recursos de salud. | Dinero gastado en medicamentos innecesarios. |
| Acumulación de medicamentos pueden conducir o promover: | Comportamiento imprudente del consumidor | Acaparamiento o almacenamiento de medicamentos para posible uso futuro. |
| | Distracción resultando en abuso de medicamentos o envenenamiento intencional. | Adicción y suicidio |
| Disposición de sobras de medicamentos | Envenenamiento accidental en humanos y mascotas debido al almacenamiento inseguro. | Tanto niños como personas de la tercera edad, y mascotas, pueden ingerir inadvertidamente los medicamentos. |
| | Maximiza la introducción de principios activos al medio ambiente sin pasar por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME), de forma natural, los cuales normalmente podrían reducir sus cantidades. | En la ausencia de los procesos de ADME, el 100% de cada principio activo puede ser descargado al medio ambiente por medio de la disposición a la basura o al drenaje; la disposición también incrementa la necesidad de rellenos sanitarios o incineración de residuos peligrosos. |
| | Puede guiar a envenenamiento de la vida silvestre. | Al ser depositados sin cuidado a la basura, los carroñeros pueden ingerirlos |

2.1.1.4. Programa de Farmacia Verde del Instituto Teleosis, EUA.

Por su parte, el Programa de Farmacia Verde del Instituto Teleosis, ayuda a las comunidades a eliminar adecuadamente los medicamentos expirados logrando la participación de todos quienes producen, venden, prescriben, consumen o descartan medicamentos. Además, todos los medicamentos retornados son documentados en el Registro de Medicamentos No Usados y Expirados, desarrollado por la Fundación Médica Comunitaria para la Seguridad de Pacientes en Texas, como parte de un proyecto nacional de investigación (Teleosis Institute, 2008).

El modelo propuesto por Teleosis cuenta con el apoyo de empresas, las cuales han ayudado a reducir la contaminación farmacéutica y a elevar el valor de la salud ambiental y personal. Las empresas colaboradoras se presentan a continuación (Teleosis Institute, 2008):



Figura 5. Patrocinadores del Programa de Farmacia Verde.



Figura 6. Socios del Programa de Farmacia Verde.



Figura 7. Participantes del Programa de Farmacia Verde.

2.1.1.5. Compañías privadas en otros países

2.1.1.5.1. SIGRE en España.

El Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial de Colombia se inspiró en la experiencia de otros países como España, donde ya participan miles de farmacias en la recolección de medicamentos caducados (Salazar, 2010). Tal es el caso de la empresa española SIGRE, que se creó con la finalidad de garantizar la correcta gestión medioambiental de los envases y restos de medicamentos de origen doméstico. Así, se puede decir que SIGRE persigue dos importantes objetivos (SIGRE, 2009):

- i. Reducir los perjuicios medioambientales que los envases y restos de medicamentos pueden ocasionar, mediante la prevención de los residuos en origen y el correcto tratamiento medioambiental de los residuos generados.
- ii. Favorecer la no acumulación de medicamentos en los hogares y sensibilizar al ciudadano sobre los riesgos sanitarios derivados del uso inadecuado de los mismos.

La forma en la que SIGRE funciona es como un sistema de gestión cerrado, basado en un proceso de logística inversa en el que participan los distintos agentes de la cadena del medicamento.

La actividad desarrollada por SIGRE inicia con la recolección de los residuos de medicamentos por medio de contenedores instalados en las farmacias participantes, conocidos como *Puntos SIGRE*, donde los consumidores depositan los medicamentos que ya no necesiten o que estén caducados, así como sus envases vacíos.

Posteriormente, la distribución farmacéutica recoge los residuos de medicamentos y los almacena en contenedores ubicados en sus instalaciones, desde donde son retirados por gestores autorizados para su transporte hasta la planta de clasificación de residuos de medicamentos. En esta planta, la primera de su género en Europa, los residuos de medicamentos son clasificados para su posterior envío a gestores autorizados de residuos, que realizarán el tratamiento final de los mismos.

Así, además del control ejercido por las autoridades medioambientales y sanitarias, por medio del trámite de permisos, recabando información o realizando inspecciones, SIGRE ha establecido una serie de controles tales como auditorías, aplicación de instrucciones técnicas, protocolos de seguridad, trazabilidad del residuo, etc., todo ello siguiendo los requisitos de las normas UNE-EN ISO 9001:2008 sobre Sistemas de Gestión de la Calidad; UNE-EN ISO 14001:2004 para Sistemas de Gestión Ambiental y la especificación OHSAS 18.001:2007 de Sistemas de Gestión de Seguridad y Salud Laboral.

2.1.1.5.2. Carolina Logistics Services en Estados Unidos.

Carolina Logistics Services (CLS), ha creado una práctica de logística inversa y disposición sólida, por medio del mejoramiento del proceso de retorno continuo, certificado y acorde a las disposiciones prácticas, proactivo con la retroalimentación del cliente y aplicando los conocimientos y mejores prácticas de los clientes actuales y prospectos (Cross, 2007). Además, CLS es la empresa con mayor experiencia en la industria de la logística inversa y han expandido sus prácticas a través de múltiples industrias como la farmacéutica. A partir del retorno voluntario de los medicamentos, se usa una matriz basada en la evaluación se califica la complejidad de un evento y se determinan los pasos necesarios para el tratamiento del material. El procesamiento y disposición de éstos ocurre en cinco centros de retorno centralizados que cumplen con la normatividad necesaria para esto, así como con el soporte tecnológico.

2.1.1.5.3. The Drug Take-back Network Program en Estados Unidos

Este programa de retorno es un trabajo en conjunto del gobierno de Estados Unidos con el Product Stewardship Institute (PSI), y King Pharmaceuticals. El programa fue creado como un esfuerzo para centralizar la información y recursos en los problemas relacionados con el retorno de medicamentos

(Product Stewardship Institute, 2010). Al promover este tipo de iniciativas para el beneficio de la comunidad y las organizaciones se busca generar nuevas estrategias para reducir el abuso de drogas y el envenenamiento accidental. Además se busca mejorar la calidad del agua al ofrecer a los consumidores una opción segura para disponer de los medicamentos que no se hayan usado.

Por su parte, PSI es un instituto nacional del medio ambiente que trabaja con agencias de gobierno, empresas de manejo de residuos, fabricantes, vendedores y grupos ambientalistas con la finalidad de reducir los impactos en la salud y en el medio ambiente. King Pharmaceuticals trabaja de una manera socialmente responsable para desarrollar medicinas innovadoras en mercados especializados.

2.1.2. Sustentabilidad de los programas de recolección

A pesar de los obvios beneficios que trae consigo la apropiada disposición de los medicamentos que no han sido usados y, aunque no existieran limitaciones legales y regulatorias, hay otros obstáculos relacionados con el financiamiento de los programas y la participación de las personas.

En el caso de los consumidores, los programas dependen de su cultura y educación para lograr su participación; sin embargo, la participación es mucho más baja de lo esperado. Lo anterior sucede debido a que no se tiene conciencia del peligro que implica tener estos medicamentos en sus hogares (Prescott & Estler, 2010). Además, algunas personas consideran que todavía es posible obtener beneficio de los medicamentos y si decidieran retornarlos no recibirían nada a cambio. Por lo tanto, es necesario pensar en otorgar incentivos adicionales que garanticen la participación de las personas (Siler et al., 2009). Una opción es que las farmacias o tiendas puedan ofrecer descuentos en futuras compras o algún otro tipo de beneficios.

Por otro lado, en el caso de los puntos de acopio la recepción de los medicamentos crea gastos y responsabilidades no programadas, sin embargo, también genera una oportunidad para amortiguar estos costos al incrementar el tráfico de consumidores y, por lo tanto, las posibles compras. Aun así, los dependientes consideran que es necesario que se asegure su compensación por la participación en los programas de recolección, dependiendo de la naturaleza de sus responsabilidades (Siler et al., 2009). Entonces, el objetivo sería retribuir a las farmacias o establecimientos de acopio de acuerdo a la participación que realizan en las campañas de recolección.

Además, es necesario tomar en cuenta a los prestadores de servicios de logística en reversa debido a que son expertos en el manejo y retorno de medicamentos (Cross, 2007). Algunas veces las empresas logísticas participan en los programas de recolección por razones filantrópicas. El modelo de negocio de la logística inversa genera valor a partir de la administración de altos volúmenes de

productos y depende en parte del financiamiento y créditos ofrecidos por los fabricantes (Siler et al., 2009). Sin embargo, el interés de los operadores por participar es limitado debido a que los productos que se retornan no generan valor a los fabricantes. Por lo tanto, si no se generan incentivos para la integración de los operadores en los programas, su participación solamente será por motivos filantrópicos.

Finalmente, todo programa de recolección necesita financiamiento y ya que no existe un modelo de negocio impulsado por el mercado como tal, el financiamiento prácticamente es obligado a ser de fuentes públicas (por medio de la recolección de impuestos), o filantrópicas. Además, existen otras opciones que presentan algunos autores (Siler et al., 2009):

- i. Hacer un cargo por costos de disposición en la hora de comprar los medicamentos, lo cual ofrece transparencia a los consumidores. Sin embargo, lo anterior significa que se limitaría el acceso a medicamentos necesarios poniendo en riesgo la participación de los consumidores
- ii. Realizar los cargos por la disposición de los medicamentos directamente a la industria farmacéutica como un todo. Este es el modelo de financiamiento que está cobrando fuerza en países como Canadá, Australia y la Unión Europea.

2.2. Descripción de la problemática

Respecto al panorama presentado anteriormente, los medicamentos tienen un impacto social muy importante puesto que tienen la función de mantener en buen estado la salud de las personas. Sin embargo, éstos pierden su efectividad cuando ya han alcanzado su fecha de caducidad y representan una amenaza a la salud pública. Por lo tanto es necesario retirar los medicamentos del alcance del consumidor por medio de un proceso de recolección. Para lo anterior, es necesario tomar en cuenta que cuando una farmacia tiene medicamentos vencidos, entonces se presenta una demanda del servicio de recolección, la cual sigue una función de probabilidad discreta. Por otro lado, se sabe que existen diferentes tipos de medicamentos que se clasifican de acuerdo al nivel de riesgo que representan cuando se encuentran en su estado caduco.

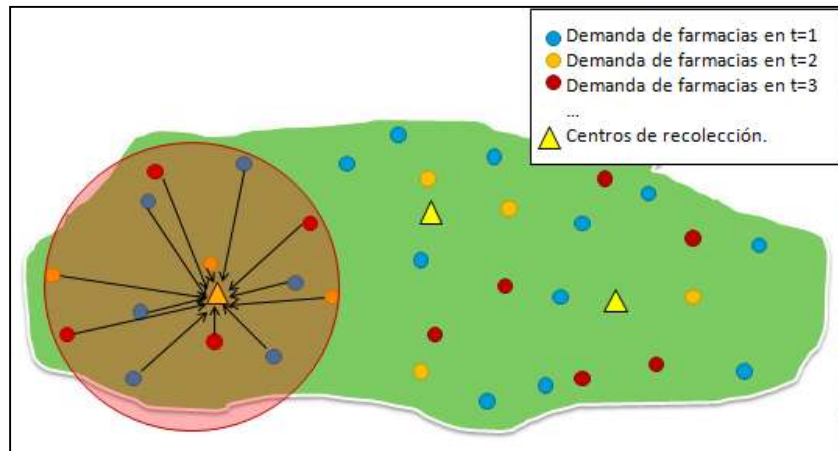


Figura 8. Región que presenta demanda del servicio de recolección en distintos periodos.

Para el análisis de la problemática, se muestra la Figura 5, en la que se propone un escenario en el que se sabe que dentro de una ciudad o región existe un número de farmacias y es necesario determinar una cantidad y localización de centros de recolección para los medicamentos que sea eficiente para un horizonte de tiempo. Además, la farmacia es responsable de llamar al centro de recolección más cercano para solicitar el servicio de recolección.

Por lo tanto, es necesario definir cuáles serán los puntos de recolección óptimos a utilizar para que una demanda dinámica logre el costo mínimo en cada escenario posible proyectado en un horizonte de t periodos.

2.3. Justificación de la Investigación.

De acuerdo a un reporte preliminar del gobierno estadounidense (Teleosis Institute , 2010), durante el segundo semestre del 2007 se reportaron 690 lb de medicamentos retornados, es decir 101,359 píldoras, cápsulas y tabletas, de los cuales el 44.86% eran medicamentos que requerían prescripción médica. Además, el total de medicamentos tenían un valor de \$159,778 USD al mayoreo y al menudeo entre \$228,254 y \$399,445 USD. La mayor cantidad de los medicamentos provenían de farmacias y su principal causa de devolución era debido a su expiración. De acuerdo a lo anterior, se puede decir que existe una cantidad poco despreciable de medicamentos que requieren de atención y que factores tales como la mala administración, los impactos a la salud y al medio ambiente, y el financiamiento de campañas e iniciativas de recolección generan grandes pérdidas.

Con la finalidad de evitar la exposición de las personas o el medio ambiente a los medicamentos se presentan dos formas de recolección de medicamentos. En la primera forma de recolección las personas deben asistir a los centros de acopio a dejar los medicamentos y la segunda forma implica que se envíen por correo. Sin embargo, en ambos casos existen limitantes legales referentes a las sustancias controladas. Aún así, el proceso de dejar los medicamentos que han expirado a los centros de acopio es la opción que tiene menos limitantes y la más popular debido a su accesibilidad

gracias a la creación de puntos de recepción en farmacias, tiendas, escuelas, oficinas de gobierno, etc. Sin embargo, es importante definir cuáles puntos son los más indicados para que sean centros de acopio.

El problema ha sido abordado de diferentes formas principalmente como un problema de optimización relacionado con un problema de ruteo. De manera genérica, Marinakis y Marinaki en su artículo "*A particle swarm optimization (PSO), algorithm with path relinking for the location routing problem*", combinan la optimización PSO y tres técnicas metaheurísticas. Los autores concluyen que el algoritmo propuesto es útil puesto que ofrece calidad y eficiencia computacional a muchos problemas de optimización combinatoria y de cadena de abastecimiento (Marinakis & Marinaki, 2007). Por su parte, Harvey y O'Flaherty en "*An analysis of solid waste transportation and disposal alternatives*", en donde se busca encontrar los requerimientos para la recolección de desperdicios sólidos, transporte y disposición por medio del planteamiento de un problema de programación entera; buscó identificar las alternativas de lugares de rellenos sanitarios, costos de vehículos de recolección, estaciones de transferencia, etc. (Harvey & O'Flaherty, 1973). El objetivo de su trabajo era determinar qué sitios deberían ser estudiados para minimizar el costo de transporte de desperdicios sólidos y su disposición. Finalmente, Rahman y Kuby presentan una propuesta con "*A multiobjective model for locating solid waste transfer facilities using an empirical opposition function*", que justifica el planteamiento de modelos localización-transporte como herramienta de ayuda en toma de decisiones de la vida real (Rahman & Kuby, 1995).

Sin embargo, a pesar de los casos presentados anteriormente, no se ha encontrado un caso documentado sobre la solución del problema en el que se proponga el establecimiento de los centros de recolección desde el periodo t_0 , el cual sea el óptimo para un horizonte de tiempo dado, lo cual representa un área de oportunidad y justificación del presente trabajo.

3. Planteamiento de la pregunta de Investigación.

De acuerdo a la problemática planteada anteriormente, se puede concluir que la pregunta de investigación es la siguiente: ¿Cómo es posible llegar a obtener la ubicación del/de los centro(s) de recolección propuestos bajo el escenario de una demanda dinámica, en los que la ubicación de tales escenarios sea la óptima y sea factible económicamente desde el periodo de tiempo t_0 hasta t_n ? ¿Qué factores son necesarios tener en cuenta al definir la ubicación de centros de recolección?

4. Estado del Arte.

Diversos autores han realizado esfuerzos en los que abordan problemas de localización y transporte. Aunque ninguno de ellos está enfocado directamente a la disposición de residuos fármacos, existen algunas propuestas que hablan del análisis para el caso de transporte de residuos sólidos.

Marinakis y Marinaki (2007), presentan un algoritmo de optimización partículas de enjambre (PSO), para la re-vinculación en un problema de ruteo. Este es un algoritmo híbrido relativamente nuevo comúnmente es usado para la solución de problemas de ruteo (LRP). El algoritmo propuesto es un algoritmo de dos fases (con una interacción entre ellas), que combina la PSO, el algoritmo MPNS-GRASP, la estrategia de búsqueda de vecindario expandido, y estrategia de re-vinculación de rutas. Inicialmente, con la finalidad de crear una población de partículas de enjambre, es necesario utilizar el algoritmo MPNS-GRASP donde en la primera fase es necesario resolver un problema de localización para encontrar la ubicación de las instalaciones y las tareas de los consumidores en éstas. Por otro lado, la segunda fase está relacionada con el problema de ruteo para cada ubicación (Marinakis & Marinaki, 2007).

Con el algoritmo propuesto anteriormente es posible obtener buenos resultados tanto en calidad como en eficiencia computacional para muchos problemas de optimización combinatoria y de cadena de suministro. Además, la principal aportación de la investigación de Marinakis y Marinaki es, de acuerdo a los autores, que se puede demostrar que la PSO puede ser usada en problemas híbridos con otras metaheurísticas.

Por su parte, Demirel y Gökçen (2007), proponen un modelo de programación entera mixta para la remanufactura en un entorno de logística inversa debido a la creciente preocupación por el medioambiente y sus impactos económicos, políticos y sociales. El modelo incluye tanto el flujo hacia adelante, como el flujo hacia atrás de los materiales en un escenario multiproducto; además, el modelo provee valores óptimos de producción y transporte de productos manufacturados y remanufacturados al resolver el problema de localización de instalaciones de desensamble, acopio y distribución (Demirel & Gökçen, 2007). Finalmente, el modelo es validado por medio de datos experimentales, de tal manera que se puede analizar el valor práctico de la solución a problemas reales bajo diferentes escenarios para validar el desempeño y sensibilidad del modelo (bajo, medio y alto nivel de materiales retornados). Sin embargo, debido al tiempo necesario para la resolución del problema cuando el tamaño del problema se incrementa, el proceso heurístico de resolver el problema como un problema mixto de programación entera propuesto es insuficiente, por lo tanto, es necesario desarrollar uno que sea más robusto. El mismo planteamiento es aplicado para el acopio, transporte y disposición de residuos sólidos por Harvey y O'Flaherty (1972), de tal manera que el objetivo de los autores es identificar las alternativas posibles de sitios para los rellenos sanitarios que deberían ser considerados para la disposición (Harvey & O'Flaherty, 1973). Además se consideran los costos que generan los vehículos al ir a recolectar los residuos, los centros de acopio, cuotas de carretera y rellenos sanitarios al año de 1972.

Otro esfuerzo por abordar un problema de transporte de residuos sólidos lo hacen Rahman y Kuby en 1995 por medio de un modelo multiobjetivo para la localización de estaciones de acopio de residuos sólidos tomando en cuenta las condiciones geográficas para la generación de los nodos. El modelo propuesto, está validado con respecto a datos históricos del presupuesto para realizar un análisis de sensibilidad del modelo bajo diferentes parámetros. Además, es importante mencionar que en el modelo se toma en cuenta la oposición pública al establecimiento de instalaciones de centros de acopio y disposición cerca de los lugares de residencia (Rahman & Kuby, 1995). Adicionalmente, los autores presentan un caso de estudio para Phoenix, Arizona, en el que se toman en cuenta los costos fijos, variables, operación y mantenimiento, mano de obra, disposición y costos de tierra. Sin embargo, los autores recomiendan que es importante tomar en cuenta el reciclaje para un futuro trabajo.

Por otro lado, la mayoría de los autores aborda el problema como un problema de programación lineal entera. Por ejemplo, calculando el flujo de masa de cada material a través de todas las posibles combinaciones de procesos unitarios (Solano et al., 2002). En otros casos, el modelo provee de los valores óptimos para las cantidades de producción y transportación de productos fabricados y re-fabricados mientras se resuelve el problema de localización de las instalaciones para la recolección (Demirel & Gökçen, 2007). También se resuelve el problema direccionándolo a la toma estratégica de decisiones logísticas en sistemas complejos de logística inversa resolviéndolo con una metodología de *Data Envelopment Analysis* (Haas et al., 2003), éste modelo podría servir de base para lo que se necesita en el proyecto a desarrollar.

Existen otras aproximaciones al problema como uno de localización de instalaciones multi-estado tomando en cuenta una escalera de costos y división de beneficios, en este caso el problema se aborda ante la problemática de los vehículos que han terminado su ciclo de vida (Wollenweber, 2007) (Sahyouni et al., 2007); la metodología usada para el modelo mencionado podría ser de utilidad, puesto que se trata de un producto que ha terminado su vida útil, como es el caso de los medicamentos en desuso. Otros formulan un modelo de sistema de remanufactura como una red logística de tres espatos para minimizar el costo total logístico (Lee et al., 2006), sin embargo, no se puede tomar como una alternativa puesto que considera muy seriamente la remanufactura y no es una alternativa para el modelo que se desea formular. Algunos consideran el diseño del modelo desde su etapa de logística directa y posteriormente la reversa, en este caso incluyen tanto la producción como la recuperación, un sistema de distribución-recolección, los clientes y los centros de disposición, (Pishvae et al., 2009); lo anterior, sería recomendable puesto que describe un proceso que sería ideal para el problema de residuos farmacéuticos.

Es importante tomar en cuenta los métodos de solución tomados por los autores para la solución de problemáticas de logística en reversa en donde los problemas se plantean como modelos de programación lineal entera mixta; en estos casos se ha llegado a una solución por medio de heurísticos como algoritmos genéticos (Mina et al., 2009) (Lee & Dong, 2009) (Kannan et al., 2010), lógica difusa (Trappey et al., 2010), relajación lagrangiana (Sahyouni et al., 2007) (Jayaraman & Pirkul, 2001) (Lu & Bostel, 2007), redes neuronales (Patnaik, 1999), recocido simulado (Lee & Dong, 2009), entre otros. El objetivo es enfocarse en aquellos trabajos en los que los autores busquen minimizar los costos por medio del diseño de redes logísticas en las que se involucren los productos de retorno.

Otros autores, proporcionan otra aproximación al problema por medio de la programación estocástica, las cuales en su mayoría se basan en un acercamiento por medio del cual un modelo de localización para el diseño de redes de recuperación de productos se expande debido a la incertidumbre (Listes & Dekker, 2005) (Kara & Onut, 2010) (El-Sayed & El-Kharbotly, 2010) (Liste, 2007) (Chouinarda et al., 2008) (Lee & Dong, 2009). Uno de los trabajos encontrados que más se asemejaron al problema que se quiere atacar en el presente trabajo ataca la problemática por medio del planteamiento de un modelo de programación mixta entera (Lin et al., 2010). Los autores realizan una revisión del estado del arte para analizar las características de las actividades de la recolección de medicamentos vencidos, las características de la red y los factores que la afectan para luego construir el modelo y resolverlo. En este trabajo, los autores proponen un modelo de decisión para un proveedor de logística reversa bajo un escenario de incertidumbre, multi-periodos, varios tipos de productos retornados/reciclados, y múltiples instalaciones de procesamiento.

5. Objetivos.

Proponer la solución al problema de localización de centros de acopio con base a un modelo matemático de programación entera mixta lineal que resuelva, dado un número determinado de farmacias, tipos medicamentos y el comportamiento de la demanda; la cantidad y ubicación de centros de acopio que correspondan al costo mínimo de la evaluación de apertura de centros de acopio y la asignación de cada farmacia su centro correspondiente en un horizonte de tiempo dado.

5.1. Objetivos específicos.

- 5.1.1. Proponer un modelo matemático para la solución del problema de localización de centros de acopio y solucionarlo de forma exacta con el uso de un software de optimización.

- 5.1.2. Proponer el uso de una meta-heurística como método de solución alternativo al problema de localización de centros de acopio y verificar la brecha entre la solución dada por ésta y la solución óptima proporcionada por el modelo.

6. Metodología de la Investigación.

| Tabla 5. Matriz de Metodología de Investigación propuesta. | | | |
|---|---|--|---|
| Objetivo específico | Actividades | Pasos | Resultados esperados |
| Proponer un modelo matemático para la solución del problema de localización de centros de acopio y solucionarlo de forma exacta con el uso de un software de optimización | Plantear un modelo matemático de programación lineal para un horizonte de tiempo de t periodos, al costo mínimo | 1. Definir los supuestos necesarios para el planteamiento del modelo. | Modelo propuesto de programación lineal entera mixta validado y solución óptima para varias instancias. |
| | | 2. Identificar y definir los conjuntos, parámetros y variables del problema. | |
| | | 3. Plantear las restricciones del problema de acuerdo a los supuestos. | |
| | | 4. Plantear la función objetivo. | |
| | Resolver el modelo en un software de programación lineal (Gusek ©) | 5. Generar instancias creadas con datos generados aleatoriamente para los parámetros, excepto la demanda. | |
| | | 6. Proponer una función de distribución de probabilidad que describa el comportamiento de la demanda del servicio de recolección presentada por las farmacias. | |
| | | 7. Introducir el modelo en el software y llamar los datos generados aleatoriamente desde Excel para resolver cada instancia. | |
| | | 8. Ejecutar el programa (tantas veces como instancias propuestas en el paso 13). | |
| | | 9. Análisis y comprobación de resultados. | |
| Proponer el uso de una meta-heurística como método de solución alternativo al problema de localización de centros de acopio y verificar la brecha entre la solución dada por ésta y la solución óptima proporcionada por el modelo. | Desarrollar el algoritmo basado en la meta-heurística propuesta para el estudio: <i>Algoritmos Genéticos</i> . | 10. Estudiar la implementación de Algoritmos Genéticos en problemas de <i>Localización de plantas</i> , para poder proyectarlo en el caso de estudio. | Determinar la conformación del cromosoma. |
| | | 11. Determinar las herramientas de software necesarias para dar solución al problema con la meta-heurística. | Utilizar librerías predeterminadas para solucionar problemas de <i>Algoritmos Genéticos</i> . |
| | | 12. Trasladar el algoritmo propuesto en el lenguaje de programación correspondiente al software determinado con anterioridad. | Generar un algoritmo basado en la meta-heurística <i>Algoritmos Genéticos</i> que, a su vez, genere tantas soluciones como instancias propuestas al problema del caso de estudio. |
| | Implementar el diseño de experimentos | | 13. Definir las instancias del problema que ejecutará el programa. |
| 14. Ejecutar el programa. | | | Un número de |

| | | |
|---|--|---|
| propuesto para la comparación de las soluciones | | soluciones igual al número de instancias propuestas. |
| | 15. Realizar el análisis de los resultados obtenidos en las ejecuciones. | Realizar la comparación entre el resultado óptimo y el dado por la meta-heurística. |
| | 16. Concluir con respecto a los resultados de las ejecuciones. | Conclusión |

7. Resultados.

De acuerdo a la metodología propuesta, primero es necesario realizar la propuesta del modelo, comenzando con sus respectivos supuestos como se muestra a continuación:

7.1. Planteamiento de supuestos para la propuesta del modelo

Con el propósito de generar una solución del problema planteado anteriormente se realizaron los siguientes supuestos para el modelo:

- a. La cantidad de medicamentos vencidos en cada farmacia es independiente.
- b. La cantidad de medicamentos vencidos en las farmacias será denominada como *demandas* de la farmacia *i*.
- c. Los centros de recolección resultantes pueden recibir cualquier tipo de medicamento de cualquier laboratorio.
- d. Los centros de recolección también reciben los empaques y frascos que contienen los medicamentos.
- e. Los medicamentos no pueden estar durante un tiempo infinito en las farmacias, por lo tanto, al existir la demanda es necesario que éstos sean recolectados y llevados a su correspondiente centro de acopio.
- f. Inicialmente, se propone un número dado de centros de recolección, de los cuáles se evaluará si es conveniente abrir para todo el horizonte de tiempo analizado.
- g. La capacidad de los vehículos de recolección es ilimitada. Sin embargo, no se tomará en cuenta el sistema de ruteo en el problema.
- h. La capacidad de centros de recolección es ilimitada debido a que en un escenario real los medicamentos recolectados son transportados a plantas de tratamiento.
- i. La cantidad de farmacias existentes se define en cada escenario.
- j. La demanda del servicio de recolección presentado en las farmacias debe ser satisfecho por solo un centro de acopio.

Además, los costos que se tomarán en cuenta son los siguientes:

- Costos de transporte de las farmacias al centro de recolección (en función de la distancia entre tales centros y las farmacias).
- Costos de operación de los medicamentos en los centros de recolección (bolsas clasificadoras de medicamentos, papelería de control de recolecciones, uniformes, etc.)
- Costos de abrir un centro de recolección en el periodo 0.

7.2. Propuesta de modelo

De acuerdo al problema planteado, se busca evaluar la factibilidad de la apertura de centros de acopio. Por lo tanto, es necesario calcular los costos de transporte de medicamentos caducados de una farmacia i a un centro de recolección j , los costos de abrir un centro de recolección j , y los costos de operación del medicamento tipo k en el centro de recolección j . Una vez calculados, es necesario traerlos al presente, ya que el problema depende de la factibilidad de la ubicación de los centros de acopio en un horizonte de tiempo. Por lo tanto, los términos de la función objetivo tendrán la siguiente forma:

$$VPN = \sum_{t=0}^T \frac{FFN_t}{(1+i)^t} \quad \text{Ecuación 1.}$$

Donde:

VPN - Valor presente neto.

FFN_t - Flujo de Fondos Neto del periodo t .

i - Tasa de oportunidad.

Ya que se está calculando el valor presente neto de la apertura y operación de los centros de acopio en el periodo 0, se trata de un proyecto de inversión, ya que se busca minimizar los costos anteriormente definidos y comentados a detalle en la descripción del modelo. En un caso general, el objetivo es recuperar como el valor de la inversión y generar utilidades, como se presenta en la siguiente figura. Sin embargo, al contrario de lo que se ejemplifica en la Figura 6, en el problema de estudio no se contemplan ganancias.

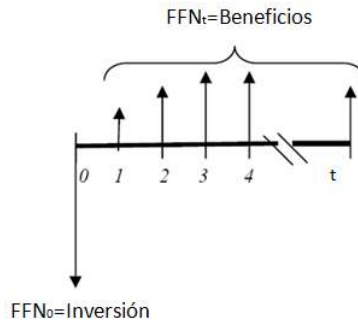


Figura 9. Flujos de Fondo Neto en un proyecto de inversión, (Coss, 2005).

Por otro lado, el problema planteado lo resuelve de forma genérica Wolsey denominándolo como *Uncapacitated Facility Location (UFL)*. En su solución el define un conjunto de potenciales centros de acopio como $N = \{1, \dots, n\}$ y un conjunto $M = \{1, \dots, m\}$ de farmacias. Además, supone la existencia de costos fijos como f_j , asociados al uso del centro de acopio j , y costos de transporte c_{ij} para el transporte de la farmacia i al centro de acopio j . Así, el problema es decidir qué centros de acopio abrir y qué centro sirve a cada cliente de tal manera que se pueda minimizar la suma de los costos fijos y de transporte. Para la solución del problema, el Wolsey propone la creación de dos variables de decisión, primero la variable binaria $y_j = \{1 \text{ si el centro } j \text{ es usado; } 0 \text{ lo contrario}\}$, y la variable x_{ij} que representa la fracción de la demanda de la farmacia i satisfecha por el centro j . Con lo anterior, el autor propone la siguiente formulación (Wolsey, 1998):

Función Objetivo:

$$\begin{aligned} \text{Min } Z = & \sum_{\forall i \in M} \sum_{\forall j \in N} c_{ij} x_{ij} \\ & + \sum_{\forall j \in N} f_j y_j \end{aligned}$$

- (1) Relacionada con los costos de realizar el transporte de la farmacia i al centro de recolección j .
- (2) Relacionada con el costo fijo de abrir un centro de recolección.

Sujeto a:

| | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| $\sum_{\forall j \in N} x_{ij} = 1$ | $\forall i \in M$ | (1) Asegura que se satisfaga toda la demanda. |
| $x_{ij} \leq y_j$ | $\forall i \in M, \forall j \in N$ | (2) Si se realiza el envío de una farmacia a un centro, éste debe estar abierto. |
| $x_{ij} \geq 0$ | $\forall i \in M, \forall j \in N$ | (3) Asegura que ningun valor sea negativo |
| $y_j \in \{0,1\}$ | $\forall j \in N$ | (4) Restricción binaria |

Sin embargo, la formulación propuesta anteriormente, no puede dar solución al problema planteado anteriormente, ya que hace falta considerar la suposición en a que se requiere que un mismo centro de acopio satisfaga toda demanda del servicio de recolección de una farmacia. Por lo tanto, es necesario aumentar una variable de decisión binaria que sea 1 si se asigna la farmacia i al centro de recolección j , y que sea 0 si no. Por otro lado, es importante mencionar que, de acuerdo a Wolsey, nadie ha podido encontrar un algoritmo polinomial eficiente para el problema de Uncapacitated Facility Location Problem.

De acuerdo a lo anterior, y con respecto a los supuestos presentados, se proponen los siguientes conjuntos, parámetros y variables para la posterior formulación:

Conjuntos

- I – $\{i$ es el sitio de origen $\}$. Farmacias, donde se reciben los medicamentos caducados de los consumidores y que pasan a los centros de recolección.
- J – $\{j$ es el centro de recolección $\}$. Es sinónimo de sitios intermediarios de transbordo. El centro de recolección recibe los productos recolectados de los sitios de origen.
- K – $\{k$ es el tipo de medicamento $\}$. Cada medicamento es clasificado de acuerdo al nivel de riesgo que representan una vez alcanzada su fecha de caducidad.
- T – $\{t$ es el periodo de tiempo $\}$. Número de periodos en el horizonte de tiempo.

Parámetros

- $p_{c_{ijk}}$ – Costos variables totales de transportar una sola unidad de medicamentos de la farmacia al centro de recolección, se incluyen los costos especiales generados por la manipulación de los medicamentos peligrosos, en $\$/unidad \cdot Km$.
- p_{f_j} – Costos de abrir un centro de recolección en el periodo 0, en \$.
- p_{b_j} – Máxima capacidad del centro de recolección, en unidades (tiende a infinito).
- p_a – Mínimo número de centros de recolección abiertos y operando.
- p_h – Máximo número de centros de recolección abiertos y operando.
- $p_{d_{ik}^t}$ – Demanda del servicio de recolección de la farmacia i , del medicamento tipo k , en el tiempo t . Esto está en función de la distribución de probabilidad propuesta para la demanda, en unidades.
- $p_{o_{jk}}$ - Costo de operación unitario (costo de manipulación y reprocesamiento) del medicamento tipo k en el centro de recolección j , en $\$/unidad$.
- $p_{l_{ij}}$ – Distancia de la farmacia i al centro de recolección j , en Km.
- p_{to}^t – Tasa de oportunidad del inversionista en el periodo t .
- p_Q – Número auxiliar para la restricción, donde Q representa un número muy grande.

Variables

- $v_{x_{ijk}^t}$ – Cantidad de medicamentos de tipo k , de la farmacia i que es transportada al centro de recolección j en el periodo t
- v_{p_j} – {1: Si el centro de recolección j está abierto; 0: lo contrario}
- $v_{y_{ij}}$ – {1: Si realiza el envío de medicamentos de la farmacia i al centro de recolección j ; 0: lo contrario}

Haciendo uso de la nomenclatura anterior, se presenta la función objetivo y las restricciones propuestas para la solución del problema de localización de centros de acopio para medicamentos vencidos para un horizonte de t periodos, como sigue:

Función objetivo:

$$\begin{aligned} \text{Min } Z = & \sum_{\forall i \in I} \sum_{\forall j \in J} \sum_{\forall k \in K} \sum_{\forall t \in T} \frac{p_{c_{ijk}} * p_{l_{ij}} * v_{x_{ijk}^t}}{(1 + p_{to})^t} & (1) \text{ Está relacionada con los costos de transporte que dependen de la distancia a recorrer y la demanda del servicio.} \\ & + \sum_{\forall j \in J} p_{f_j} * v_{p_j} & (2) \text{ Está relacionado con el costo fijo que implica abrir un centro de recolección en el periodo 0.} \\ & + \sum_{\forall i \in I} \sum_{\forall j \in J} \sum_{\forall k \in K} \sum_{\forall t \in T} \frac{p_{o_{jk}} * v_{x_{ijk}^t}}{(1 + p_{to})^t} & (3) \text{ Está relacionada con el costo de operación del medicamento tipo } k \text{ en el centro de recolección.} \end{aligned}$$

Sujeto a:

$$\sum_{\forall i \in I} \sum_{\forall k \in K} v_{x_{ijk}^t} \leq p_{b_j} * v_{p_j} \quad \forall j \in J \quad (1) \quad \text{Limita las unidades enviadas a través de la colección de sitios } i \text{ a la capacidad del sitio } j$$

$$\forall t \in T$$

$$\sum_{\forall i \in I} v_{y_{ij}} \geq v_{p_j} \quad \forall j \in J \quad (2) \quad \text{Asegura que si se envía algo de la farmacia } i \text{ al centro } j, \text{ éste centro se encuentre abierto.}$$

$$\sum_{\forall j \in J} v_{y_{ij}} = 1 \quad \forall i \in I \quad (3) \quad \text{Asegura que toda la demanda presentada por las farmacias sea atendida por los centros}$$

$$\sum_{\forall k \in K} \sum_{\forall t \in T} \sum_{\forall i \in I} v_{x_{ijk}^t} \leq v_{p_j} * p_Q \quad \forall j \in J \quad (4) \quad \text{Prohíbe a las unidades de ser enviados a centros de recolección } j \text{ a menos que el sitio esté abierto.}$$

$$p_a \leq \sum_{\forall j \in J} v_{p_j} \leq p_h \quad (5)$$

Asegura que un número mínimo de centros (p_a) de recogida permanecerá abierto y el número máximo de sitios de recolección (p_h) que se pueden abrir

$$v_{x_{ijk}^t} \geq 0, \quad (6)$$

$$v_{p_j} \in \{0,1\} \quad (7)$$

$$v_{y_{ij}} \in \{0,1\} \quad (8)$$

(6) Requiere que la variable de decisión X debe ser mayor o igual a cero,
 (7) Restricción binaria con las variables de decisión p.
 (8) Restricción binaria con las variables de decisión y.

$$\sum_{\forall j \in J} v_{x_{ijk}^t} = p_{d_{ik}^t} \quad \forall i \in I \quad (9)$$

$\forall k \in K$
 $\forall t \in T$

Corresponde al balance de materia. Toda la demanda de una farmacia debe ser llevada a un mismo centro.

$$\sum_{\forall t \in T} \sum_{\forall k \in K} v_{x_{ijk}^t} \leq v_{y_{ij}} * p_Q \quad \forall i \in I \quad (10)$$

$\forall j \in J$

Complementa la restricción (9), en la que se asegura de la relación farmacia i, centro j con la variable binaria y_{ij} .

7.3. Generación de instancias.

Con la finalidad de generar las diversas instancias utilizadas para la evaluación del modelo tanto en el software de programación lineal como en la meta-heurística (propuesta más adelante), se realizó un programa en Visual Basic, que se encargará de realizar la generación de las tablas de Excel correspondientes a los parámetros del modelo. En la siguiente tabla se muestran los límites inferior y superior utilizados para la generación de números aleatorios. Tales límites son supuestos y se generaron con el único objetivo de tener datos para procesar.

| Tabla 6. Generación de datos de instancias. | |
|--|----------------------|
| Parámetro | Límites (inf., sup.) |
| Costos de transporte (\$/unidad*km) | [1,10] |
| Costos de operación (\$/unidad) | [1,10] |
| Costos de abrir centro (\$) | [1,50] |
| Demandas (cantidad de medicamentos a recolectar) (unidad)* | $\mu=5, \sigma=1$ |
| Distancias (km) | [1,50] |
| Tasa de oportunidad (se supone constante) | 12% |

*Sigue una distribución Log Normal con los parámetros mostrados. Se comenta a detalle en el siguiente punto.

Es importante comentar que en el caso en el que no se estuvieran generando los datos aleatoriamente, es necesario calcular cada costo haciendo referencia a un índice de riesgo por exposición a sustancias peligrosas. Asimismo, se deben medir las distancias desde los centros de acopio propuestos y las distintas farmacias que se encuentran en la región de estudio. Finalmente, las demandas se obtienen a partir de un histórico de medicamentos caducados en cada farmacia y la tasa de oportunidad del inversionista se obtiene de un índice relacionado a la industria farmacéutica/salud.

7.4. Solución del modelo matemático en el software de programación lineal.

El software utilizado para encontrar la solución del problema es el GUSEK©, el cual proporciona un código abierto LP/MILP para Win32, el cual “empaca” una versión personalizada del editor SciTe y está vinculado con el solucionador independiente GLPK.

La instancia a solucionar por el GUSEK es llamada de los archivos de Excel©, en el cuales se realizó la generación de datos aleatorios para todos los tipos de costos, las distancias entre las farmacias y los centros de recolección propuestos. En el caso particular de la demanda para la cual, como se mencionó con anterioridad, es necesario determinar bajo qué función de distribución de probabilidad se comporta, Lee & Dong retoman el trabajo de Kamath y Pakkata, en el que proveen evidencia de que la distribución log-normal se ajusta a la modelación de variables estocásticas tales como las demandas, (Lee & Dong, 2009). Por lo tanto, se utilizó una distribución de tipo log-normal para generar los parámetros de la demanda del servicio de recolección.

Una vez definida la instancia se procede a ingresar el modelo al software respetando la sintaxis necesaria para su correcta ejecución. En el Anexo 1 se presenta el código ingresado para el caso de estudio. Como ejemplo demostrativo a continuación se presenta una instancia pequeña y sus resultados:

Instancia:

- 2 → Farmacias
- 2 → Centros de recolección
- 2 → Tipos de medicamentos
- 2 → Periodos de tiempo

Con respecto al escenario propuesto, se generaron las siguientes matrices:

Tabla 7. Matriz de demanda

| Farmacia | Medicamento | Periodo | Demanda (unidades) |
|----------|-------------|---------|--------------------|
| 1 | 1 | 1 | 50 |
| 1 | 1 | 2 | 30 |
| 1 | 2 | 1 | 130 |
| 1 | 2 | 2 | 140 |
| 2 | 1 | 1 | 100 |
| 2 | 1 | 2 | 180 |
| 2 | 2 | 1 | 50 |
| 2 | 2 | 2 | 150 |

Tabla 8. Matriz de costos de operación

| Centro | Medicamento | Costo de operación (\$/unidad) |
|--------|-------------|--------------------------------|
| 1 | 1 | 2 |
| 1 | 2 | 3 |
| 2 | 1 | 5 |
| 2 | 2 | 7 |

Tabla 9. Matriz de distancias entre la farmacia i y el centro de recolección j.

| Farmacia | Centro | Distancia (km) |
|----------|--------|----------------|
| 1 | 1 | 10 |
| 1 | 2 | 25 |
| 2 | 1 | 27 |
| 2 | 2 | 20 |

Tabla 10. Matriz de tasas de oportunidad.

| Periodo | Tasa de oportunidad |
|---------|---------------------|
| 1 | 0.1 |
| 2 | 0.15 |

Tabla 11. Matriz de información sobre los centros de recolección.

| Centro | Costos de abrir centro (\$) | Capacidad del centro (unidades) |
|--------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1 | 20 | 10000000000 |
| 2 | 25 | 10000000000 |

Tabla 12. Matriz de costos de transporte.

| Farmacia | Centros | Medicamento | Costos de transporte (\$/unidad*km) |
|----------|---------|-------------|-------------------------------------|
| 1 | 1 | 1 | 4 |
| 1 | 1 | 2 | 5 |
| 1 | 2 | 1 | 50 |
| 1 | 2 | 2 | 41 |
| 2 | 1 | 1 | 2 |
| 2 | 1 | 2 | 1 |
| 2 | 2 | 1 | 20 |
| 2 | 2 | 2 | 46 |

Asimismo, la instancia anterior generó los resultados mostrados en la Tabla 13 y 14. Cabe recalcar que el modelo se ejecutó en una computadora con sistema operativo Windows Vista de 32 bits, procesador Intel® Core™ 2 Duo CPU T6500 @ 2.10 GHz y 4.00 GB de memoria RAM, resultando en un tiempo de ejecución de 0.25 segundos aproximadamente, y un costo mínimo total de \$32,235.17.

Tabla 13. Estados resultantes de los centros de recolección. (1:Abierto, 0:Cerrado)

| Centro | Estado |
|--------|--------|
| 1 | 1 |
| 2 | 0 |

Tabla 14. Cantidad de medicamentos de tipo k, transportados de la farmacia i al centro j, en el periodo t.

| Farmacia | Centro | Medicamento | Periodo | Cantidad (unidades) |
|----------|--------|-------------|---------|---------------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 50 |
| 1 | 1 | 1 | 2 | 30 |
| 1 | 1 | 2 | 1 | 130 |
| 1 | 1 | 2 | 2 | 140 |
| 1 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 1 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| 1 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| 1 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 100 |
| 2 | 1 | 1 | 2 | 180 |
| 2 | 1 | 2 | 1 | 50 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 150 |
| 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| 2 | 2 | 2 | 2 | 0 |

7.4.1. Solución de instancias.

Con la finalidad de evaluar la eficiencia con respecto a la solución encontrada y tiempos de ejecución del modelo anteriormente presentado, se propusieron 13 instancias en las que se fue incrementando la cantidad de variables binarias para así comparar los tiempos de ejecución de cada instancia, como se puede ver en la Tabla 15. Asimismo, se presentan los resultados arrojados por cada instancia, es decir, los costos generados en cada escenario y la cantidad de centros abiertos. Para mejores referencias, la asignación de cada farmacia a su centro correspondiente se encuentra en el Anexo 2.

Tabla 15. Resultados de instancias solucionando modelo matemático 'normal'.

| No. | Instancias | | | | #Variables binarias | Tiempo de ejecución | Costos | Centros abiertos |
|-----|------------|----|----|----|---------------------|---------------------|---------------|---|
| | #F | #C | #M | #P | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 9 | 0.395 seg. | \$ 4'961,525 | 1,2 |
| 2 | 5 | 2 | 2 | 2 | 12 | 0.298 seg. | \$ 552,799 | 1,2 |
| 3 | 5 | 2 | 10 | 10 | 12 | 0.606 seg. | \$ 8'167,684 | 1,2 |
| 4 | 5 | 5 | 10 | 10 | 30 | 1.226 seg. | \$ 3'581,824 | 1,2,3,4 |
| 5 | 10 | 2 | 10 | 10 | 22 | 0.294 seg. | \$ 11'743,664 | 1,2 |
| 6 | 10 | 5 | 10 | 10 | 55 | 2.828 seg. | \$ 8'469,097 | 2,3,4,5 |
| 7 | 20 | 5 | 10 | 20 | 105 | 28.238 seg. | \$ 18'965,064 | 1,2,3,4,5 |
| 8 | 20 | 10 | 10 | 10 | 210 | 26.238 seg. | \$ 6'426,991 | 1,3,4,5, 6,9,10 |
| 9 | 30 | 5 | 10 | 10 | 155 | 34.453 seg. | \$ 17'837,865 | 1,2,3,4,5 |
| 10 | 30 | 10 | 10 | 20 | 310 | 4.865 min. | \$ 14'017,526 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 |
| 11 | 50 | 10 | 10 | 10 | 510 | 9.492 min. | \$ 22'534,804 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 |
| 12 | 60 | 20 | 10 | 20 | 1220 | 8.036 h. | \$ 23'597,450 | 1,7 |
| 13 | 70 | 20 | 10 | 20 | 1420 | 30.453 h. | \$ 28'049,814 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17,19,20. |
| 14 | 80 | 30 | 10 | 20 | 2430 | 9.94 días. | \$ 42'914,874 | 1,3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,14,15,16,17,18,19,20,21, 22,23,24,25,26,27,29,29,30 |
| 15 | 15 | 5 | 10 | 10 | 80 | 15.449 seg. | \$ 9'692,143 | 1,2,3,4 |
| 16 | 25 | 10 | 10 | 20 | 260 | 4.116 min. | \$ 11'361,286 | 1,3,4,5,6,9,10 |
| 17 | 40 | 10 | 10 | 10 | 410 | 8.374 min. | \$ 23'716,241 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 |

***#F = Número de Farmacias, #C = Número de Centros de acopio, #M = Número de tipos de medicamentos y #P=Número de periodos.

De acuerdo a los resultados anteriores, se logró llegar a las siguientes conclusiones:

- i. Si al comparar los costos de abrir un centro de recolección contra los costos de transporte de una farmacia i al centro de recolección j , los costos de transporte son menores que los de abrir un centro, entonces no hay necesidad de abrir tal centro, ya que al tener una capacidad infinita, el centro que esté abierto puede satisfacer la demanda. Si el caso fuera contrario, entonces se decidiría abrir un centro nuevo y satisfacer la demanda de las farmacias asignadas.
- ii. Solamente se envían los medicamentos tipo k , de la farmacia i , en el periodo t , al centro de recolección j que se encuentre abierto.
- iii. Toda la demanda que presente una farmacia será satisfecha por un mismo centro.
- iv. El proponer una menor cantidad de centros para su evaluación, no garantiza que se lograrán costos menores, por lo tanto, es conveniente proponer una cantidad de centros mayor para evaluar apropiadamente su apertura.
- v. Finalmente, el resultado obtenido es la mejor opción para lograr minimizar los costos para los periodos propuestos en cada instancia.

7.5. Solución del problema con un modelo mejorado.

Una vez obtenidos los resultados anteriores, es posible observar que el tiempo de ejecución se incrementa considerablemente al aumentar el tamaño de instancia, como se muestra a detalle en la sección 8. Por lo tanto, se buscaron áreas de oportunidad en el modelo propuesto anteriormente.

Después de hacer un análisis exhaustivo, se concluyó que es posible omitir algunas restricciones considerando la eliminación de la variable de decisión x_{ijk}^t y haciendo las respectivas modificaciones en la función objetivo, ya que todos los medicamentos existentes en una farmacia deben ser transportadas a un mismo centro y , por lo tanto, es posible reducir la complejidad del modelo manteniendo solamente dos variables de decisión binarias y_{ij} y p_j , como se muestra a continuación:

Función objetivo:

$$\text{Min } Z = \sum_{\forall i \in I} \sum_{\forall j \in J} \sum_{\forall k \in K} \sum_{\forall t \in T} \frac{p_{c_{ijk}} * p_{l_{ij}} * p_{d_{ik}}^t * v_{y_{ij}}}{(1 + p_{to})^t}$$

- (1) Está relacionada con los costos de transporte que dependen de la distancia a recorrer y la demanda del servicio.

$$+ \sum_{\forall j \in J} p_{-f_j} * v_{-p_j}$$

(2) Está relacionado con el costo fijo que implica abrir un centro de recolección en el periodo 0.

$$+ \sum_{\forall i \in I} \sum_{\forall j \in J} \sum_{\forall k \in K} \sum_{\forall t \in T} \frac{p_{-o_{jk}} * p_{-d_{ik}^t} * v_{-y_{ij}}}{(1 + p_{-to})^t}$$

(3) Está relacionada con el costo de operación del medicamento tipo k en el centro de recolección.

Sujeto a:

$$\sum_{\forall i \in I} v_{-y_{ij}} \geq v_{-p_j}$$

$\forall j \in J$ (1) Asegura que si se envía algo de la farmacia *i* al centro *j*, éste centro se encuentre abierto.

$$\sum_{\forall j \in J} v_{-y_{ij}} = 1$$

$\forall i \in I$ (2) Asegura que toda la demanda presentada por las farmacias sea atendida por los centros

$$\sum_{\forall k \in K} \sum_{\forall t \in T} \sum_{\forall i \in I} p_{-d_{ik}^t} * v_{-y_{ij}} \leq v_{-p_j} * p_{-Q}$$

$\forall j \in J$ (3) Prohíbe a las unidades de ser enviados a centros de recolección *j* a menos que el sitio esté abierto.

$$v_{-p_j} \in \{0,1\}$$

(4) (4) Restricción binaria con las variables de decisión *p*.

$$v_{-y_{ij}} \in \{0,1\}$$

(5) (5) Restricción binaria con las variables de decisión *y*.

Posteriormente, se procedió a resolver las mismas instancias propuestas para el modelo anterior, al que se hará referencia como el modelo ‘normal’. Al igual que en el primer modelo presentado, el modelo mejorado se introdujo en el software GUSEK©, y se realizaron las respectivas ejecuciones en el equipo mencionado anteriormente, cuyas características se repiten a continuación: Sistema operativo Windows Vista de 32 bits, procesador Intel® Core™ 2 Duo CPU T6500 @ 2.10 GHz y 4.00 GB de memoria RAM. El código ingresado en el software se encuentra a detalle en el Anexo 2, mientras que la solución arrojada por el software forma parte del Anexo 3.

En la Tabla 16 se presentan los resultados obtenidos para las instancias propuestas. Ya que los resultados de costos y centros de recolección abiertos fueron los mismos, se presenta la comparación de los tiempos de ejecución de cada modelo.

Tabla 16. Resultados de instancias solucionando modelo matemático mejorado.

| No. | Instancias | | | | #Variables binarias | Tiempo de ejecución | | Costos | |
|-----|------------|----|----|----|---------------------|---------------------|-------------|------------|------------|
| | #F | #C | #M | #P | | Normal | Mejorado | | |
| | 1 | 2 | 3 | 2 | | 2 | 9 | 0.395 seg. | 0.263 seg. |
| 2 | 5 | 2 | 2 | 2 | 12 | 0.298 seg. | 0.266 seg. | \$ | 552,799 |
| 3 | 5 | 2 | 10 | 10 | 12 | 0.606 seg. | 0.276 seg. | \$ | 8'167,684 |
| 4 | 5 | 5 | 10 | 10 | 30 | 1.226 seg. | 0.288 seg. | \$ | 3'581,824 |
| 5 | 10 | 2 | 10 | 10 | 22 | 0.294 seg. | 0.264 seg. | \$ | 11'743,664 |
| 6 | 10 | 5 | 10 | 10 | 55 | 2.828 seg. | 0.393 seg. | \$ | 8'469,097 |
| 7 | 20 | 5 | 10 | 20 | 105 | 28.238 seg. | 0.724 seg. | \$ | 18'965,064 |
| 8 | 20 | 10 | 10 | 10 | 210 | 26.238 seg. | 0.751 seg. | \$ | 6'426,991 |
| 9 | 30 | 5 | 10 | 10 | 155 | 34.453 seg. | 0.641 seg. | \$ | 17'837,865 |
| 10 | 30 | 10 | 10 | 20 | 310 | 4.865 min. | 1.600 seg. | \$ | 14'017,526 |
| 11 | 50 | 10 | 10 | 10 | 510 | 9.492 min. | 1.398 seg. | \$ | 22'534,804 |
| 12 | 60 | 20 | 10 | 20 | 1220 | 8.036 h. | 5.312 seg. | \$ | 23'597,450 |
| 13 | 70 | 20 | 10 | 20 | 1420 | 30.453 h. | 6.140 seg. | \$ | 28'049,814 |
| 14 | 80 | 30 | 10 | 20 | 2430 | 9.94 días. | 10.400 seg. | \$ | 42'914,874 |
| 15 | 15 | 5 | 10 | 10 | 80 | 15.449 seg. | 0.430 seg. | \$ | 9'692,143 |
| 16 | 25 | 10 | 10 | 20 | 260 | 4.116 min. | 1.296 seg. | \$ | 11'361,286 |
| 17 | 40 | 10 | 10 | 10 | 410 | 8.374 min. | 1.031 seg. | \$ | 23'716,241 |

***#F = Número de Farmacias, #C = Número de Centros de acopio, #M = Número de tipos de medicamentos y #P = Número de periodos.

7.6. Solución del problema con la meta-heurística.

7.6.1. Algoritmos Genéticos.

De acuerdo con la revisión bibliográfica mostrada en el Anexo 3, varios autores que se han enfrentado al problema de *Facility Location*, coinciden en el uso de Algoritmos Genéticos (AG), como meta-heurística para solucionar el problema. La meta-heurística de AG, está basada en el concepto de la evolución biológica de tal manera que el algoritmo trabaja sobre una población de individuos, cada uno de los cuales representa una posible solución al problema al que se aplican. Posteriormente, a cada individuo se le asigna un valor de adecuación que representa la calidad de la solución, la cual depende, en este caso, del modelo de programación lineal presentado anteriormente. Así, una vez asignado el valor de adecuación, los individuos de la población se cruzan entre sí con la finalidad de producir nuevas soluciones de tal manera que los individuos que tienen un mejor valor de adecuación tienen más posibilidades de ser seleccionados para el cruce. Por lo tanto, cuando dos posibles soluciones son seleccionadas para el cruce o reproducción, forman

una o más soluciones (hijos), los cuales heredan algunas de las características de los padres. De acuerdo a lo anterior, los individuos que generen una solución de peor calidad tienen menos probabilidades de pasar a la siguiente generación (Alcaraz et al., 2002).

A continuación se presenta el pseudocódigo genérico del AG:

Tabla 17. Pseudocódigo del AG. (Alcaraz et al., 2002)

1. Generar población inicial.
2. Evaluar población.
3. Mientras no (condición de terminación).
 - a. Selección de población.
 - b. Cruzar población.
 - c. Mutar población.
4. Elegir mejor solución.

7.6.1.1. Representación del cromosoma.

Además de la importancia de la generación de la función de adaptabilidad, es fundamental diseñar la codificación de las soluciones o individuos. Así, la función de adaptabilidad dependerá de la configuración del cromosoma y, por lo tanto, también dependerá la eficiencia del algoritmo. Como se mencionó anteriormente, la versión codificada de la solución es equivalente al material genético de cada individuo, es decir, a cada cromosoma. Cada cromosoma está conformado por un conjunto de parámetros o genes, los cuales forman una cadena y de ahí que se haga referencia a los cromosomas. En términos genéticos, el conjunto de parámetros representados por un cromosoma se denomina genotipo, el cual contiene la información necesaria para construir un organismo denominado fenotipo (Alcaraz et al., 2002).

Con la finalidad de explicar la conformación del cromosoma del caso de estudio se presenta la Figura 7:

| Posición del gen en cromosoma | 1° | 2° | 3° | 4° |
|-------------------------------|-------------------------------------|----|---------------------------|----|
| Cromosoma | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Descripción | Centros 1: Abierto, 0 Cerrado | | Farmacias 1 a #Centros | |

Figura 10. Configuración del cromosoma

De acuerdo a la figura anterior, el cromosoma está conformado por dos secciones, es decir, su tamaño está dado por ($\#Centros_de_recolección + \#Farmacias$). La primera sección está asignada a los centros, es decir, los genes ubicados en la posición 1° y 2°. El valor que pueden tomar estos alelos (valor dentro del gen) solo puede tomar el valor de 1 o 0, en el que 1 representa que el centro

está abierto y 0 representa que está cerrado. En este caso, la primera sección del cromosoma representa que el *Centro 1* se abrirá, mientras que el *Centro 2* permanecerá cerrado.

La segunda sección del cromosoma, los lugares 3° y 4° corresponde a la asignación de farmacias a centros. En este caso, el valor del alelo asocia al número de farmacia con el centro al que está asignada. De acuerdo a lo anterior, la *Farmacia 1*, ubicada en la posición 3°, tiene asignada al *Centro 1*, y la *Farmacia 2*, también tiene asignada al *Centro 1*.

El cromosoma en el ejemplo representa una solución factible en la que las farmacias asignadas a los centros corresponden con el centro que está abierto. Una solución no factible corresponde a [0, 1, 1, 1], es decir, solamente se abre el *Centro 2*, mientras que la *Farmacia 1* y *Farmacia 2*, tienen asignado realizar los envíos hacia el *Centro 1*.

7.6.1.2. Pseudocódigo.

La segunda tarea más importante al trabajar con la meta-heurística de algoritmos genéticos es definir la función de adaptabilidad en la que, de acuerdo a la función objetivo del modelo matemático en la que *menor es mejor*, es decir, la función busca minimizar, por lo que se vuelve necesario hacer las modificaciones pertinentes mostradas en el pseudocódigo. Una vez definido tanto el cromosoma como la función de adaptabilidad, se procede a presentar el pseudocódigo correspondiente a la solución del problema propuesto con AG.

Tabla 18. Procedimiento Algoritmos Genéticos.

2. Declaración de variables.

- NumFarmacias: Número de farmacias.
- NumCentros: Número de centros de acopio.
- NumMeds: Número de tipos de medicamentos.
- NumPeriodos: Número de periodos.
- Costos_transporte[f][c]: Costos de transportar una unidad de la farmacia i al centro j . Se hace referencia a la fila y columna de la tabla de Excel de donde serán leídos los valores correspondientes.
- Costos_abrircentro[f][c]: Costos de abrir el centro de recolección j . Leído de Excel.
- Costos_operación[f][c]: Costos de operación del medicamento k en el centro de recolección j . Leído de Excel.
- Demandas[f][c]: Demanda del servicio de recolección presentado por la farmacia i . Leído de Excel.
- Tasa_oportunidad[f][c]: Tasa de oportunidad del periodo t para traer los costos al presente. Leído de Excel.
- Distancias[f][c]: Distancias de la farmacia i al centro de recolección j .

3. Lectura parámetros en tablas de Excel .

- Leer tabla de costos de transporte
 - Inicializar la matriz `Costos_transporte[][]=0`.
 - Definir una variable local para `param_c[][]` de tipo string.
 - Definir el archivo de Excel (*.csv) del que se leerán los datos.
 - Leer el documento y guardarlo en el arreglo y guardar los datos en `param_c[][]`.
 - Convertir los valores de `param_c[][]` en enteros y guardarlos en la matriz de `Costos_transporte[][]`.
- Leer tabla de demandas. (Seguir mismo procedimiento y guardarlo en `Demandas[][]`).
- Leer tabla de distancias. (Seguir mismo procedimiento y guardarlo en `distancias[][]`).
- Leer tabla de costos de abrir centro. (Seguir mismo procedimiento y guardarlo en `Costos_abrircentro[][]`).
- Leer tabla de costos de operación. (Seguir mismo procedimiento y guardarlo en `Costos_operación[][]`).
- Leer tabla de tasa de oportunidad. (Seguir mismo procedimiento y guardarlo en `Tasa_oportunidad[][]`).

4. Leer datos de instancia en tablas de Excel.

- Leer los datos de la instancia (Número de farmacias, Número de centros, Número de tipos de medicamentos y Número de Periodos).
- Relacionar los datos leídos con `NumFarmacias`, `NumCentros`, `NumMeds` y `NumPeriodos`, respectivamente.
- Imprimir los datos de la instancia en la consola.

5. Procedimiento principal, (relación de instancia con meta-heurística AG).

- Llama a los parámetros leídos con anterioridad (`Costos_transporte[][]`, `Costos_abrircentro[][]`, `Costos_operación[][]`, `Demandas[][]`, `Tasa_oportunidad[][]` y `Distancias[][]`).
- Se utilizó la librería `JGAP`, la cual tiene funciones predeterminadas para resolver problemas con AG. Por lo tanto, se comienza asignando una configuración dada por default, la cual contiene las propiedades más comunes.
- Determinar la función de adaptabilidad que se usará para el problema, para el caso de estudio se utilizó la función objetivo del modelo (definida en el siguiente paso).
- Por default, la función de adaptabilidad busca maximizar, sin embargo, el objetivo para el caso de estudio es minimizar. Por lo anterior, se reinicia esa sección del código con la finalidad de lograr el objetivo de minimizar.
- Definir configuración del cromosoma, (Llenar cromosoma con un ciclo *for*).
 - Sección 1.
 - Tamaño (número de genes) = `NumCentros`.
 - Valores posibles (alelos) = 0 (cerrado), y 1 (abierto).
 - Sección 2.
 - Tamaño (número de genes) = `NumFarmacias`.
 - Valores posibles (alelos) = desde 1 hasta `NumCentros`.
- Asignar configuración al cromosoma que se utilizará.
- Definir el tamaño de la población que se utilizará.
- Crear la población inicial.
- Obtener el cromosoma (solución) de cada generación.

- Evolucionar a la población tantas veces como número de evoluciones definidas.
 - Obtener mejor solución de cada generación.
- Obtener la mejor solución de todas las generaciones.

6. Definir función de adaptabilidad (usada en el paso anterior)

- Definición de variables locales:
 - $c_transporte[][]$: Relacionada con la variable global de $Costos_transporte[][]$.
 - $c_abrircentro[][]$: Relacionada con la variable global de $Costos_abrircentro[][]$.
 - $demandas[][]$: Relacionada con la variable global de $Demandas[][]$.
 - $distancias[][]$: Relacionada con la variable global de $Distancias[][]$.
 - $tasa_oportunidad[][]$: Relacionada con la variable global $Tasa_oportunidad[][]$.
 - $c_operacion[][]$: Relacionada con la variable global de $Costos_operacion[][]$.
 - $costocentros$: Costo calculado relacionado al término en la función objetivo que hace referencia a los costos de abrir un centro.
 - $costotransporte$: Costo calculado relacionado al término en la función objetivo que hace referencia a los costos de transporte.
 - $costooperacion$: Costo calculado relacionado al término en la función objetivo que hace referencia a los costos de operación.
 - $penalización$: Costo generado cuando la solución generada no es factible.
 - $COSTOTOTAL$: Suma de los costos. ($costocentros + costotransporte + costooperacion$).
- Calcular $costocentros$.
 - Revisar qué centros se encuentran abiertos, de acuerdo a la información que contiene la primera sección del cromosoma.
 - Calcular el costo de abrir los centros el cual se encuentra en función de $c_abrircentro[f][c=centro\ abierto]$. Usar ciclo *for* desde 0 hasta $NumCentros-1$.
- Calcular $costotransporte$.
 - Revisar que los centros asignados a las farmacias se encuentren abiertos basándose en la información genética proporcionada en el cromosoma.
 - Calcular el costo de transportar los medicamentos de la farmacia i al centro j . Este costo se encuentra en función de $demanda[f][c1=farmacia\ i]$, $demanda[f][c2=medicamento\ k]$, $demanda[f][c3=periodo\ t]$, $distancia[f][c1=farmacia\ i]$, $distancia[f][c2=centro\ j\ abierto]$, $c_transporte[f][c1=farmacia\ i]$, $c_transporte[f][c2=centro\ j\ abierto]$, $c_transporte[f][c3=medicamento\ k]$ y $tasa_operacion[f][c1=periodo\ t]$. Usar un ciclo *for* para la lectura de cada parámetro en las matrices de $c_transporte[][]$, $demandas[][]$, $distancias[][]$ y $tasa_operacion[][]$.

Ciclo *for* para $c_transporte[f][c]$, desde 0 hasta $NumFarmacias*NumCentros*NumMeds$.

Ciclo *for* para $demandas[f][c]$, desde 0 hasta $NumFarmacias*NumMeds*NumPeriodos$.

Ciclo *for* para $distancias[f][c]$, desde 0 hasta $NumFarmacias*NumCentros$.

Ciclo *for* para $tasa_operacion[f][c]$, desde 0 hasta $NumPeriodos$.

Si el parámetro corresponde a la relación farmacia-centro-medicamento-periodo, entonces calcular: $(c_transporte[][] * demandas[][] * distancias[][]) / (1 + tasa_operacion[][])$.

Termina *for* de periodos[][]

Termina *for* de distancias[][]

Termina *for* de demandas[][]

Termina *for* de $c_transporte[][]$

- El costotransporte corresponde al cálculo del primer término de la función objetivo.

- Calcular costooperacion.

- Revisar que los centros asignados a las farmacias se encuentren abiertos basándose en la información genética proporcionada en el cromosoma.
- Calcular el costo de operación del medicamento tipo k en el centro j . El costo se encuentra en función de $c_operacion[f][c1=centro\ j\ abierto]$, $c_operacion[f][c2=medicamento\ k]$, $demanda[f][c1=farmacia\ i]$, $demanda[f][c2=medicamento\ k]$, $demanda[f][c3=periodo\ t]$, y $tasa_operacion[f][c1=periodo\ t]$. Usar un ciclo *for* para la lectura de cada parámetro en las matrices de $c_operacion[][]$, $demandas[][]$, y $tasa_operacion[][]$.

Ciclo *for* para $demandas[f][c]$, desde 0 hasta

$NumFarmacias * NumMeds * NumPeriodos$.

Ciclo *for* para $c_operacion[f][c]$, desde 0 hasta

$NumCentros * NumMeds$.

Ciclo *for* para $tasa_operacion[f][c]$, desde 0 hasta

$NumPeriodos$.

Si el parámetro corresponde a la relación farmacia-centro-medicamento-periodo, entonces calcular:

$(c_operacion[][] * demandas[][]) / (1 + tasa_oportunidad[][])$

Termina *for* de periodos[][]

Termina *for* de $c_operacion[][]$

Termina *for* de $demandas[][]$

- El costotransporte corresponde al cálculo del tercer término de la función objetivo.

- Definir un costo de penalización generado cuando la solución (cromosoma), no sea factible. Por lo tanto, el costo de penalización, añadido al costo total, será mayor que cero cuando la solución no sea factible y evitará que el algoritmo proponga éste tipo de soluciones.

- Asignar el valor del costo total obtenido (función objetivo), a la función de adaptabilidad del algoritmo genético.

7.6.1.3. Ejemplo.

Siguiendo el ejemplo que se ha propuesto en secciones anteriores, se presenta el paso a paso del algoritmo descrito anteriormente.

Tabla 19. Procedimiento Algoritmos Genéticos.

| 1. Declaración de variables. | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • NumFarmacias. • NumCentros. • NumMeds. • NumPeriodos. • Costos_transporte[f][c]. • Costos_abrircentro[f][c]. • Costos_operación[f][c]. • Tasa_oportunidad[f][c]. • Distancias[f][c] | |
| 2. Lectura parámetros en tablas de Excel. | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Leer tabla de costos de transporte (Ver Tabla 12). <ul style="list-style-type: none"> – Inicializar la matriz $\text{Costos_transporte}[f][j]=0$. – Leer la tabla e ingresarla a una matriz con tamaño [filas = 2 Farmacias * 2 Centros * 2 Tipos de medicamentos = 8][columnas=1 (Farmacias) + 1 (Centros) + 1(Tipos de medicamentos) + 1(Costos de transporte) = 4]. • Leer tabla de demandas. <ul style="list-style-type: none"> – Inicializar la matriz $\text{Demandas}[f][j]=0$. – Leer la tabla e ingresarla a una matriz con tamaño [filas= 2 Farmacias * 2 Tipos de medicamentos * 2 Periodos=8][columnas = 1 (Farmacias) + 1 (Tipos de medicamentos) + 1 (Periodos) + 1 (Demandas) =4]. • Leer tabla de distancias. <ul style="list-style-type: none"> – Inicializar la matriz $\text{Distancias}[f][j]=0$. – Leer la tabla e ingresarla a una matriz con tamaño [filas= 2 Farmacias * 2 Centros=4][columnas = 1 (Farmacias) + 1 (Centros) + 1 (Distancias) =3]. • Leer tabla de costos de abrir centro. <ul style="list-style-type: none"> – Inicializar la matriz $\text{Costos_abrircentro}[f][j]=0$. – Leer la tabla e ingresarla a una matriz con tamaño [filas = 2 Centros=2][columnas = 1 (Centros) + 1 (Costos de abrir centro) = 2]. • Leer tabla de costos de operación. <ul style="list-style-type: none"> – Inicializar la matriz $\text{Costos_operacion}[f][j]=0$. – Leer la tabla e ingresarla a una matriz con tamaño [filas = 2 Centros * 2 Tipos de medicamentos =4][columnas = 1 (Centros) + 1 (Tipos de medicamentos) + 1(Costos de operación) = 3] • Leer tabla de tasa de oportunidad. <ul style="list-style-type: none"> – Inicializar la matriz $\text{Tasa_oportunidad}[f][j]=0$. – Leer la tabla e ingresarla a una matriz con tamaño [filas = 2 Periodos=2][columnas = 1 (Periodos) + 1 (Tasa de oportunidad) = 2] | |
| 3. Leer datos de instancia en tablas de Excel. | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Leer los datos de la instancia (Número de farmacias, Número de centros, Número de | |

tipos de medicamentos y Número de Periodos).

- NumFarmacias=2,
- NumCentros=2,
- NumMeds=2,
- NumPeriodos=2.

4. Procedimiento principal, (relación de instancia con meta-heurística AG).

- Llama a los parámetros leídos con anterioridad (Costos_transporte[[]], Costos_abrircentro[[]], Costos_operación[[]], Demandas[[]], Tasa_oportunidad[[]] y Distancias[[]]).
- Llamar a la función de adaptabilidad = Costos Totales + Penalización. (definida en el siguiente paso).
- Minimizar función de adaptabilidad.
- La configuración del cromosoma quedó como se mostró con anterioridad, es decir:
 - Sección 1.
 - Desde 0 hasta NumCentros=2
 - Asignar valor en alelo de 0 o 1.
 - Termina Ciclo
 - Sección 2.
 - Desde 0 hasta NumFarmacias=2
 - Asignar valor en alelo de 1 o 2.
 - Termina Ciclo
- Cromosoma adquiere configuración anterior.
- Población=50.
- Crear la población inicial:
 - [0,1,0,1], [1,1,1,1], [1,0,2,2], [0,0,1,2], [1,0,1,1], [0,1,2,1]... (50 individuos).
- Obtener el cromosoma (solución) de cada generación.
- Evolucionar a la población 50 veces.
 - Ya que la instancia es pequeña, la solución se encuentra rápidamente, es decir [1,0,1,1].
- De acuerdo a lo anterior, la mejor solución de todas las generaciones es [1,0,1,1].

5. Definir función de adaptabilidad (usada en el paso anterior)

- Definición de variables locales:
 - c_transporte[[]].
 - c_abrircentro[[]].
 - demandas[[]].
 - distancias[[]].
 - tasa_oportunidad[[]].
 - c_operacion[[]].
 - costocentro.
 - costotransporte.
 - costooperacion.
 - penalización.
 - COSTOTOTAL.
- Para el cálculo de los costos se trabajará con el cromosoma solución: [1,0,1,1].
- Calcular costocentros. Resolviendo para el primer centro abierto [1,0,1,1]. A continuación se presenta la matriz de costos respectiva:

| #Fila | Centro (0) | Costo_abrircentro (1) |
|-------|------------|-----------------------|
| 0 | 1 | 20 |
| 1 | 2 | 25 |

Desde el centro 1 hasta el centro 2, repetir:

Si el centro 1 se encuentra abierto, entonces:

$$\text{Costocentro} = \text{costocentro} + c_{\text{abrircentro}}[0,1]$$

$$\text{Costocentro} = 0 + 20 = 20.$$

Termina condición.

Termina ciclo.

- Calcular costotransporte. Resolviendo para la *Farmacia* 1 asignada al *Centro* 1, [1,0,1,1]. A continuación se presentan las matrices relacionadas al costo a calcular:

| #Fila | Farmacia (0) | Centros (1) | Medicamento (2) | Costos transporte (3) |
|-------|--------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| 0 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| 7 | 2 | 2 | 2 | 46 |

| #Fila | Farmacia (0) | Medicamento (1) | Periodo (2) | Demanda (3) |
|-------|--------------|-----------------|-------------|-------------|
| 0 | 1 | 1 | 1 | 50 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| 7 | 2 | 2 | 2 | 150 |

| #Fila | Farmacia (0) | Centro (1) | Distancia (2) |
|-------|--------------|------------|---------------|
| 0 | 1 | 1 | 10 |
| ... | ... | ... | ... |
| 3 | 2 | 2 | 20 |

| #Fila | Periodo (0) | Tasa de oportunidad (1) |
|-------|-------------|-------------------------|
| 0 | 1 | 0.1 |
| 1 | 2 | 0.15 |

Desde la farmacia 1 hasta la farmacia 2, repetir:

Desde el centro 1 hasta el centro 2, repetir:

Si la farmacia 1 está asignada al centro 1, entonces:

Para $c_{\text{transporte}}$, desde fila=0, hasta fila=7, repetir:

Para demandas, desde fila=0, hasta fila=7, repetir:

Para distancias, desde fila=0, hasta fila=3, repetir:

Para tasa_oportunidad, desde fila=0, hasta fila=1, repetir:

Si la farmacia en $c_{\text{transporte}}[0,0]=1$, el centro en

$c_{\text{transporte}}[0,1]=1$, el medicamento en $c_{\text{transporte}}[0,2]=1$;

la farmacia en $demandas[0,0]=1$, el medicamento en

$demandas[0,1]=1$, el periodo en $demandas[0,2]=1$; la farmacia

en $distancias[0,0]=1$, el centro en $distancias[0,1]=1$; y, el

periodo en $tasa_oportunidad[0,0]=1$, entonces:

$$\text{costotransporte} = \text{costotransporte} + \frac{c_transporte[0,3] * demandas[0,3] * distancias[0,2]}{(1 + tasa_oportunidad[0,1])^1}$$

$$\text{costotransporte} = 0 + \frac{4 * 50 * 10}{(1 + 0.1)^1} = \$1,818.18$$

Termina condición.

Termina ciclo de $tasa_oportunidad$.

Termina ciclo de distancias.

Termina ciclo de demandas.

Termina ciclo de $c_transporte$.

Termina condición.

Termina ciclo de centros.

Termina ciclo de farmacias.

- Calcular $costooperacion$.

| #Fila | Farmacia (0) | Medicamento (1) | Periodo (2) | Demanda (3) |
|-------|--------------|-----------------|-------------|-------------|
| 0 | 1 | 1 | 1 | 50 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| 7 | 2 | 2 | 2 | 150 |

| #Fila | Centro (0) | Medicamento (1) | Costo de operación (2) |
|-------|------------|-----------------|------------------------|
| 0 | 1 | 1 | 2 |
| ... | ... | ... | ... |
| 3 | 2 | 2 | 7 |

| #Fila | Periodo (0) | Tasa de oportunidad (1) |
|-------|-------------|-------------------------|
| 0 | 1 | 0.1 |
| 1 | 2 | 0.15 |

Desde la farmacia 1 hasta la farmacia 2, repetir:

Desde el centro 1 hasta el centro 2, repetir:

Si la farmacia 1 está asignada al centro 1, entonces:

Para demandas, desde $fila=0$, hasta $fila=7$, repetir:

Para $c_operacion$, desde $fila=0$, hasta $fila=3$, repetir:

Para $tasa_oportunidad$, desde $fila=0$, hasta $fila=1$, repetir:

Si el centro en $c_operacion[0,0]=1$, el medicamento en $c_operacion[0,1]=1$; la farmacia en $demandas[0,0]=1$, el medicamento en $demandas[0,1]=1$, el periodo en $demandas[0,2]=1$; y, el periodo en $tasa_oportunidad[0,0]=1$, entonces:

$$\text{costooperacion} = \text{costooperacion} + \frac{c_operacion[0,2] * demandas[0,3]}{(1 + tasa_oportunidad[0,1])^1}$$

$$\text{costotransporte} = 0 + \frac{2 * 50}{(1 + 0.1)^1} = \$90.90$$

Termina condición.

Termina ciclo de $tasa_oportunidad$.

Termina ciclo de $c_operacion$.

Termina ciclo de demandas.

Termina condición.

Termina ciclo de centros.

Termina ciclo de farmacias.

- Ya que si el centro 1 está abierto, entonces es posible que la farmacia 1 y la farmacia 2 estén asignadas al centro 1. Por lo tanto, es una solución factible y no se genera un costo de penalización, es decir: Penalización=0.
- Una vez calculado cada costo para todas las farmacias abiertas, para todos los centros asignados a cada una, para cada medicamento y cada periodo, entonces, se calculó el costo total de la siguiente forma: Costo total=\$32,235.17 + 0, el cual ya no es posible minimizar.

7.6.2. Solución de instancias con meta-heurística.

Con la finalidad de resolver cada instancia usando AG, se usó el software Eclipse© IDE for Java Developers y JGAP, la librería predeterminada trabajar con AG en el lenguaje de programación Java, considerando una población de 50 individuos y 50 evoluciones. Asimismo, las instancias se resolvieron en el mismo equipo cuyas características se reiteran: Sistema operativo Windows Vista de 32 bits, procesador Intel® Core™ 2 Duo CPU T6500 @ 2.10 GHz y 4.00 GB de memoria RAM. En la Tabla 20 se presentan los resultados correspondientes.

Tabla 20. Resultado de instancia resolviendo meta-heurística AG.

| No. | Instancias | | | | #Variables binarias | Tiempo de ejecución | Costos | | Centros abiertos |
|-----|------------|----|----|----|---------------------|---------------------|--------|------------|------------------|
| | #F | #C | #M | #P | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 9 | 3.02 seg. | \$ | 4'961,525 | 1,2 |
| 2 | 5 | 2 | 2 | 2 | 12 | 3.53 seg. | \$ | 552,799 | 1,2 |
| 3 | 5 | 2 | 10 | 10 | 12 | 1.24 min. | \$ | 8'167,684 | 1,2 |
| 4 | 5 | 5 | 10 | 10 | 30 | 22.51 min. | \$ | 3'581,824 | 1,2,3,4 |
| 5 | 10 | 2 | 10 | 10 | 22 | 2.46 h. | \$ | 11'743,664 | 1,2 |
| 6 | 20 | 5 | 10 | 20 | 105 | 5.68 h. | \$ | 18'965,064 | 1,2,3,4,5 |

***#F = Número de Farmacias, #C = Número de Centros de acopio, #M = Número de tipos de medicamentos y #P=Número de periodos.

8. Análisis de los Resultados.

En la Tabla 21 se muestra la comparación entre los métodos de solución propuestos (modelo matemático 'normal' vs. modelo matemático mejorado vs. meta-heurística). Como se puede observar, tanto en la Tabla 20 como en la 21, solamente se generaron resultados para la meta-heurística de la instancia 1 a la 6. Lo anterior se debe a que la razón principal de haber propuesto la solución del problema con una meta-heurística es comparar los tiempos de ejecución con diversas opciones de solución para un mismo problema aunque esto implicara comprometer la exactitud de la solución.

Sin embargo, como se muestra en la Tabla 21, no resulta razonable continuar resolviendo las instancias más grandes puesto que el tiempo de ejecución de la meta-heurística siempre resulta mayor que el MIP implementado en GUSEK©, es decir, contrario a lo esperado, la meta-heurística AG no mejora el tiempo de ejecución de las instancias. Por lo tanto, no es recomendable arriesgar la exactitud de la solución lograda en la solución óptima a partir de la ejecución del modelo matemático por la solución encontrada en la meta-heurística AG propuesta, ya que su rendimiento en tiempos de ejecución no se reduce.

Por otro lado, de acuerdo a los resultados obtenidos, para instancias pequeñas, la solución encontrada coincide con la solución óptima, lo que prueba la efectividad del AG propuesto en cuanto a la calidad de las soluciones encontradas se refiere. Sin embargo, tomando como ejemplo la Instancia 6, mientras que el modelo matemático resuelve la instancia en tan solo 2.828 seg., la meta-heurística llega a la misma solución en 5.68 h., por lo tanto, su eficiencia en tiempos es cuestionable.

Tabla 21. Comparación de tiempos de ejecución y costos.

| | Instancias | | | | #Var. bin. | T. ejecución (seg) | | | Costos (\$) | | | % Dif. (\$) |
|----------|------------|----|----|----|------------|--------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-------------|
| | #F | #C | #M | #P | | Modelo normal | Modelo Mejorado | Meta-heurística | Modelo normal | Modelo Mejorado | Meta-heurística | |
| 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 9 | 0.395 seg. | 0.263 seg. | 3.02 seg. | 4'961,525 | 4'961,525 | 4'961,525 | 0 |
| 2 | 5 | 2 | 2 | 2 | 12 | 0.298 seg. | 0.266 seg. | 3.53 seg. | 552,799 | 552,799 | 552,799 | 0 |
| 3 | 5 | 2 | 10 | 10 | 12 | 0.606 seg. | 0.276 seg. | 1.24 min. | 8'167,684 | 8'167,684 | 8'167,684 | 0 |
| 4 | 5 | 5 | 10 | 10 | 30 | 1.226 seg. | 0.288 seg. | 22.51 min. | 3'581,824 | 3'581,824 | 3'581,824 | 0 |
| 5 | 10 | 2 | 10 | 10 | 22 | 0.294 seg. | 0.264 seg. | 2.46 h. | 11'743,664 | 11'743,664 | 11'743,664 | 0 |
| 6 | 20 | 5 | 10 | 20 | 105 | 2.828 seg. | 0.393 seg. | 5.68 h. | 18'965,064 | 18'965,064 | 18'965,064 | 0 |

***#F = Número de Farmacias, #C = Número de Centros de acopio, #M = Número de tipos de medicamentos y #P=Número de periodos.

Tabla 22. Comparación de apertura de centros.

| No. Instancia | #C | Centros abiertos | | | % Coincidencia |
|---------------|----|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | | Modelo normal | Modelo Mejorado | Meta-heurística | |
| 1 | 3 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 100 |
| 2 | 2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 100 |
| 3 | 2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 100 |
| 4 | 5 | 1,2,3,4 | 1,2,3,4 | 1,2,3,4 | 100 |
| 5 | 2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 100 |
| 6 | 5 | 1,2,3,4,5 | 1,2,3,4,5 | 1,2,3,4,5 | 100 |

***#C = Número de Centros de acopio

Tal como muestra la Figura 11, los tiempos de ejecución para el caso de la solución óptima con modelo ‘normal’ se comportan de manera polinomial con un coeficiente R^2 de 0.9826, mientras que en el caso de la solución con meta-heurística, se comportan de forma exponencial 0.9652, respectivamente.

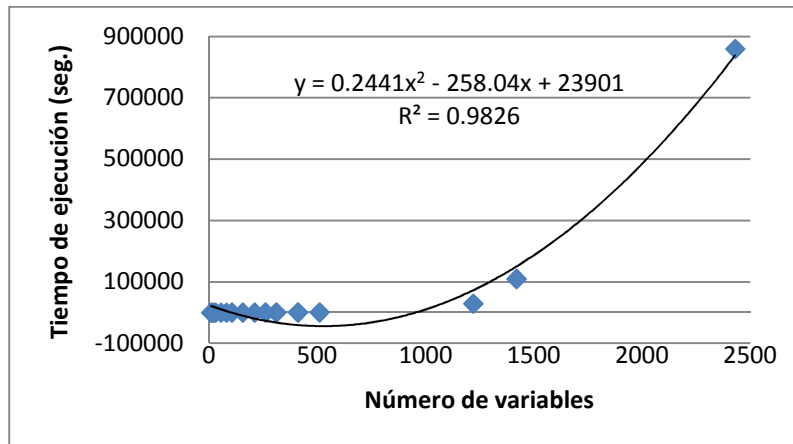


Figura 11. Tiempos de ejecución para la solución del modelo mediante el uso del software Gusek©.

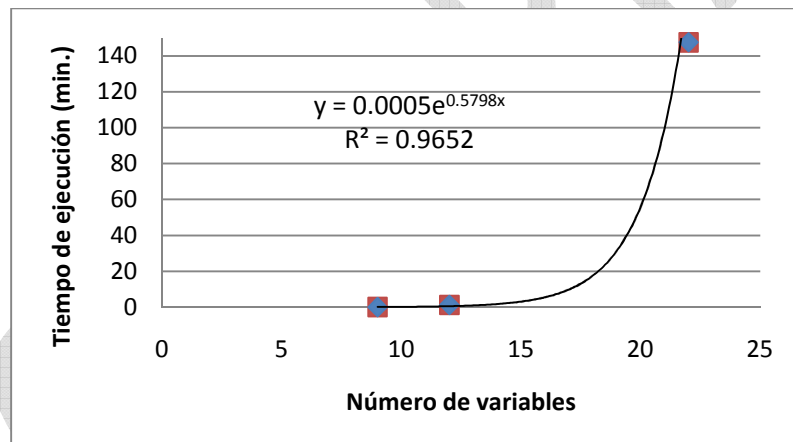


Figura 12. Tiempos de ejecución para la solución de problema mediante el uso de la meta-heurística AG.

Con la finalidad de mejorar los tiempos de ejecución en Java©, se procedió a realizar las ejecuciones en un equipo con mejores características (Intel® Core™2 Quad CPU Q9450 @2.66GHz y 8.00 GB de memoria RAM), sin embargo no se tuvo éxito. Por lo anterior, se considera que los prolongados tiempos de ejecución no dependen del equipo en el que se realizan las ejecuciones y, por lo tanto, se pueden deber a otros factores tales como el algoritmo propuesto para el pseudocódigo, el tiempo invertido en la lectura de los parámetros en los correspondientes archivos de Excel o el lenguaje de programación.

Por otro lado, al reducir la complejidad del modelo proponiendo la alternativa mejorada, se observa que los tiempos de ejecución se comportan linealmente y a una escala de notablemente menor como se puede observar en la instancia 14 de la Tabla 16, al comparar los 9.94 días obtenidos al ejecutar

el modelo 'normal' contra los 10.400 seg., obtenidos al ejecutar el modelo mejorado. De esta manera, el modelo mejorado reduce el tiempo de ejecución en hasta 82,578 veces.

De acuerdo a lo anterior, la principal falencia del modelo 'normal' es considerar una variable de decisión que es posible obviar haciendo el correcto uso de las variables binarias ya propuestas; siempre que un modelo cuente con menos variables de decisión, se reducirá su complejidad y, por lo tanto, el tiempo de ejecución invertido para solucionar las diversas instancias será menor. En este caso, al considerar la eliminación de la variable de decisión x_{ijk}^t se descartaron tantas variables como número de farmacias*número de centros de acopio disponibles*número de tipos de medicamentos*número de periodos. Retomando el ejemplo de la instancia 14 mencionado anteriormente, al utilizar las variables de decisión x_{ijk}^t , se consideran $80 * 30 * 10 * 20 = 480,000$ variables; mientras que con la variables variables de decisión binarias y_{ij} y p_j , se tienen $80 * 30 = 2,400$ y 30 , respectivamente, logrando un gran total de 482,430. Por otro lado, al utilizar el modelo mejorado, solamente se trabaja con un total de 2,430 variables, es decir, casi 200 veces menos variables.

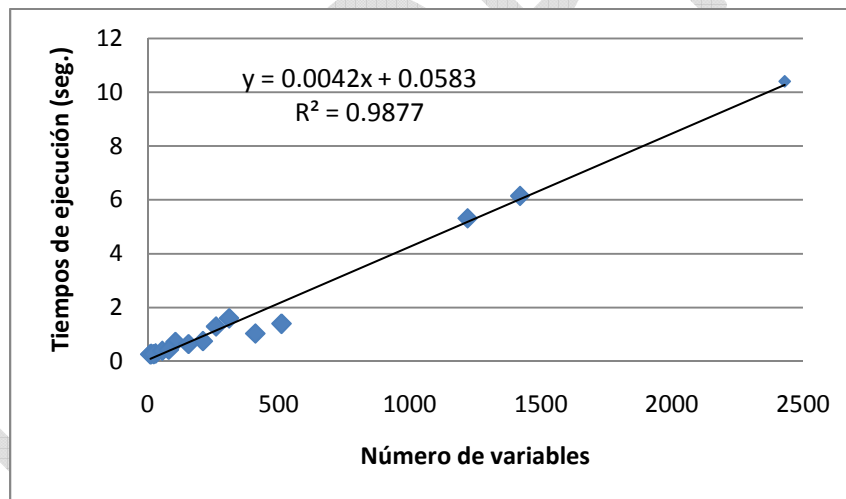


Figura 13. Tiempos de ejecución para la solución del modelo mejorado mediante el uso del software Gusek©.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la solución del modelo mejorado, es posible considerar trabajar con tamaños de instancias mayores como para alcanzar a modelar a ciudades completas en tiempos de ejecución razonables.

9. Conclusiones y recomendaciones futuras.

Con base a la pregunta de investigación, se logró proponer un modelo matemático que resolviera la cantidad y localización de centros de acopio necesarios para satisfacer la demanda de un servicio de recolección de medicamentos caducados presentada por las farmacias de una zona específica para un horizonte de tiempo dado, así como la asignación de las farmacias a sus centros correspondientes para cumplir con el servicio. Además, se presentaron los resultados encontrados para instancias propuestas y se realizaron dos intentos por mejorar los tiempos de ejecución del software utilizado para encontrar la solución óptima, uno realizando una mejor modelación y proponiendo un modelo mejorado y, otra, con proponiendo el uso de una meta-heurística. Los resultados de tiempos de ejecución obtenidos con el modelo mejorado resultaron notablemente mejores, mientras que los resultados logrados con la meta-heurística no mejoraron. Por lo anterior, no se recomienda hacer el uso de una herramienta meta-heurística para resolver problemas de éste tipo ya que, abordado apropiadamente, se puede resolver sencillamente con un software de programación lineal.

Sin embargo, si se llegara a tener mayor complejidad en el problema y no se puede evitar el uso de una meta-heurística, es conveniente tomar en cuenta las siguientes sugerencias:

- i. Utilización de otro lenguaje de programación, ya que es bien sabido que, por ejemplo la ejecución de programas en Visual Basic toma más tiempo que su ejecución en C# o C++.
- ii. Generar bases de datos para utilizar menos recursos computacionales en la lectura de tablas en Excel.
- iii. La revisión de otro algoritmo para la propuesta de otro pseudocódigo que logre mejorar el rendimiento en las ejecuciones.
- iv. Probar otras meta-heurísticas tales como recocido simulado, redes neuronales o relajación lagrangiana, anteriormente utilizado por otros autores, aunque con menor incidencia que AG.

Finalmente, ya que un proyecto de inversión para la apertura de centros de acopio no es un proyecto que se realice todos los días, no se considera una mala inversión de tiempo el esperar a que se ejecute el MIP en GUSEK©, sobre todo cuando para encontrar la solución óptima del modelo matemático, considerando el tamaño de instancia mayor propuesto (#Farmacias=80, #Centros=30, #Tipos de medicamentos=10 y #Periodos=20), el tiempo de ejecución es de 10.400 seg. Con la utilización del modelo mejorado para encontrar la localización de los centros de acopio para un periodo de tiempo dado, es posible modelar regiones muy grandes, por lo que no es necesario considerar dividir una región en zonas para reducir la complejidad de un problema. Por lo tanto, es posible obtener una solución óptima para escenarios de demanda del servicio de recolección reales.

Respecto a la investigación realizada y a los resultados obtenidos, se encontraron las siguientes áreas de oportunidad para futuras investigaciones:

- i. Considerar la ruta y la capacidad limitada del transporte de medicamentos de una farmacia a un centro. Incluir el análisis de tiempos de traslado en función de la hora de transporte y del tráfico automovilístico de la zona.
- ii. Incluir costos de oportunidad/penalización por el espacio en anaqueles invertido en medicamentos caducados, en lugar de productos en buen estado.
- iii. Además, es importante considerar un escalón más en la logística inversa necesaria para la correcta disposición de los medicamentos caducados, en este caso, además de proponer la cantidad y ubicación de centros de acopio, es necesario proponer la cantidad y ubicación de plantas de tratamiento para los mismos para un horizonte de tiempo y, así, ayudar a completar el ciclo de vida de los medicamentos.
- iv. Establecer indicadores de salud para medir los beneficios de implementar proyectos de gestión en la recolección de medicamentos.
- v. Finalmente, para garantizar el aprovechamiento de soluciones a problemas de tipo social y cultural con modelos de optimización, es importante realizar los estudios sociales respectivos para analizar la respuesta de la ciudadanía a programas de recolección de medicamentos y de otros tipos de residuos en países latinoamericanos.

10. Referencias bibliográficas.

- Abahussain, E., & Ball, D. (2007). Disposal of unwanted medicines from households in Kuwait. *Springer Science+Business Media* , 368-363.
- Alcaraz, J., Maroto, C., & Ruiz, R. (2002). *Investigación operativa: Modelos y Técnicas de Optimización*. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia.
- Alshamrani, A. (2003). Combined routing and product take-back strategies in reverse logistics. *Proquest information and learning company* , 239.
- Arasa, N., & Aksenb, D. (2008). Locating collection centers for distance- and incentive-dependent returns. *International Journal Production Economics (Elsevier)* , 316–333.
- Barker, T., & Zabinsky, Z. (2008). Reverse logistics network design: a conceptual framework for decision making . *International Journal of Sustainable Engineering* , 250–260.
- Cámara de la Industria Farmacéutica. (2009). *Asociación Nacional de Empresarios de Colombia*. Recuperado el 10 de 08 de 2010, de http://www.andi.com.co/pages/proyectos_paginas/proyectos_detail.aspx?pro_id=269&Id=12&clase=8&Tipo=2
- Chaves, H. (27 de Enero de 2010). *Red Empresarial de Gestión y Transferencia de Tecnologías de Vanguardia y Conocimiento de Frontera, con Responsabilidad Ambiental y Conciencia Sostenible*. Recuperado el 11 de Agosto de 2010, de Arranca recolección de medicamentos vencidos en puntos autorizados: <http://www.redempresarial.info/redempresarialambiental/eco-directorio-industrial/sala-de-prensa/arrancarecolecciondemedicamentosvencidosenpuntosautorizados>
- Chouinard, M., D'Amours, S., & Ait-Kadi, D. (2007). Design of reverse logistics networks for multiproducts, multistates, and multiprocessing alternatives. *Trends in Supply Chain Design and Management (Springer)* , 131-211.
- Chouinarda, M., D'Amoursa, S., & Ait-Kadia, D. (2008). A stochastic programming approach for designing supply loops. *International Journal Production Economics (Elsevier)* , 657–677.
- Coss, B. (2005). *Análisis y evaluación de proyectos de inversión*. México: Limusa.
- Cross, C. (2007). A hard sell . *Journal of Industrial Engineer* , 24-29.
- Daughton, C. G. (2002). Cradle-to-Cradle Stewardship of Drugs for Minimizing Their Environmental. *Green Pharmacy, Environmental Protection Agency* , 747-774.
- Daughton, C., & Ruhoy, I. (2008). Accumulation and disposal of leftover medications: A key aspect of pharmEcovigilance. En C. Daughton, & I. Ruhoy, *An introduction to Environmental Pharmacology* (págs. 107-107). Aligarth, India: Ibn Sina Academy.
- Debesa, F., Fernández, R., & Pérez, J. (2004). *Biblioteca Virtual en Salud de Cuba*. Recuperado el 21 de Agosto de 2010, de La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm

- Demirel, N., & Gökçen, H. (2007). A mixed integer programming model for remanufacturing in reverse logistics environment. *Springer-Verlag London Limited* , 1197-1206.
- Du, F., & Evans, G. W. (2008). A bi-objective reverse logistics network analysis for post-sale service. *Computers & Operations Research (Elsevier)* , 2617 – 2634.
- El-Sayed, M., & El-Kharbotly, N. (2010). A stochastic model for forward–reverse logistics network design under risk. *Computers & Industrial Engineering (Elsevier)* , 423–431.
- Food and Drug Administration. (14 de Abril de 2010). *Disposal by Flushing of Certain Unused Medicines: What You Should Know*. Recuperado el 10 de Agosto de 2010, de <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/SafeDisposalofMedicines/ucm186187.htm>
- Food and Drug Administration. (25 de Agosto de 2010). *How to Dispose of Unused Medicines*. Recuperado el 25 de Agosto de 2010, de <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm101653.htm>
- Gomes, M. I., Barbosa-Povoa, A. P., & Novais, A. Q. (2007). An optimization model for the design of a capacitated multi-product reverse logistics network with uncertainty. *European Journal of Operational Research (Elsevier)* , 1063–1077.
- Gualtero, S. (2005). *Pollution Prevention Measures for Unwanted Pharmaceuticals*. Nueva York: Department of Earth and Environmental Engineering, Columbia University.
- Haas, D., Murphy, F., & Lancioni, R. (2003). Managing reverse logistics channels with data envelopment analysis . *Transportation Journal (Springer)* , 59-69.
- Harvey, D., & O'Flaherty, T. (1973). An analysis of solid waste transportation and disposal alternatives. *INFOR Journal: Information Systems & Operational Research* , 187-200.
- Hu, T.-L. ,.-B., & Huang, K.-H. (2002). A reverse logistics cost minimization model for the treatment of hazardous wastes. *Transportation Research (Elsevier)* , 457–473.
- Ilgin, M., & Gupta, S. (2010). Environmentally conscious manufacturing and product recovery (ECMPRO): A review of the state of the art. *Journal of Environmental Management (Elsevier)* , 563–591.
- International Development Research Center. (2010). *Guía para la gestión integral de residuos peligrosos*. Recuperado el 22 de Agosto de 2010, de Medicamentos vencidos: http://www.idrc.ca/uploads/user-S/11437599371gr-02_08-medicamento_pag69-74.pdf
- Jayaraman, V., & Pirkul, H. (2001). Planning and coordination of production and distribution facilities for multiple commodities. *European Journal of Operational Research (Elsevier)* , 394-408.
- Kannan, G., Sasikumar, P., & Devika, K. (2010). A genetic algorithm approach for solving a closed loop supply chain model: A case of battery recycling. *Applied Mathematical Modelling (Elsevier)* , 655–670.

- Kara, S., & Onut, S. (2010). A two-stage stochastic and robust programming approach to strategic planning of a reverse supply network: The case of paper recycling. *Expert Systems with Applications (Elsevier)* , 6129–6137.
- Kumar, S., Dieveney, E., & Dieveney, A. (2009). Reverse logistic process control measures for the pharmaceutical industry supply chain. *International Journal of Productivity* , 188-204.
- Lee, D.-H., & Dong, M. (2009). Dynamic network design for reverse logistics operations under uncertainty. *Transportation Research (Elsevier)* , 61–71.
- Lee, J.-E., Gen, M., & Rhee, K.-G. (2006). Network model and optimization of reverse logistics by hybrid genetic algorithm. *The International journal of management science (Elsevier)* , 951-964.
- Lieckens, K., & Vandaele, N. (2007). Reverse logistics network design with stochastic lead times. *Computers & Operations Research (Elsevier)* , 395–416.
- Li-hong, S. (2009). A Mixed Integer Linear Programming for Medical Waste Reverse Logistics Network Design. *International Conference on Management Science & Engineering (IEEE)* , 1971-1975.
- Lin, W.-T., Lee, H.-C., & Lee, Y.-H. (2009). A decision model for reverse logistics service providers in determining robust optimal processing quantities of returned products. *Journal of the Chinese Institute of Industrial Engineers (Taylor & Francis)* , 397-410.
- Lin, Z.-K., Gao, L.-L., & Guo, X. (2010). The reverse logistics network design of drugs. *Proceedings of the Ninth International Conference on Machine Learning and Cybernetics (IEEE)* , 86-90.
- Liste, O. (2007). A generic stochastic model for supply-and-return network design. *Computers & Operations Research (Elsevier)* , 417–442.
- Listes, O., & Dekker, R. (2005). A stochastic approach to a case study for product recovery network design. *European Journal of Operational Research (Elsevier)* , 268–287.
- Lu, Z., & Bostel, N. (2007). 299–323. *Computers & Operations Research (Elsevier)* , 299–323.
- Marinakis, Y., & Marinaki, M. (2007). A Particle Swarm Optimization Algorithm with Path Relinking for the Location Routing Problem. *Springer Science* , 59-78.
- Meng, X. (2008). Network Design on Reverse Logistics of Electronic Wastes Recycling. *International Conference on Automation and Logistics (IEEE)* , 2110-2115.
- Mina, H., & Ko, H.-J. (2008). The dynamic design of a reverse logistics network from the perspective of third-party logistics service providers. *International Journal Production Economics (Elsevier)* , 176–192.
- Mina, H., Ko, H. J., & Kob, C. S. (2009). A genetic algorithm approach to developing the multi-echelon reverse logistics network for product returns. *Computers & Industrial Engineering (Elsevier)* , 56-69.

- Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial. (26 de Febrero de 2009). Resolución 0371. 9. Bogotá, Cundinamarca, Colombia: República de Colombia.
- Musson, S., Townsend, T., Seaburg, K., & Mousa, J. (2007). A continuous collection system for households pharmaceutical wastes: a pilot project. *Journal of the Air & Waste Management Association* , 828-835.
- Mutha, A., & Pokharel, S. (2009). Strategic network design for reverse logistics and remanufacturing using new and old product modules. *Computers & Industrial Engineering (Elsevier)* , 334-346.
- Organización Mundial de la Salud. (1999). *Directrices de seguridad para el desecho de preparaciones farmacéuticas no deseadas durante y después de una emergencia*. Recuperado el 22 de Agosto de 2010, de http://www.paho.org/Spanish/PED/te_guiafarm.htm
- Patnaik, P. (1999). Applications of neural networks to recovery of biological products. *Biotechnology Advances (Elsevier)* , 477-488.
- Pishvae, M. S., Kianfar, K., & Karimi, B. (2010). Reverse logistics network design using simulated annealing. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology (Springer)* , 269-281.
- Pishvae, M., Jolai, F., & Razmi, J. (2009). A stochastic optimization model for integrated forward/reverse logistics network design. *Journal of Manufacturing Systems (Elsevier)* .
- Pochampally, K. K., & Gupta, S. M. (2008). A Multiphase Fuzzy Logic Approach to Strategic Planning of a Reverse Supply Chain Network. *Transactions on electronics packaging manufacturing (IEEE)* , 72-82.
- Prescott, J., & Estler, K. (2010). Waste Not Want Not: Drug Disposal and the Role of the Pharmacist. *Pharmacy Times* , 107-113.
- Product Stewardship Institute. (2010). *The drug take-back network*. Recuperado el 01 de Septiembre de 2010, de About us: <http://www.takebacknetwork.com/about.html>
- Qin, Z., & Ji, X. (2010). Logistics network design for product recovery in fuzzy environment. *European Journal of Operational Research (Elsevier)* , 479-490.
- Rahman, M., & Kuby, M. (1995). A multiobjective model for locating solid waste transfer facilities using an empirical opposition function. *Information Systems & Operational Research* , 34-49.
- Ritchie, L., Burnes, B., Whittle, P., & Hey, R. (2000). Case study. The benefits of reverse logistics: the case of the Manchester Royal Infirmary Pharmacy. *Supply chain management: An international journal* , 226-233.
- Rubio, S., Chamorro, A., & Miranda, F. (2008). Characteristics of the research on reverse logistics. *International Journal of Production Research* , 1099-1120.

- Sahyouni, K., Savaskan, C., & Daskin, M. (2007). A facility location model for bidirectional flows. *Transportation Science* , 484-499.
- Salazar, H. (13 de Marzo de 2010). *BBC Mundo - Ciencia y Tecnología*. Recuperado el 01 de Agosto de 2010, de Colombia busca medicamentos vencidos: http://www.bbc.co.uk/mundo/ciencia_tecnologia/2010/03/100312_0211_colombia_medicamentos_vencidos_gm.shtml
- Sasikumar, P., Kannan, G., & Haq, A. N. (2009). A multi-echelon reverse logistics network design for product recovery—a case of truck tire remanufacturing. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology (Springer)* , 1223–1234.
- Shi, L., Fan, H., Gao, P., & Zhang, H. (2009). Network Model and Optimization of Medical Waste Reverse Logistics by Improved Genetic Algorithm. *Lecture Notes in Computer Science (Springer)* , 40–52.
- Shih, L.-H. (2001). Reverse logistics system planning for recycling electrical appliances and computers in Taiwan. *Resources, Conservation and Recycling (Elsevier)* , 55–72.
- SIGRE. (2009). *SIGRE*. Recuperado el 18 de Agosto de 2010, de Funcionamiento del sistema: <http://www.sigre.es/index.aspx>
- Siler, S., Duda, S., Brown, R., Gbemudu, J., Weier, S., & Glaudemans, J. (2009). *Safe Disposal of Unused Controlled Substances*. Washington: Avalere Health LLC.
- Solano, E., Ranjithan, R., Barlaz, M., & Brill, D. (2002). Life-Cycle-based Solid Waste Management. I: Model Development. *Journal of environmental engineering* , 981-992.
- Srivastava*, S. K. (2007). Green supply-chain management, a state-of-the-art literature review. *International Journal of Management Reviews* , 53–80.
- Srivastava, S. K. (2008). Network design for reverse logistics. *Omega (Elsevier)* , 535 – 548.
- Swarnkar, R., & Harding, J. A. (2009). Modelling and optimisation of a product recovery network. *International Journal of Sustainable Engineering (Taylor & Francis)* , 40-55.
- Take back your meds. (2011). Drug Companies. Recuperado el 28 de Julio de 2011, de <http://www.takebackyourmeds.org/make-it-happen/drug-companies/drug-companies>
- Teleosis Institute. (2008). Green Pharmacy Program: Helping Communities Safely Dispose of Unused Medicines. Berkeley: Teleosis Institute.
- Teleosis Institute . (2010). *Teleosis Institute: Green health care*. Recuperado el 09 de Septiembre de 2010, de <http://www.teleosis.org/>
- Trappey, A., Trappey, C., & Wub, C.-R. (2010). Genetic algorithm dynamic performance evaluation for RFID reverse logistic management. *Expert Systems with Applications (Elsevier)* , 7329–7335.

- Velagaleti, R., & Burns, P. (2007). A Review of the Industrial Ecology of Particulate Pharmaceuticals and Waste Minimization Approaches. *Particulate Science and Technology* , 117-127.
- Wollenweber, J. (2007). A multi-stage facility location problem with staircase costs and splitting of commodities: model, heuristic approach and application. *OR Spectrum (Springer)* , 655-673.
- Wolsey, L. (1998). *Integer Programming*. Estados Unidos: Wiley Interscience .
- Wongthatsanekorna, W., Realf, M., & Ammons, J. (2010). Multi-time scale Markov decision process approach to strategic network growth of reverse supply chains. *Omega (Elsevier)* , 20--32.
- Xiangru, M., & Wei, S. (2009). Open-loop Network Design Based on Reverse Logistics Recycling. *IITA International Conference on Services Science, Management and Engineering (IEEE)* , 209-212.
- Yong, Z., Lin-jun, X., Xu-hong, L., & Su-fang, W. (2007). Designing a Reverse Logistics Network Considering Risk Management. *IEEE* , 4636-4639.
- Yongsheng, Z., & Shouyang, W. (2008). Generic Model of Reverse Logistics Network Design. *Journal of transportation systems engineering and information technology (ScienceDirect)* , 71-78.
- Zhou, G., Cao, Z., Cao, J., & Meng, Z. (2005). A Genetic Algorithm Approach on Reverse Logistics Optimization for Product Return Distribution Network. *Lecture Notes in Artificial Intelligence (Springer)* , 267-272.

Anexo 1. Código propuesto para la solución del modelo en GUSEK©

```
# Modelo de ubicación de centros de recolección para medicamentos vencidos

#Definición de conjuntos
set I; /*Número de farmacias*/
set J; /*Número de centros de recolección*/
set K; /*Número de tipos de medicamentos*/
set T; /*Número de periodos en el horizonte de tiempo*/
set C dimen 3; /*Aux para costos de transporte tabla_c*/
set P; /*Aux para centros de recolección*/
set A dimen 3;
set B dimen 2;
set L dimen 2;
set N dimen 3;
set M dimen 2;

#Definición de parámetros

param c{i in I, j in J, k in K}; /* Costos variables de transportar una unidad del medicamento tipo k
de la farmacia i al centro de recolección j*/
param f{j in J}; /*Costos de abrir un centro de recolección j en el periodo t=0*/
param b{j in J}; /*Capacidad máxima de unidades en el centro de recolección j*/
param d{i in I, k in K, t in T}; /*Cantidad de demanda del servicio de recolección de la farmacia i
del tipo de medicamento k en el periodo t*/
param o{j in J, k in K}; /*Costo de operación unitario del medicamento tipo k en el centro de
recolección j*/
param l{i in I, j in J}; /*Distancia de la farmacia i al centro de recolección j*/
param top{t in T}; /*Tasa de oportunidad del inversionista en el periodo t*/
param e{p in P}; /*Auxiliar para parámetro de centros operando*/

#=DISTR.LOG.INV(ALEATORIO(),5,1)

table tabla_c IN "CSV" "param_c.csv":
C <- [farmacia,centros,medicamento], c ~ costos_t;

table tabla_f IN "CSV" "param_f.csv":
J <- [centro], f~costos_a, b~cap_centro;

table tabla_setI IN "CSV" "set_i.csv":
I <-[farmacia], g~valor;

table tabla_setK IN "CSV" "set_k.csv":
K <-[medicamento], r~fraccion;

table tabla_centrosoperando IN "CSV" "param_centros.csv":
P <-[centros_operando], e~valor;
```



```

param a:=e['minimo'];
param h:=e['maximo'];
param Q:=10000000000000000000;

table tabla_d IN "CSV" "param_d.csv":
A <-[farmacia,medicamento,periodo], d~demanda;

table tabla_o IN "CSV" "param_o.csv":
B <-[centro,medicamento], o~costo_o;

table tabla_l IN "CSV" "param_l.csv":
L <-[farmacia,centro], l~distancia;

table tabla_top IN "CSV" "param_top.csv":
T <-[periodo], top~tasa_op;

#Definición de variables
var x {i in I,j in J, k in K, t in T} >=0; /*Fracción de medicamentos de tipo k de la farmacia i que es
transportada al centro de recolección j en el periodo t*/
var p {j in J} binary >=0; /*Centro de recolección abierto j abierto o cerrado*/
var y {i in I,j in J} binary >=0;

#Función objetivo
minimize z: (sum {i in I} sum {j in J} sum {k in K} sum {t in T} (1/(1+top[t])^t)*((c[i,j,k]*l[i,j]*x[i,j,k,t])+(o[j,k]*x[i,j,k,t]))) + (sum {j in J} f[j]*p[j]);

#Restricciones
s.t. R1 {j in J,t in T}: sum {i in I,k in K} x[i,j,k,t] <= b[j]*p[j]; /*Limita las unidades enviadas a la
capacidad del sitio de recolección*/
s.t. R2 {j in J}: sum {i in I} y[i,j] >= p[j]; /*Asegura que si hace envíos a un centro, él se encuentre
abierto*/
s.t. R3 {i in I}: sum {j in J} y[i,j] = 1;
s.t. R4 {j in J}: sum {k in K, t in T, i in I} x[i,j,k,t] <= p[j]*Q;
s.t. R5: a <= sum {j in J} p[j]; /* R3_1 y R3_2 corresponden a asegurar que un número mínimo y
máximo de centros de recolección permanecerá abierto*/
s.t. R6: h >= sum {j in J} p[j];
s.t. R7 {i in I, t in T, k in K}: sum {j in J} x[i,j,k,t] = (d[i,k,t]); /*Corresponde al balande de materia*/
s.t. R8 {i in I, j in J}: sum {t in T, k in K} x[i,j,k,t] <= y[i,j]*Q; /*Corresponde al balande de materia*/

#Solucionar
solve;
table tabla_fracciones {i in I,j in J, k in K, t in T} OUT "CSV" "r_fracciones.csv" :
i ~ farmacia, j ~ centro, k ~ medicamento, t ~ periodo, x[i,j,k,t] ~ fraccion;
table tabla_centros_operando {j in J} OUT "CSV" "r_centro.csv" :
j ~ centro, p[j] ~ estado;
end;

```

Anexo 2. Código propuesto para la solución del modelo mejorado en GUSEK©

```
# Modelo de ubicación de centros de recolección para medicamentos vencidos

#Definición de conjuntos
set I; /*Número de farmacias*/
set J; /*Número de centros de recolección*/
set K; /*Número de tipos de medicamentos*/
set T; /*Número de periodos en el horizonte de tiempo*/
set C dimen 3; /*Aux para costos de transporte tabla_c*/
set P; /*Aux para centros de recolección*/
set A dimen 3;
set B dimen 2;
set L dimen 2;
set N dimen 3;
set M dimen 2;

#Definición de parámetros

param c{i in I, j in J, k in K}; /* Costos variables de transportar una unidad del medicamento tipo k
de la farmacia i al centro de recolección j*/
param f{j in J}; /*Costos de abrir un centro de recolección j en el periodo t=0*/
param d{i in I, k in K, t in T}; /*Cantidad de demanda del servicio de recolección de la farmacia i
del tipo de medicamento k en el periodo t*/
param o{j in J, k in K}; /*Costo de operación unitario del medicamento tipo k en el centro de
recolección j*/
param l{i in I, j in J}; /*Distancia de la farmacia i al centro de recolección j*/
param top{t in T}; /*Tasa de oportunidad del inversionista en el periodo t*/

#=DISTR.LOG.INV(ALEATORIO(),5,1)

table tabla_c IN "CSV" "param_c.csv":
C <- [farmacia,centros,medicamento], c ~ costos_t;

table tabla_f IN "CSV" "param_f.csv":
J <- [centro], f~costos_a, b~cap_centro;

table tabla_setI IN "CSV" "set_i.csv":
I <-[farmacia], g~valor;

table tabla_setK IN "CSV" "set_k.csv":
K <-[medicamento], r~fraccion;

table tabla_centrosoperando IN "CSV" "param_centros.csv":
P <-[centros_operando], e~valor;

param Q:=100000000000000000000;

table tabla_d IN "CSV" "param_d.csv":
A <-[farmacia,medicamento,periodo], d~demanda;

table tabla_o IN "CSV" "param_o.csv":
```

```

B <-[centro,medicamento], o~costo_o;

table tabla_1 IN "CSV" "param_1.csv":
L <-[farmacia,centro], l~distancia;

table tabla_top IN "CSV" "param_top.csv":
T <-[periodo], top~tasa_op;

#Definición de variables
var p{j in J}binary>=0; /*Centro de recolección abierto j abierto o cerrado*/
var y{i in I,j in J}binary>=0;

#Función objetivo
minimize z: (sum{i in I}sum{j in J}sum{k in K}sum{t in T}(1/(1+top[t])^t)*((c[i,j,k]*l[i,j]*d[i,k,t]*y[i,j])+(o[j,k]*d[i,k,t]*y[i,j])))+(sum{j in J}f[j]*p[j]);

#Restricciones
s.t. R2 {j in J}:sum{i in I}y[i,j]>=p[j]; /*Asegura que si hace envíos a un centro, él se encuentre abierto*/
s.t.R3 {i in I}:sum{j in J}y[i,j]=1;
s.t. R4 {j in J}:sum{k in K, t in T,i in I}d[i,k,t]*y[i,j]<=p[j]*Q;

#Solucionar
solve;

table tabla_centros_operando{j in J} OUT "CSV" "r_centro.csv":
j ~ centro, p[j] ~ estado;
end;

```

Anexo 3. Resultados de instancias en GUSEK©

Tabla A1. Resultados de instancias en Gusek©

| Instancia | Documento |
|------------------|------------------|
| Instancia 1 | Instancia 1.txt |
| Instancia 2 | Instancia 2.txt |
| Instancia 3 | Instancia 3.txt |
| Instancia 4 | Instancia 4.txt |
| Instancia 5 | Instancia 5.txt |
| Instancia 6 | Instancia 6.txt |
| Instancia 7 | Instancia 7.txt |
| Instancia 8 | Instancia 8.txt |
| Instancia 9 | Instancia 9.txt |
| Instancia 10 | Instancia 10.txt |
| Instancia 11 | Instancia 11.txt |
| Instancia 12 | Instancia 12.txt |
| Instancia 13 | Instancia 13.txt |
| Instancia 14 | Instancia 14.txt |
| Instancia 15 | Instancia 15.txt |
| Instancia 16 | Instancia 16.txt |
| Instancia 17 | Instancia 17.txt |

Tabla A2. Resultados de instancias del modelo mejorado en Gusek©

| Instancia | Documento |
|------------------|------------------|
| Instancia 1 | Instancia 1.txt |
| Instancia 2 | Instancia 2.txt |
| Instancia 3 | Instancia 3.txt |
| Instancia 4 | Instancia 4.txt |
| Instancia 5 | Instancia 5.txt |
| Instancia 6 | Instancia 6.txt |
| Instancia 7 | Instancia 7.txt |
| Instancia 8 | Instancia 8.txt |
| Instancia 9 | Instancia 9.txt |
| Instancia 10 | Instancia 10.txt |
| Instancia 11 | Instancia 11.txt |
| Instancia 12 | Instancia 12.txt |
| Instancia 13 | Instancia 13.txt |
| Instancia 14 | Instancia 14.txt |
| Instancia 15 | Instancia 15.txt |
| Instancia 16 | Instancia 16.txt |
| Instancia 17 | Instancia 17.txt |

Anexo 4. Revisión bibliográfica.

(Ver archivo adjunto de Excel, *Anexo 3 – Revisión bibliográfica.xls*)

NO COPIAR