

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO

DISEÑO Y ELABORACIÓN DE UN MODELO ANATÓMICO MEDIANTE EL USO
DE IMPRESIÓN EN TRES DIMENSIONES QUE PERMITA SIMULAR LA
ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE FÁRMACOS QUE SE AJUSTEN A UN
MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO PARA SER EMPLEADO DE
FORMA EXPERIMENTAL EN LOS CURSOS DE LA UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

Nombre del sustentante:

DOUGLAS OVIEDO CERDAS

Tutor:

LIC. ADAM AMEY WILLIAMS

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. RESUMEN

En el presente documento se pretende realizar un sistema de administración extravasal que se comporte y siga los parámetros de un sistema abierto monocompartmental, el cual se acoplará a un modelo anatómico; tanto la parte anatómica como el sistema monocompartmental se realizaron por medio del diseño e impresión en 3 dimensiones, luego de la impresión y el ajuste del aparato se pretende que sea una herramienta capaz de realizar y visualizar una administración parenteral extravasal con una cinética de primer orden que siga el comportamiento típico de este tipo de administraciones, lo cual permitirá visualizar y apoyar un sistema abierto de un solo compartimento que pueda funcionar como herramienta de aprendizaje basado en la experimentación por medio de la práctica.

Para el diseño del aparato (sistema monocompartmental junto con el fantoma) se tomaron en cuenta mediciones basadas en volúmenes y espesores para realizar los modelados, los cuales se realizaron todos en el programa de diseño Sharp3D, el cual es una extensión de AutoCAD en una aplicación para dispositivo móvil. De este programa se realizaron las plantillas de diseños de todos los modelos, los cuales se obtuvieron como descargables bajo el formato SLT, este formato es un archivo de diseño asistido por computadora que permite definir la geometría de objetos en 3 dimensiones, denominado Standard Triangle Language.

Luego de la elaboración del modelaje de los diseños se realizó el corte y ajuste de los mismos por medio del software Ultimaker-Cura, este ajusta los modelos a las medidas de la impresora, mediante una impresora Ender 3 V2, la cual es suplida por un filamento de ácido poli láctico, siendo este último un material resistente a la fricción, impactos, inerte y de fácil limpieza. Una vez obtenidas las piezas del aparato, se ajustaron con el resto de los componentes para realizar la simulación del proceso de absorción luego de aplicar una dosis extravasal. Las condiciones para el uso del equipo diseñado se optimizaron empleando una solución de Azul de bromotimol en una disolución de pH básico para simular el plasma. Luego del proceso optimizado se obtuvieron las concentraciones del reactivo como una

función del tiempo, mostrando la cinética típica de una administración extravasal en un sistema abierto de un compartimento.

El análisis de las muestras y la determinación de las concentraciones del Azul de bromotimol se realizaron mediante un espectrofotómetro ultra violeta visible de marca Agilent, modelo Cary-60, estas absorbancias se acoplaron al modelo propuesto y se obtuvieron luego de cálculos matemáticos los parámetros farmacocinéticos de: constante de eliminación (k_{el}), constante de absorción (k_a), tiempos de vida media, A^0 , C^0 , concentraciones plasmáticas máximas, volumen de distribución, periodo de latencia, teniendo como parámetro de aceptación los coeficientes de correlación de los datos linealizados y la relación entre las constantes.

Parte del análisis de las muestras realizadas se emplearon en las pruebas de robustez y reproducibilidad del sistema diseñado para la cinética de administración extravasal, lo que mostró resultados que se consideraban aceptables debido a la baja desviación de los datos y las relaciones entre absorción y eliminación obtenidas que se ajustaron a lo señalado en la literatura.

Una vez optimizado el aparato se evaluó la capacidad cognitiva de los posibles usuarios mediante una inducción del equipo sobre la manera de armado y uso del aparato de administración extravasal de un solo compartimento acoplado a un fantoma de glúteos mediante la implementación de una evaluación observacional no participativa y posteriormente una evaluación luego de introducir el aparato a los estudiantes del grupo de Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas del segundo cuatrimestre del 2023.

De la evaluación se obtuvo que un 94 % de los estudiantes evaluados estuvieron totalmente de acuerdo que el modelo propuesto del aparato de administración extravasal y el fantoma de glúteos demostraron ser una herramienta de simulación efectiva como modelo de aprendizaje ya que mejoró la visualización de una manera más integral con el sistema de

compartimentos y fantoma, visualizando la absorción, la distribución y la eliminación del fármaco, representando la cinética extravasal de una manera más didáctica y efectiva.

IV. TABLA DE CONTENIDO

I. RESUMEN	I
II. AGRADECIMIENTOS	IV
III. DEDICATORIA	V
IV. TABLA DE CONTENIDO	VI
V. LISTA DE TABLAS	X
VI. LISTA DE FIGURAS	XII
VII. LISTA DE GRÁFICOS	XVII
VIII. LISTA DE ECUACIONES	XIX
IX. LISTA DE ABREVIATURAS	XXI
CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN	- 1 -
1.1. INTRODUCCIÓN.....	- 2 -
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	- 4 -
1.3. OBJETIVOS	- 5 -
1.3.1. <i>Objetivo general</i>	- 5 -
1.3.2. <i>Objetivos específicos</i>	- 5 -
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	- 6 -
1.5. ANTECEDENTES	- 7 -
1.5.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	- 7 -
1.5.2. ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	- 9 -
1.5.3. ANTECEDENTES NACIONALES.....	- 10 -
CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO	- 11 -
2.1. FARMACOCINÉTICA	- 12 -
2.2. PROCESO ADME (ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO, EXCRECIÓN)	- 15 -
2.3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.....	- 18 -
2.3.1. <i>Vías Enterales</i>	- 19 -
2.3.1.1. Vía oral	- 19 -
2.3.1.2. Vía rectal.....	- 19 -
2.3.1.3. Vía sublingual.....	- 20 -
2.3.2. <i>Vías Parenterales</i>	- 20 -

2.3.2.1.	Vía intravenosa.....	- 20 -
2.3.2.2.	Vía Subcutánea.....	- 21 -
2.3.2.3.	Vía Intradérmica.....	- 22 -
2.3.2.4.	Vía Intramuscular.....	- 22 -
2.4.	SISTEMA CIRCULATORIO DE LA ZONA GLÚTEA.....	- 24 -
2.5.	MODELOS FARMACOCINÉTICOS.....	- 27 -
2.5.1.	<i>Modelo abierto de un compartimento.....</i>	- 27 -
2.5.2.	<i>Modelo abierto de dos compartimentos o modelo mamilar.....</i>	- 29 -
2.6.	CINÉTICAS INVOLUCRADAS EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	- 30 -
2.6.1.	<i>Cinéticas de orden cero.....</i>	- 30 -
2.6.2.	<i>Cinéticas de orden uno.....</i>	- 31 -
2.7.	PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA UNA ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL.....	- 31 -
2.8.	MODELOS EN IMPRESIÓN EN TRES DIMENSIONES.....	- 49 -
2.9.	MODELOS IMPRESOS EN 3 DIMENSIONES COMO SIMULADORES QUE REFUERZAN EL APRENDIZAJE.....	- 52 -
CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO.....		- 55 -
3.1.	ENFOQUE.....	- 56 -
3.2.	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	- 56 -
3.3.	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	- 57 -
3.4.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	- 57 -
3.5.	CRITERIOS DE BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN.....	- 58 -
3.6.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	- 61 -
3.7.	VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN.....	- 62 -
3.8.	DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	- 65 -
3.9.	DESCRIPCIÓN DE INSTRUMENTOS Y TÉCNICAS.....	- 66 -
3.10.	MATERIALES, EQUIPOS Y CONDICIONES.....	- 67 -
3.10.1.	<i>Materiales utilizados:.....</i>	- 67 -
3.10.2.	<i>Equipos:.....</i>	- 68 -
3.11.	COMPONENTES REACTIVOS.....	- 70 -
3.12.	DISEÑO DE EXPERIMENTOS.....	- 71 -
3.12.1.	<i>Metodología empleada para la determinación de la curva de calibración:.....</i>	- 71 -
3.12.2.	<i>Metodología empleada para administración extravasal parenteral de ABT en el fantoma de glúteos- 71 -</i>	
3.12.3.	<i>Descripción y armado del aparato.....</i>	- 72 -
CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS.....		- 86 -

4.1.	DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE MODELADO EN SOFTWARE PARA IMPRESIÓN EN 3 DIMENSIONES	- 87 -
4.2.	DESCRIPCIÓN DEL MODELO ANATÓMICO Y DEL SISTEMA FARMACOCINÉTICO DE MODALIDAD ABIERTA DE UN SOLO COMPARTIMENTO	- 90 -
4.2.1.	DESCRIPCIÓN DEL MODELO ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL:	- 91 -
4.2.1.1.	<i>Bases del sistema de modelo abierto de un solo compartimento</i>	- 92 -
4.2.1.2.	<i>Compartimentos del sistema abierto monocompartmental</i>	- 94 -
4.2.1.3.	<i>Bomba peristáltica (sistema cardiaco)</i>	- 101 -
4.2.2.	DESCRIPCIÓN DEL FANTOMA (REGIÓN GLÚTEA)	- 103 -
4.3.	AZUL DE BROMOTIMOL, CALIBRACIÓN Y DETERMINACIÓN DE LONGITUD DE ONDA	- 106 -
4.4.	VARIABLES A OPTIMIZAR SEGÚN EL MODELO FARMACOCINÉTICO:	- 109 -
4.4.1.	<i>Dosis a administrar</i>	- 110 -
4.4.2.	<i>Flujo de eliminación determinado en mL/min</i>	- 111 -
4.4.3.	<i>Longitud del sistema circulatorio de la administración extravasal</i>	- 111 -
4.4.4.	<i>Volumen del compartimento extravasal (músculo) en el fantoma</i>	- 112 -
4.4.5.	<i>Tiempos de toma de muestras</i>	- 120 -
4.5.	CONDICIONES DE MEDICIÓN OPTIMIZADAS EN EL EXPERIMENTO	- 125 -
4.6.	VALORES OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS REALIZADAS	- 126 -
4.6.1.	<i>Comprobación de la repetibilidad de las condiciones de medición:</i>	- 127 -
4.6.2.	<i>Comprobación de la robustez de las condiciones del método</i>	- 132 -
4.7.	COMPROBACIÓN DE LAS CONDICIONES DE USO DEL APARATO (ENTENDIMIENTO POR PARTE DE LOS ESTUDIANTES)	- 136 -
4.8.	ELABORACIÓN DE UN MANUAL DE USO PARA EL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE UN MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.	- 168 -
4.9.	COSTO DE FABRICACIÓN DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.	- 169 -
	CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	- 172 -
5.1.	CONCLUSIONES	- 173 -
5.2.	RECOMENDACIONES	- 176 -
	CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 177 -
	CAPÍTULO VII. ANEXOS.....	- 185 -
7.1.	DATOS DE ABSORCIÓN EN LA REGIÓN VISIBLE DE LA REPETIBILIDADES 1, 2 Y 3 PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL PARA UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.	186

7.2. DATOS DE ABSORCIÓN EN LA REGIÓN VISIBLE DE LA ROBUSTEZ 1, 2 Y 3 PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL PARA UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.....	189
7.3. INSTRUMENTO PARA LA EVALUACIÓN OBSERVACIONAL NO PARTICIPATIVA DE USO DEL APARATO POR PARTE DE LOS USUARIOS*.....	192
7.4. RESPUESTAS DE LOS ESTUDIANTES A LA PREGUNTA 20 DE LA ENCUESTA, PREGUNTA DE OPINIÓN PERSONAL ACERCA DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE UN SOLO COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS	193
7.5. MANUAL DE USO DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.....	195

V. LISTA DE TABLAS

TABLA 1. PARÁMETROS DE LA DISTRIBUCIÓN DEL VOLUMEN APARENTE EN EL ORGANISMO.....	- 37 -
TABLA 2. CRITERIOS DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN BASADOS EN LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA INVESTIGACIÓN	- 58 -
TABLA 3. TABLA DE CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LA INFORMACIÓN UTILIZADAS EN LA INVESTIGACIÓN.	- 61 -
TABLA 4. VARIABLES Y OPERACIONALES DE LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE LA INVESTIGACIÓN.	- 62 -
TABLA 5. DATOS DE LAS DIMENSIONES DE LOS COMPARTIMENTOS DISEÑADOS EN EL PROGRAMA SHARP3D PARA EL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS.....	- 88 -
TABLA 6. DATOS DE LAS TRES RÉPLICAS DE LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN DE AZUL DE BROMOTIMOL CON NAOH 0,001 MOL/L LEÍDOS EN UN ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 A 615 NM.	- 108 -
TABLA 7. DATOS DE LOS PROMEDIOS Y DESVIACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE REGRESIÓN LINEAL OBTENIDOS MEDIANTE LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN DEL AZUL DE BROMOTIMOL	- 108 -
TABLA 8. DATOS OBTENIDOS DE LA CINÉTICA DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS CON UN FRASCO DE 60 mL COMO COMPARTIMENTO EXTRAVASAL.....	- 120 -
TABLA 9. DATOS DE LA VARIACIÓN DEL COMPARTIMENTO EXTRAVASAL DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN PARA DETERMINAR LA MEJOR RELACIÓN DE LAS CONSTANTES DEL EXPERIMENTO -	121 -
TABLA 10. DATOS DE LOS VALORES DE COEFICIENTES DE CORRELACIÓN OBTENIDOS POR MEDIO DE LA LINEALIZACIÓN DE LOS DATOS DE $C_{P_{EXT}}/C_{P_{RES}}$ CONTRA TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN PARA TODAS LAS PRUEBAS REALIZADAS CON EL FIN DE DETERMINAR LA OPTIMIZACIÓN DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE UN SOLO COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.	- 123 -
TABLA 11. PARÁMETROS OBTENIDOS DE LA CINÉTICA CON LA PRUEBA DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON EL COMPARTIMENTO DE 60 mL PARA UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO.....	- 124 -
TABLA 12. DATOS OBTENIDOS DE LAS TRES RÉPLICAS DE LAS CINÉTICAS REALIZADAS EN EL APARATO PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS OBTENIDOS CON UN SISTEMA ABIERTO DE UN SOLO COMPARTIMENTO	- 128 -
TABLA 13. DATOS OBTENIDOS DEL EXPERIMENTO PARA DETERMINAR LA ROBUSTEZ DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS OBTENIDOS POR EL SISTEMA CON FANTOMA.....	- 133 -
TABLA 14. COMPARACIÓN DE LOS DATOS DE LAS PRUEBAS DE REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD REALIZADAS EN EL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE MODELO MONOCOMPARTIMENTAL ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.....	- 136 -
TABLA 15. CRITERIOS DE LA EVALUACIÓN OBSERVACIONAL NO PARTICIPATIVA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DEL CURSO DE FARMACOCINÉTICA Y LOS RESULTADOS DE LOS MISMOS.....	- 138 -
TABLA 16. DATOS DE LOS COSTOS EN COLONES DE LA IMPRESIÓN DE LOS MATERIALES MEDIANTE UNA IMPRESORA ENDER 3 V2 CON MATERIAL PLA ESTÁNDAR	- 169 -

TABLA 17. DATOS DE LOS COSTOS TOTALES DE ELABORACIÓN DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN

EXTRAVASAL ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS* - 170 -

TABLA 19. TABLA DE LOS ARTÍCULOS UTILIZADOS EN LA INVESTIGACIÓN Y LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE

LOS MISMOS..... ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

VI. LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. PROCESO ADME EN LA RUTA DEL FÁRMACO A TRAVÉS DEL CUERPO HUMANO.....	- 16 -
FIGURA 2. APLICACIÓN DE UNA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA Y LAS CAPAS DE LA PIEL.....	- 22 -
FIGURA 3. MÚSCULOS DE LA ZONA GLÚTEA DEL CUERPO HUMANO	- 24 -
FIGURA 4. INERVACIÓN DE LA REGIÓN GLÚTEA DEL CUERPO HUMANO	- 25 -
FIGURA 5. VISTA ANATÓMICA DE LA IRRIGACIÓN DE LA ZONA GLÚTEA	- 26 -
FIGURA 6. SISTEMA CIRCULATORIO DEL CUERPO HUMANO, CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y PULMONAR	- 26 -
FIGURA 7. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UN MODELO ABIERTO DE UN SOLO COMPARTIMENTO .	- 28 -
FIGURA 8. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UN MODELO DE UN SISTEMA ABIERTO BI COMPARTIMENTAL.....	- 30 -
FIGURA 9. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS ESTRICTOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL PROCESO ADME DEL FÁRMACO EN EL ORGANISMO.....	- 37 -
FIGURA 10. ESQUEMA DE UNA ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL EN UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO	- 38 -
FIGURA 11. GRÁFICA DE UNA CURVA DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA CONTRA TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN PARA UNA ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL DE UN ANTIBIÓTICO EN UN SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL.....	- 40 -
FIGURA 12. GRÁFICA DE LAS CURVAS DEL MÉTODO DE LOS RESIDUALES PARA DETERMINAR LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ABSORCIÓN.....	- 43 -
FIGURA 13. FUNCIONAMIENTO DEL MODELADO POR DEPOSICIÓN POR FUSIÓN DE UNA IMPRESORA CON FILAMENTO DE PLÁSTICO	- 50 -
FIGURA 14. IMPRESIÓN EN 3 DIMENSIONES DE UNA RÉPLICA DE UN CEREBRO HUMANO OBTENIDO MEDIANTE UNA IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA	- 51 -
FIGURA 15. IMPRESOS DE LEVETIRACETAM OBTENIDOS MEDIANTE IMPRESIÓN 3D JET DE DISOLUCIÓN INSTANTÁNEA	- 52 -
FIGURA 16. IMAGEN DE LA BOMBA DOSIFICADORA MARCA JEBAO DOSER 3,4 USADA EN LA FABRICACIÓN DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL ACOPLADO A UN FANTOMA	- 69 -
FIGURA 17. EQUIPO DE IMPRESIÓN EN 3 DIMENSIONES ENDER 3 V2 PARA LA IMPRESIÓN EN PLA.....	- 70 -
FIGURA 18. ACOMODO DE LAS BASES DE LOS COMPARTIMENTOS DEL APARATO DE SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO	- 72 -
FIGURA 19. ACOMODO DE LOS COMPARTIMENTOS SOBRE LAS BASES Y LA BOMBA PERISTÁLTICA.....	- 73 -
FIGURA 20. ACOMODO DE LA BOMBA PERISTÁLTICA SOBRE LA MONTURA DE LA BASE DE LA BOMBA ...	- 73 -
FIGURA 21. ACOMODO DE LAS PRENSAS PARA LAS MANGUERAS EN LOS COMPARTIMENTOS A Y B.....	- 74 -
FIGURA 22. ACOMODO DE LAS MANGUERAS POR LAS PRENSAS DE LOS COMPARTIMENTOS A Y B.....	- 74 -
FIGURA 23. ORDEN DE LOS CUATRO CANALES DE LA BOMBA PERISTÁLTICA JEBAO.....	- 75 -

FIGURA 24. CÓDIGOS DE INSTALACIÓN DE LA APLICACIÓN AQUA DE JEBAO SEGÚN SISTEMA OPERATIVO DEL DISPOSITIVO A UTILIZAR	- 77 -
FIGURA 25. PANTALLA DE INICIO DE CUENTA DE LA APLICACIÓN JEBAO AQUA	- 77 -
FIGURA 26. ADICIÓN DE UN NUEVO DISPOSITIVO MEDIANTE LA APLICACIÓN PARA DISPOSITIVO MÓVIL. -	78
FIGURA 27. PANTALLA DE ELECCIÓN DEL DOSIFICADOR PARA EL ENLACE DE LA APLICACIÓN CON LA BOMBA	- 79 -
FIGURA 28. CREACIÓN DE LA CUENTA PARA EL ACCESO A LA APLICACIÓN JEBAO AQUA.	- 80 -
FIGURA 29. ESTADO CONECTADO DE LA BOMBA CON LA APLICACIÓN JEBAO.	- 80 -
FIGURA 30. ÍCONO PARA ACCEDER A LA BOMBA PERISTÁLTICA EN LA APLICACIÓN AQUA JEBAO PARA EL CONTROL DE LOS CANALES.....	- 81 -
FIGURA 31. PANTALLA PRINCIPAL DEL CONTROL DE LOS CANALES DE LA BOMBA PERISTÁLTICA EN LA APLICACIÓN AQUA JEBAO	- 82 -
FIGURA 32. ACCIONAR DE LOS CANALES POR INDIVIDUAL DE LA APLICACIÓN AQUA PARA EL ENCENDIDO DEL FLUJO DE LÍQUIDO	- 82 -
FIGURA 33. PANTALLA PRINCIPAL DE LOS CANALES ACTIVADOS DE LA BOMBA PERISTÁLTICA EN LA APLICACIÓN AQUA	- 83 -
FIGURA 34. ACOMODO DE LAS MANGUERAS EN EL COMPARTIMENTO DE ABASTECIMIENTO (COMPARTIMENTO B) Y LLENADO DEL MISMO	- 84 -
FIGURA 35. PURGA MANUAL DE LOS CANALES DE LA BOMBA PERISTÁLTICA PARA LLENARLOS DE HIDRÓXIDO DE SODIO AL 0,001 MOL/L.....	- 84 -
FIGURA 36. DIAGRAMA DEL DISEÑO DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL EN EL PROGRAMA SHARP3D	- 88 -
FIGURA 37. VISUALIZACIÓN DEL SOFTWARE ULTIMAKER-CURA UTILIZADO EN EL CORTE Y ESCALADO DE LAS PIEZAS DISEÑADAS AJUSTADA A UNA IMPRESORA ENDER 3 V2 DE FILAMENTO PLA.....	- 89 -
FIGURA 38. MODELO FINAL LUEGO DE LA IMPRESIÓN EN 3D DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL AJUSTADO A UN MODELO MONOCOMPARTIMENTAL	- 90 -
FIGURA 39. FOTOGRAFÍA DEL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS VÍA EXTRAVASAL DE UN MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO ACOPLADO A UN FANTOMA DE GLÚTEOS.	- 91 -
FIGURA 40. BASES DISEÑADAS DEL MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO PARA EL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL	- 92 -
FIGURA 41. VISUALIZACIÓN DE LAS VERTICALES Y LOS ANCLAJES ELABORADOS EN EL DISEÑO DE LA BASE C	- 93 -
FIGURA 42. IDENTIFICACIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS POR MEDIO DE LETRAS EN LA SECCIÓN PLANA DEL MISMO.....	- 95 -
FIGURA 43. COMPARTIMENTO CENTRAL, DENOMINADO COMO COMPARTIMENTO A DEL SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 96 -

FIGURA 44. DISTANCIAS DE LOS COMPARTIMENTOS ENTRE SÍ LUEGO DE LA IMPRESIÓN EN 3 DIMENSIONES DEL SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO.....	- 96 -
FIGURA 45. COMPARTIMENTO DE ABASTECIMIENTO, DENOMINADO COMO COMPARTIMENTO B DEL SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 97 -
FIGURA 46. COMPARTIMENTO DE ELIMINACIÓN, DENOMINADO COMO COMPARTIMENTO C DE SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL.....	- 98 -
FIGURA 47. PIEZA PARA EVITAR SALPICADURAS DEL COMPARTIMENTO C DEL SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 99 -
FIGURA 48. AGITADOR MAGNÉTICO DEL MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO ELABORADO.....	- 100 -
FIGURA 49. MONTURA IMPRESA DE LA BOMBA PERISTÁLTICA ELABORADA POR EL MODELO DE FDM	- 101 -
FIGURA 50. PRENSAS ELABORADAS PARA SOSTENER LAS MANGUERAS EN LOS COMPARTIMENTOS DEL SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL, EVITANDO SALPICADURAS O DERRAMES	- 102 -
FIGURA 51. VISTAS SUPERIORES DEL FANTOMA DE GLUTEOS ELABORADO PARA EL SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 104 -
FIGURA 52. INYECCIÓN DE LA SOLUCIÓN DE ABT EN EL SITIO DE APLICACIÓN EN EL FANTOMA DE GLÚTEOS Y VISUALIZACIÓN INTERNA DEL FANTOMA.....	- 105 -
FIGURA 53. DATOS DE LAS ABSORBANCIAS DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE AZUL DE BROMOTIMOL EN EL ULTRAVIOLETA VISIBLE AGILENT CARY-60.....	- 107 -
FIGURA 54. COMPARTIMENTOS EXTRAVASALES PROBADOS EN EL EXPERIMENTO PARA DETERMINAR LA CONSTANTE DE ABSORCIÓN.....	- 113 -
FIGURA 55. CONFIGURACIÓN DEL COMPARTIMENTO EXTRAVASAL REALIZADO CON UN FRASCO ESTÁNDAR DE MUESTRAS DE HECES DE 60 mL DE CAPACIDAD	- 119 -
FIGURA 56. CÓDIGO QR PARA EL ESCANEADO DE LA ENCUESTA EN LÍNEA.....	- 141 -
FIGURA 57. ENCABEZADO DE LA ENCUESTA EN LÍNEA REALIZADA EN LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM Y PREGUNTA #1 DE LA ENCUESTA.....	- 143 -
FIGURA 58. PREGUNTA #2 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS USUARIOS	- 144 -
FIGURA 59. ENCABEZADO DE LA SEGUNDA PÁGINA DE LA ENCUESTA EN LÍNEA REALIZADA EN LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM Y PREGUNTA #3 DE LA ENCUESTA	- 145 -
FIGURA 60. PREGUNTA #4 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS USUARIOS	- 147 -
FIGURA 61. PREGUNTA #5 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS USUARIOS	- 148 -
FIGURA 62. PREGUNTA #6 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS USUARIOS	- 149 -
FIGURA 63. PREGUNTA #7 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS USUARIOS	- 150 -

FIGURA 64. PREGUNTA #8 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA WWW.ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS USUARIOS	- 152 -
FIGURA 65. ENCABEZADO DE LA TERCERA PÁGINA DE LA ENCUESTA EN LÍNEA REALIZADA EN LA PÁGINA ENCUESTA.COM: SECCIÓN VARIABLES DEL EXPERIMENTO.....	- 154 -
FIGURA 66. PREGUNTA #9 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS A CONTROLAR POR LOS USUARIOS.....	- 155 -
FIGURA 67. PREGUNTA #10 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA DISMINUCIÓN DEL FLUJO DE ELIMINACIÓN	- 156 -
FIGURA 68. PREGUNTA #11 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN LA VARIACIÓN DE LA VARIACIÓN DEL FLUJO EN EL FANTOMA	- 158 -
FIGURA 69. PREGUNTA #12 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DEL CAMBIO EN EL VOLUMEN DEL “MUSCULO” EN EL FANTOMA.....	- 159 -
FIGURA 70. ENCABEZADO DE LA CUARTA PÁGINA DE LA ENCUESTA EN LÍNEA REALIZADA EN LA PÁGINA ENCUESTA.COM, SECCIÓN EXPERIENCIA DEL USUARIO.....	- 160 -
FIGURA 71. PREGUNTA #13 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 161 -
FIGURA 72. PREGUNTA #14 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 161 -
FIGURA 73. PREGUNTA #15 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 161 -
FIGURA 74. PREGUNTA #16 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 162 -
FIGURA 75. PREGUNTA #17 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 162 -
FIGURA 76. PREGUNTA #18 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 162 -
FIGURA 77. PREGUNTA #19 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA LA EVALUACIÓN DE LA OPINIÓN DE LOS USUARIOS ACERCA DEL APARATO.....	- 163 -
FIGURA 78. PREGUNTA #20 DE LA ENCUESTA REALIZADA EN LÍNEA MEDIANTE LA PÁGINA ENCUESTA.COM PARA CONOCER LA OPINIÓN PERSONAL FINAL POR PARTE DE LOS USUARIOS	- 166 -
FIGURA 79. DATOS RECOPIADOS DE LA PRIMERA RÉPLICA DEL ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 EN LA MEDICIÓN DE LOS DATOS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD.....	186
FIGURA 80. DATOS RECOPIADOS DE LA SEGUNDA RÉPLICA DEL ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 EN LA MEDICIÓN DE LOS DATOS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD.....	187

FIGURA 81. DATOS RECOPIADOS DE LA TERCERA RÉPLICA DEL ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 EN LA MEDICIÓN DE LOS DATOS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD.....	188
FIGURA 82. DATOS RECOPIADOS DE LA PRIMERA CINÉTICA DE ROBUSTEZ DEL ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 EN LA MEDICIÓN DE LOS DATOS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD.....	189
FIGURA 83. DATOS RECOPIADOS DE LA SEGUNDA CINÉTICA DE ROBUSTEZ DEL ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 EN LA MEDICIÓN DE LOS DATOS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD.....	190
FIGURA 84. DATOS RECOPIADOS DE LA TERCERA CINÉTICA DE ROBUSTEZ DEL ULTRAVIOLETA VISIBLE CARY 60 EN LA MEDICIÓN DE LOS DATOS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA DETERMINAR LA REPETIBILIDAD.....	191

VII. LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICA 1. CURVAS DE CALIBRACIÓN DE LOS PATRONES DE ABT PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LINEALIDAD	- 109 -
GRÁFICA 2. CURVAS DE LOS DATOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE COMPARTIMENTO EXTRAVASAL PARA EL COMPARTIMENTO DEL GOTEADOR DE BOLSA DE INFUSIÓN.	- 114 -
GRÁFICA 3. CURVAS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL PARA EL COMPARTIMENTO EXTRAVASAL DE 100 mL CON ENTRADA ARRIBA Y SALIDA ABAJO.	- 116 -
GRÁFICA 4. CURVAS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL PARA EL COMPARTIMENTO EXTRAVASAL DE 100 mL CON ENTRADA ARRIBA Y SALIDA DEBAJO DE MEDIO LADO.....	- 117 -
GRÁFICA 5. CURVAS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL PARA EL COMPARTIMENTO EXTRAVASAL DE 100 mL CON ENTRADA Y SALIDA ARRIBA.....	- 118 -
GRÁFICA 6. CURVAS DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL PARA EL COMPARTIMENTO EXTRAVASAL DE 60 mL CON ENTRADA Y SALIDA ARRIBA.....	- 124 -
GRÁFICA 7. CURVAS DE LAS CINÉTICAS EXTRAVASALES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA CONTRA TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DEL SISTEMA DE COMPARTIMENTO ABIERTO PARA LAS PRUEBAS DE REPETIBILIDAD CON LOS VALORES OPTIMIZADOS.	- 129 -
GRÁFICA 8. LINEALIZACIÓN DE LAS CINÉTICAS EXTRAVASALES DE CPEXT/CPRESIDUALES CONTRA TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DEL SISTEMA DE COMPARTIMENTO ABIERTO PARA LAS PRUEBAS DE REPETIBILIDAD CON LOS VALORES OPTIMIZADOS.	- 130 -
GRÁFICA 9. CURVAS DE LAS CINÉTICAS EXTRAVASALES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA CONTRA TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DEL SISTEMA DE COMPARTIMENTO ABIERTO PARA LAS PRUEBAS DE ROBUSTEZ CON LOS VALORES OPTIMIZADOS.....	- 134 -
GRÁFICA 10. LINEALIZACIÓN DE LAS CINÉTICAS EXTRAVASALES DE CPEXT/CPRESIDUALES CONTRA TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DEL SISTEMA DE COMPARTIMENTO ABIERTO PARA LAS PRUEBAS DE ROBUSTEZ CON LOS VALORES OPTIMIZADOS.....	- 135 -
GRÁFICA 11. TIEMPOS DE DURACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DEL CURSO DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA PARA COMPLETAR LA EVALUACIÓN OBSERVACIONAL NO PARTICIPATIVA.....	- 141 -
GRÁFICA 12. ESTADÍSTICA DEL PORCENTAJE DE ESTUDIANTES QUE REALIZARON LA ENCUESTA EN LÍNEA MEDIANTE EL DISPOSITIVO MÓVIL.....	- 143 -
GRÁFICA 13. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO DE LOS ESTUDIANTES ENCUESTADOS DEL CURSO DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA DURANTE EL SEGUNDO CUATRIMESTRE DEL 2023	- 144 -
GRÁFICA 14. RESPUESTA A LA PREGUNTA #2 DE LA ENCUESTA SOBRE LA ELABORACIÓN DE LA PRÁCTICA DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL	- 145 -
GRÁFICA 15. RESULTADOS DE LA PREGUNTA #3, EN DONDE SE CONSULTÓ SOBRE EL COMPARTIMENTO CENTRAL DENOMINADO COMO “A” EN LA ENCUESTA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA.....	- 146 -

GRÁFICA 16. RESULTADOS DE LA PREGUNTA #4, EN DONDE SE CONSULTÓ SOBRE EL COMPARTIMENTO DE ELIMINACIÓN DENOMINADO COMO “C” EN LA ENCUESTA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA.....	- 147 -
GRÁFICA 17. RESULTADOS DE LA PREGUNTA #5, EN DONDE SE CONSULTÓ SOBRE EL COMPARTIMENTO DE ABASTECIMIENTO DENOMINADO COMO “B” EN LA ENCUESTA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA.....	- 148 -
GRÁFICA 18. RESULTADOS DE LA PREGUNTA #6, EN DONDE SE CONSULTÓ SOBRE LA BOMBA PERISTÁLTICA EN LA ENCUESTA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA.....	- 150 -
GRÁFICA 19. RESULTADOS DE LA PREGUNTA #7, EN DONDE SE CONSULTÓ SOBRE LOS CANALES DE ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDO AL FANTOMA DE GLÚTEOS EN LA ENCUESTA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA.....	- 151 -
GRÁFICA 20. RESULTADOS DE LA PREGUNTA #8, EN DONDE SE CONSULTÓ SOBRE LOS CANALES DE ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDO AL COMPARTIMENTO CENTRAL EN LA ENCUESTA REALIZADA A LOS ESTUDIANTES DE FARMACOCINÉTICA DE LA UIA.....	- 153 -
GRÁFICA 21. RESULTADOS DE LA RESPUESTA 9 SOBRE LAS VARIABLES A CONTROLAR DEL EXPERIMENTO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL	- 155 -
GRÁFICA 22. RESULTADOS DE LA PREGUNTA 10 DE LA ENCUESTA PARA OBSERVAR LOS EFECTOS DE LA VARIACIÓN DEL FLUJO DE ELIMINACIÓN	- 157 -
GRÁFICA 23. RESULTADOS DE LA PREGUNTA 11 PARA LA DETERMINACIÓN DE LA VARIACIÓN DEL FLUJO DE ABSORCIÓN EN LA BOMBA PERISTÁLTICA.....	- 158 -
GRÁFICA 24. RESULTADOS DE LA PREGUNTA 12 DONDE SE CONSULTA POR EL EFECTO DE LA DISMINUCIÓN DEL MÚSCULO EN EL FANTOMA DE GLÚTEOS	- 159 -
GRÁFICA 25. ESTADÍSTICA DE LAS PREGUNTAS 13 A LA 19 DE LA ENCUESTA, SOBRE LA OPINIÓN POR PARTE DE LOS ESTUDIANTES DEL APARATO	- 164 -

VIII. LISTA DE ECUACIONES

ECUACIÓN 1. ECUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE REACCIÓN DE UN SISTEMA ABIERTO	
MONOCOMPARTIMENTAL DE ORDEN CERO	- 30 -
ECUACIÓN 2. ECUACIÓN DE VELOCIDAD DE UN SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL PARA PRIMER	
ORDEN DE REACCIÓN	- 31 -
ECUACIÓN 3. ECUACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN DE UN SISTEMA	
ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 32 -
ECUACIÓN 4. TIEMPO DE VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN PARA UN SISTEMA ABIERTO	
MONOCOMPARTIMENTAL	- 33 -
ECUACIÓN 5. ECUACIÓN DIFERENCIAL DEL AVANCE DE LA CONCENTRACIÓN EN RELACIÓN AL TIEMPO	
(ECUACIÓN DE VELOCIDAD)	- 34 -
ECUACIÓN 6. ECUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN ORGANIZADA MEDIANTE INTEGRACIONES	
MATEMÁTICAS	- 34 -
ECUACIÓN 7. ECUACIÓN LINEALIZADA DE LA ELIMINACIÓN DE UN SISTEMA ABIERTO DE UN	
COMPARTIMENTO	- 35 -
ECUACIÓN 8. ECUACIÓN DE FORMA EXPONENCIAL PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN EN	
UN SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 35 -
ECUACIÓN 9. ECUACIÓN DEL ACLARAMIENTO PLASMÁTICO PARA UN MODELO ABIERTO DE UN	
COMPARTIMENTO	- 36 -
ECUACIÓN 10. ECUACIÓN DE LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN PARA UNA ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL EN	
UN MODELO ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 39 -
ECUACIÓN 11. TIEMPO DE VIDA MEDIA DE ABSORCIÓN PARA UN SISTEMA ABIERTO	
MONOCOMPARTIMENTAL	- 40 -
ECUACIÓN 12. ECUACIÓN DE EXTRAPOLACIÓN DE LOS DATOS DE ELIMINACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN	
EXTRAVASAL PARA UN SISTEMA ABIERTO MONOCOMPARTIMENTAL	- 41 -
ECUACIÓN 13. ECUACIÓN PARA OBTENER LAS CONCENTRACIONES RESIDUALES DE LA ADMINISTRACIÓN	
EXTRAVASAL EN UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO	- 42 -
ECUACIÓN 14. ECUACIÓN DE VELOCIDAD PARA LA ZONA DE ABSORCIÓN DE LOS DATOS DE UN SISTEMA	
ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO	- 44 -
ECUACIÓN 15. ECUACIÓN DE LA LINEALIZACIÓN DE LOS DATOS DE ABSORBANCIA PARA OBTENER LOS	
VALORES DE A^0 Y K_A	- 44 -
ECUACIÓN 16. ECUACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN PARA UN SISTEMA	
ABIERTO DE UN SOLO COMPARTIMENTO	- 45 -
ECUACIÓN 17. ECUACIÓN DEL TIEMPO DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MÁXIMA EN LA ADMINISTRACIÓN	
EXTRAVASAL EN UN SISTEMA ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO	- 46 -

ECUACIÓN 18. ECUACIÓN DE BATEMAN PARA DETERMINAR LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL SISTEMA A LOS TIEMPOS DETERMINADOS.....	- 47 -
ECUACIÓN 19. ECUACIÓN PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MÁXIMA UTILIZANDO COMO BASE LA ECUACIÓN DE BATEMAN EN UNA ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL.....	- 48 -
ECUACIÓN 20. ECUACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DEL PERIODO DE LATENCIA	- 48 -
ECUACIÓN 21. ECUACIÓN DE LA LINEALIZACIÓN PROMEDIO DE LOS DATOS OBTENIDO DE LAS TRES RÉPLICAS DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN REALIZADA	- 109 -

IX. LISTA DE ABREVIATURAS

ABT: Azul de Bromotimol

ADME: Absorción / Distribución / Metabolismo / Eliminación

ARE: Método de Acumulación de Velocidades de Excreción

C_c: Compartimento Central

Cl_p: Aclaramiento plasmático medido en mL/min

C_p: Concentración plasmática medido en mL/min

C_{pEE}: Concentración plasmática en Estado Estacionario medida en mg/L

C_{pmáx}: Concentración plasmática máxima que alcanza el sistema medida en mg/L

K_{el}: Constante de eliminación medido en min⁻¹

K_a: Constante de absorción medido en min⁻¹

FDM: Fusión Deposition Modeling (Modelado por deposición de fusión)

t_{1/2el}: Tiempo de vida media de eliminación medido en minutos

t_{1/2 abs}: Tiempo de vida media de absorción medido en minutos

t_{máx}: Tiempo de concentración plasmática máxima expresado en min

t_o: Periodo de latencia medido en minutos

V_D: Volumen de distribución medido en litros

V_{DEE}: Volumen de distribución en Estado Estacionario medido en litros

VEU: Método de Velocidad de Excreción Urinaria

CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN

1.1.Introducción

El creciente auge en el avance de la tecnología ha tenido y tiene un gran impacto en la modulación tanto del estilo de vida del ser humano como en su forma de aprendizaje en todos los campos, ya que, con cada nuevo descubrimiento tecnológico, se desarrolla una nueva forma de obtener, manejar datos y evaluar información dependiendo de la tecnología que se esté desarrollando¹.

En la presente investigación se pretende diseñar y desarrollar un dispositivo que sea capaz de simular una administración extravasal vía parenteral, que se ajuste a un modelo monocompartimental. Se pretende también, que el dispositivo permita visualizar la medición de parámetros farmacocinéticos de interés, siendo capaz de ser el aparato una herramienta novedosa y de alta utilidad en términos de una estrategia de aprendizaje en los cursos de la Universidad Internacional de las Américas en los que se pueda incorporar.

El desarrollo de una herramienta que simule la región del cuerpo humano será mediante un dispositivo que integre el aparato de administración extravasal y el componente de visualización anatómica. El componente anatómico se diseñará a partir de nueva tecnología que cuenta con un diseño modelado mediante posicionamiento en tres dimensiones, este componente se obtendrá por métodos de extrusión y se realizará en una impresora de filamento de PLA. La intencionalidad de este dispositivo es que permita simular la administración parenteral extravasal de aquellos fármacos cuyo comportamiento se ajuste a un diseño de un modelo monocompartimental².

De la misma manera, una vez que se genere el dispositivo se buscará optimizar las condiciones o funciones de operación de modo que reproduzca las características farmacocinéticas de la administración extravasal vía parenteral mencionadas. Lo anterior para ser adaptado a un sistema de un solo compartimento, el cual es el modelo de abordaje matemático más sencillo para poder desarrollar una estrategia de aprendizaje sencilla, sin

dejar de lado que con futuras modificaciones el aparato sea capaz de utilizarse en modelos de más de un solo compartimento³.

Una vez optimizadas las condiciones del dispositivo se pretende analizar la facilidad de uso, por medio de la evaluación del manejo que realicen los estudiantes Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas. De esta evaluación se pretende extraer las necesidades asociadas al uso del equipo por parte de los estudiantes, para ser empleado como estrategia de aprendizaje en el análisis de la administración extravasal de fármacos a nivel experimental. Una vez identificadas las necesidades se creará un instructivo de uso del dispositivo completo para su empleo en los cursos prácticos de la Universidad Internacional de las Américas en los que se pueda incorporar.

Para el desarrollo total del dispositivo se utilizarán recursos externos a la disciplina de la farmacia, como lo son herramientas de diseño, electrónica y mecánica. Esto planteó un reto importante a la hora de desarrollo del producto puesto que al ser un equipo totalmente novedoso, en donde no se encuentra información de la elaboración u optimización de parámetros a nivel local o mundial, de la misma forma que no se encuentran disponibles “equipos” que sean capaces de medir el proceso farmacocinético de administración completo.

Con el desarrollo del dispositivo protagonista de este proyecto, se pretende que el estudiantado tenga una mejor visualización y por lo tanto, una mejor comprensión del proceso fisiológico que ocurre cuando se realiza una administración extravasal, la cual, es altamente utilizada tanto a nivel investigativo como en la práctica al aplicarlo en varias ramas de la farmacia entre ellas farmacia comunitaria y hospitalaria. Favoreciendo por lo tanto, una mejoría en el proceso de la comprensión de las variables farmacocinéticas involucradas el proceso de administración parenteral; así mismo, también brindar un simulador con componente anatómico que refuerce las herramientas que posee la Universidad Internacional de las Américas que tenga la capacidad de mejorar las prácticas o simulaciones ya establecidas.

1.2.Planteamiento del problema

El estudio de las variables farmacocinéticas de algunos principios activos es de vital importancia en el desarrollo de los mismos, se nota que a nivel mundial las técnicas de aprendizaje acerca de estos temas (parámetros farmacocinéticos), se basan en la obtención de datos teóricos recopilados de experimentos a nivel plasmático o excretado de pacientes con algún padecimiento en específico. Por este motivo no existen dispositivos físicos, simuladores completos o equipos mecánicos que faciliten la comprensión del proceso farmacocinético como tal, ya que estos datos usualmente se obtienen por medio de estudios clínicos⁴.

De lo anterior se supone que la implementación de un sistema que permita ejemplificar de una manera más visual el proceso de una administración extravasal sin realizarla a un organismo vivo, y que se ajuste a un modelo de un solo compartimento en el que la droga se administre mediante un bolo o en administración rápida intravenosa, podrá representar mejor el proceso farmacocinético por el cual transcurre el fármaco por el organismo; otorgando la cualidad de que se pueda llegar a reforzar la manera tradicional de aprendizaje, ya que no solamente se expone al estudiante a la resolución de problemas, sino también al mejoramiento de técnicas de diagnóstico y tratamiento de datos⁵.

En Costa Rica en el caso de la educación superior, si bien existen piezas anatómicas para ejemplificar la manera de administrar fármacos o realizar toma de medidas de presión, no existen en sí, dispositivos en los que se pueda realizar la administración en conjunto con la medición y la determinación de parámetros farmacocinéticos de interés. Actualmente el estudio de los parámetros farmacocinéticos asociados a este tipo de administración se realiza de manera virtual, por lo que la comprensión por parte del estudiante puede verse limitada a causa de la ausencia de una visualización de los procesos, generando en muchas ocasiones que estos sean bastante abstractos y deban imaginarse en varias líneas por separado, pudiendo generar una confusión a la hora de condensar el proceso total⁶.

Debido a esto se encuentra en el avance tecnológico (como lo es la impresión en 3 dimensiones), una manera factible, sencilla y relativamente económica de realizar

herramientas que ayuden al investigador o docente a tener un mejor control en el desarrollo del proceso de estudio, De esta manera, el desarrollo mediante modelados computacionales de un dispositivo anatómico que se acople al sistema monocompartimental simulado del organismo, permitirá tener un proceso completo en un solo dispositivo, favoreciendo así una comprensión por parte del estudiante⁷.

En relación con lo expuesto sobre las características asociadas al estudio de la administración de fármacos y la determinación de los parámetros farmacocinéticos de interés se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿El uso de un dispositivo de simulación de administración extravasal desarrollado mediante impresión en 3 dimensiones, puede emplearse como herramienta de una estrategia activa de aprendizaje en la UIA, específicamente en los estudiantes del curso de Farmacocinética del segundo cuatrimestre del 2023?

1.3.Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Desarrollar un dispositivo que integre un componente anatómico que sea capaz de simular la administración extravasal de fármacos vía parenteral y que pueda emplearse como herramienta de una estrategia activa de aprendizaje, así como en procesos investigativos en el área de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.

1.3.2. Objetivos específicos

1.3.2.1. Elaborar un dispositivo con componente anatómico diseñado mediante el modelado en 3 dimensiones que permita simular la administración parenteral extravasal de fármacos que se ajustan a un modelo mono compartimental.

1.3.2.2. Optimizar las condiciones de uso del equipo elaborado de modo que reproduzca las características farmacocinéticas de la administración extravasal vía parenteral

de fármacos que se ajustan a un modelo de un solo compartimento.

1.3.2.3. Evaluar la comprensión referente al uso del dispositivo con componente anatómico para ser empleado como herramienta de una estrategia activa de aprendizaje en el análisis de la administración extravasal de fármacos a nivel experimental en el curso de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.

1.3.2.4. Favorecer el uso del dispositivo con componente anatómico por medio del diseño de un instructivo de uso derivado de las necesidades identificadas en la evaluación de la comprensión del uso del dispositivo por parte de los estudiantes de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

1.4. Justificación

La falta de recursos tanto económicos como tecnológicos y de herramientas en los países en vías de desarrollo ha impulsado al surgimiento de nuevas tecnologías para el aprendizaje, así mismo no solo la falta de recursos genera en países en desarrollo un desabastecimiento de estas herramientas de uso práctico; ya que en muchos casos no es una problemática local, sino que, a nivel mundial tampoco se encuentran disponibles o no se han desarrollado del todo, por lo que nuevos sistemas se han desarrollado como programas de modelización o simuladores⁸.

Dicho lo anterior se denota que el desarrollo de las tecnologías implica un avance del estilo de vida y de la forma de comprender estas, por lo que las técnicas de enseñanza están en constante cambio correlacionadas a la tecnología, y así cada vez se busca innovar realizando herramientas que suplan las necesidades que se presentan y se adaptan al avance tecnológico, como lo es el uso de las herramientas TIC en la educación. Dichas herramientas son cada vez más comunes en la enseñanza por su potencial en el desarrollo de la innovación educativa con la capacidad de convertirse en instrumentos cognitivos para el aprendizaje,

como ejemplo se lo cual se han desarrollado fantomas o sistemas en los cuales se pueda simular partes o procesos del cuerpo humano para mejorar la enseñanza⁹.

La importancia de dicha investigación se basa en verificar si un sistema simulado con piezas anatómicas pueda convertirse en una herramienta de enseñanza y se pueda tener una mejor comprensión de la herramienta y los procesos tanto fisiológicos como farmacocinéticos de los medicamentos, dicho dispositivo no se ha desarrollado en Costa Rica o en exteriores, este podrá acoplarse a un sistema de un solo compartimento, en donde este modelo matemático representará el comportamiento de drogas en el cuerpo que describa la farmacología o las características fisiológicas cinéticas, dejando en una mejor comprensión los efectos dinámicos del modelo¹⁰.

Por lo que se plantea que mediante esta nueva estrategia de aprendizaje se tenga una mejor implicación en la resolución de problemas prácticos que abarquen parámetros farmacocinéticos, ya que se ejemplifica de mejor manera el proceso, esto reforzaría por lo tanto una mejoría en el aprendizaje y de paso ayudará a crear un nuevo sistema de enseñanza y recolección de datos para analizar los comportamientos de cierta administración en la Universidad Internacional de las Américas, pudiendo encontrar formas más reales de la experimentación de procesos farmacocinéticos y tener un mejor estudio y visualización de comportamientos de fármacos en el organismo.

1.5. Antecedentes

En esta sección se incluye una revisión exhaustiva de anteriores investigaciones precedentes que tengan una relevancia con el tema en cuestión, en la cual se enfoca en determinar y observar las limitaciones que tuvieron los investigadores con respecto al tema, de esta forma poder aclarar y detallar los objetivos de la presente investigación.

1.5.1. Antecedentes Históricos

Según Issenberg et al¹¹; en su estudio teórico titulado “Simulation and new learning technologies” describen que el uso de nuevas herramientas de simulación pueden llegar a

tener mejor apoyo en la pedagogía, adoptando metodologías como el aprendizaje basado en la resolución de problemas y el mejoramiento de las habilidades clínicas básicas y manuales en la práctica médica. En un recopilado de información describen las formas en que los tipos de simuladores son capaces de implementar una educación más real sin involucrar al paciente en el proceso. Denotan que los simuladores actuales son capaces de presentar de forma rutinaria en la educación médica una serie de complejidades y situaciones de pacientes reales, teniendo ventaja en la enseñanza práctica sin tener imposición alguna en paciente real, especialmente temas relacionados a salud sexual. Concluyen que el avance tecnológico apresurado ayuda a tener un impacto positivo en la adquisición y retención de habilidades clínicas, habilidades necesarias para realizar procedimientos invasivos o cirugías, pero se observa y detalla en cada una de las investigaciones que se realizaron que el simulador no responde a ninguna acción, por lo que no se obtiene retroalimentación por interacción.

En el estudio de Singh M, Kumar A¹²; en el artículo denominado como “Development of tissue-equivalent phantoms for biomedical ultrasonic applications”, realizan un estudio experimental donde mencionan que la construcción de fantomas cuya función es simular los tejidos del cuerpo humano ha logrado tener un avance tecnológico importante en el uso de aparatos ya desarrollados como el escáner ultrasónico. En su estudio logran realizar simulaciones de tejidos que contienen alúmina, glicerina con cloruro de benzalconio y agua que pueden tener aplicación como sistemas simulados de partes anatómicas del cuerpo humano. Tienen como resultado que se pueden realizar fantomas que varían sus propiedades dependiendo de la concentración de alúmina, pero mantienen sus propiedades ultrasónicas similares a los tejidos humanos, lo cual ayuda a desarrollar dichos tejidos y probarlos en instrumentos de imágenes médicas como escáneres de ultrasonido, imágenes obtenidas por MR (Resonancia Magnética) y topografía computarizada.

Hernández et al¹³, en su estudio de observación denominado “Entrenamiento de equipos interdisciplinarios en urgencias obstétricas mediante simulación clínica” detallan el beneficio del uso de simuladores para la docencia de ciencias de la salud y su disminución en problemas asociados a las urgencias obstétricas. El estudio consistió en un equipo de trabajo de 7 profesionales y 2 especialistas en ginecología obstétrica, en donde estos diseñaron los

estudios y escenarios a aplicar en los simuladores, en donde se obtuvo un programa de entrenamiento dirigido a profesionales sanitarios que participan en urgencias obstétricas graves entre otros. Este estudio mostró que el uso de estas herramientas permite la práctica deliberada de problemas clínicos relevantes y permite un análisis estructural del aprendizaje, así como propiciar un mayor trabajo en equipo y el facilitar el aprendizaje basado en experiencias y reflexiones personales, se observó también un aumento en la retención de las lecciones aprendidas en comparación con los métodos tradicionales de docencia.

1.5.2. Antecedentes Internacionales

Según el artículo de revisión de Urra E, Sandoval S, Irribarren F.¹⁴. denominado como “El desafío y futuro de la simulación como estrategia de enseñanza en la enfermería”, se realiza una investigación acerca de los tipos de simuladores existentes y el posible uso de estos en el desarrollo de la práctica de la enfermería. La revisión bibliográfica de los simuladores se llevó a cabo por medio de experiencias previas con este tipo de sistemas y los tipos de simuladores existentes. Entre las principales conclusiones del estudio realizado se destaca la similitud del ambiente clínico al utilizar simuladores y sistemas anatómicos de muestra, estos permiten demostrar en el estudiante mejor los procedimientos, la toma de decisiones y el pensamiento crítico con respecto a la actividad planteada, por medio de interacciones más realistas.

Según Kröger E, Dekiff M, Dirksen D¹⁵; en su estudio experimental “3D printed simulation models based on real patient situations for hands-on practice” evaluaron el uso de simuladores impresos mediante tres dimensiones que presentaban situaciones de pacientes reales como nueva herramienta de introducción del método de enseñanza interdisciplinario actual en cursos clínicos y prácticos de odontología. El estudio se realizó por medio de un taller de 3 horas donde se seleccionaron 22 estudiantes de cuarto año universitario, toda la población luego del taller se le aplicaron pruebas de conocimiento y sobre el uso del modelo de simulación y ejecución, evaluadas por medio de encuestas con escala visual analógica y texto libre. La prueba mostró que los estudiantes tuvieron una respuesta positiva al uso de las

piezas anatómicas producidas por medio de impresión en 3 dimensiones en donde se encontró en esta metodología una forma más realista para preparar al estudiante a la práctica clínica en la futura profesión.

Centella T y Hornero F¹⁶. en su artículo de revisión denominado “Entrenamiento basado en la simulación: un cambio necesario en la formación de nuestra especialidad”, mencionan que el uso de la simulación es un requisito imprescindible en el siglo XXI, el estudio se realizó por medio de recopilación bibliográfica acerca de experiencias al utilizar los simuladores, en el artículo se detalla que el uso de este tipo de enseñanza implica que se realice un aprendizaje coherente, que se basa en resultados que sean justificados en el desarrollo del autoaprendizaje y superación personal del estudiante, lo cual permite que se tenga una evaluación más realista y fidedigna de las situaciones reales que se puedan presentar en la práctica profesional.

1.5.3. Antecedentes Nacionales

Según el trabajo realizado por Arce C, Calderón A, Mejías R⁶; en el artículo denominado “Control de calidad de imagen y dosimetría, para mamografía digital, utilizando el fantoma Normi Mam Digital”, en donde en su investigación exploratoria e investigativa mencionan los factores de funcionamiento del fantoma Normi Mam y su posterior control de calidad con respecto al uso del mismo en el servicio Radiológico del Hospital San Juan de Dios, esto debido que para este año en Costa Rica no se cuenta con una recomendación de uso de los fantomas. El enfoque metodológico del estudio se realizó tomando varias imágenes con el detector de mamografía del Hospital San Juan de Dios con los fantomas buscando microcalcificaciones, masas y fibras, así como la dosimetría de los mismos. Se obtuvo que las imágenes obtenidas fueron satisfactorias, y que los resultados de las determinaciones realizadas fueron superiores a las tolerancias establecidas internacionalmente, pudiendo validar al fantoma como un instrumento para poder realizar los controles de calidad de los equipos de mamografía digital en Costa Rica.

CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO

Los contenidos que se presentan a continuación, constituyen el sustento teórico de la presente investigación. Primeramente, se dará un breve repaso de los conceptos farmacocinéticos y la importancia de la determinación de los mismos a nivel educativo, luego se detallará el proceso de modelado e impresión en 3 dimensiones, los cuales serán una herramienta importante para realizar simuladores que refuercen las estrategias de aprendizaje actuales.

2.1. Farmacocinética

El estudio de las propiedades de los distintos fármacos al pasar por el organismo se denomina como farmacocinética, que según Rosenbaum se define como “el estudio del movimiento de la droga dentro y fuera del organismo”, este movimiento contempla por lo tanto todo el proceso ADME, donde la droga se absorbe, metaboliza y elimina dependiendo de las características propias del principio activo y del organismo en el cual se realice el efecto¹⁷.

Así mismo, la farmacocinética es un estudio que se realiza de manera temporal y minuciosa, ya que las concentraciones del fármaco en el organismo (compartimentos a los que accede) van a depender del tiempo y de los posibles metabolitos que se puedan producir durante todo el proceso ADME. Se tendrá por lo tanto que la concentración plasmática (C_p) se definirá como la cantidad del principio activo en el tiempo en el cual se distribuye en un volumen definido, las concentraciones plasmáticas pueden cambiar a través del tiempo dando paso a una cinética específica para cada fármaco hasta el punto donde el principio activo o sus metabolitos sean imperceptibles por la eliminación del fármaco por el organismo¹⁸.

La farmacocinética se puede dividir en la farmacocinética clínica, la cual es un conjunto de actividades que se basan en la farmacocinética y farmacodinamia como tal, cuyo fin es alcanzar un correcto objetivo terapéutico en los pacientes que tengan un requerimiento especial o salgan de la media poblacional por patologías de fondo que puedan tener, el ajuste realizado se basa en las concentraciones plasmáticas del fármaco, depuraciones renales o metabólicas que cruce el paciente y el proceso ADME que sufra el mismo¹⁹.

Como parte del proceso ADME, se puede mencionar que este es el proceso del paso del fármaco por el organismo, en donde abarca desde la toma o aplicación del fármaco hasta su eliminación total del cuerpo, por lo que para las administraciones parenterales no intravenosas se sabe que la absorción no es al 100 %, ya que al estar fuera de circulación, el principio activo necesita pasar a plasma por medio de la absorción a través de las barreras semipermeables del organismo. Dando por lo tanto que la concentración plasmática del principio activo va a depender del tiempo, estando en función de valores como la absorción y es el resultado de la distribución y eliminación del fármaco, que se ve reflejado en los parámetros cinéticos de volumen de distribución (V_D) y aclaramiento plasmático (Cl_p)²⁰.

El término de volumen de distribución es muy importante, ya que nos da una idea de la cantidad del fármaco que podría ser administrado en el organismo para tener una dosis segura; esta dosis estará ligada también a las propiedades físicas y químicas que posea el principio activo. Podemos definir el volumen de distribución como una representación del espacio aparente en la cual el fármaco se distribuye dependiendo de la dosis administrada, el mismo tiene una alta implicación en la vida media del principio activo que se haya administrado en el organismo. Se ha determinado que el volumen de distribución de moléculas pequeñas en comparación con los espacios tisulares del cuerpo humano, son muy similares, por lo que se puede realizar por lo tanto modelos matemáticos que simulen el comportamiento de los fármacos en el organismo²¹.

Así mismo, el volumen de distribución (V_d) da información acerca de la unión del fármaco a los componentes tisulares, ya que con respecto a la unión a proteína plasmática se puede conocer y determinar matemáticamente el paso del fármaco por el organismo hasta su eliminación, por lo cual para la eliminación del fármaco se cuenta con el parámetro de aclaramiento plasmático (Cl_p). Este aclaramiento indica el volumen plasmático del que se elimina completamente un fármaco por unidad de tiempo, por lo tanto indica la eficacia de eliminación de forma irreversible, que puede cursar por medio de eliminaciones hepáticas (metabólicas) o renales (de excreción)²².

Mediante el volumen de distribución se puede observar el grado de extravasación del principio activo que va desde el plasma hasta los tejidos tisulares periféricos y órganos, este proceso está mediado por el traspaso de membranas en los tejidos, utilizando diversos mecanismos, como lo son los mecanismos de difusión. Entre estos mecanismos se pueden mencionar la difusión simple, la difusión por transportadores o uniones a constituyentes de tejidos que faciliten la entrada del fármaco al tejido. El volumen de distribución es ampliamente utilizado como parámetro en el desarrollo de fármacos, así como el volumen de distribución en estado estacionario (V_{DEE})²³.

En otras mediciones el volumen de distribución en estado estacionario es el volumen más utilizado para determinar los parámetros cinéticos en modelos no compartimentales, siendo este el parámetro más valioso para realizar el diseño de nuevos fármacos, por lo cual el estudio de dichas propiedades (parámetros farmacocinéticos) toma un papel importante para el desarrollo e innovación del fármaco. Estas propiedades de la farmacocinética como la farmacodinamia son necesarias en la innovación de nuevos medicamentos; actualmente ha habido un incremento en el estudio o desarrollo de la farmacocinética de ciertas formas farmacéuticas, una de las razones por las cuales este fenómeno se desarrolla es debido a que ha surgido la implementación de estudios *in silico* o también el desarrollo de fantasmas que simulen administraciones vasales y extravasales de fármacos, siendo capaces de generar datos numéricos para poder realizar los tratamientos matemáticos necesarios²⁴.

Debido a que se piensa trabajar con administraciones extravasales, específicamente las parenterales no vasculares, se observa que las primeras etapas del proceso ADME toman mucha importancia en la biodisponibilidad del fármaco, por lo que se definirán los pasos del mismo, comenzando por la Absorción del fármaco. El proceso de absorción estará ligado a la forma farmacéutica que presente el medicamento, ya que administraciones extravasales tendrán una absorción distinta a las administraciones vasales, dicho esto, el proceso de absorción de un fármaco se puede definir como el paso de las moléculas del principio activo a través de las membranas permeables del organismo hasta llegar a circulación sistémica²⁵.

2.2. Proceso ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción)

Los procesos ADME nos permiten explicar el paso del fármaco a través del organismo, las transformaciones que sufre y su eliminación total, por lo que el primer paso es la absorción, esta como se mencionó, va a depender de la forma farmacéutica administrada, ya que en algunas administraciones no se alcanza un 100 % de absorción. En otros casos como son las administraciones intravenosas, si se alcanza un 100 % de absorción y estas se asocian directamente con la biodisponibilidad del fármaco, ya que la administración del medicamento se puede definir como el desplazamiento del principio activo del sitio de aplicación o administración hacia la circulación sistémica, por lo que la biodisponibilidad sería esa fracción de la droga que alcanza la circulación sistémica de manera intacta (por cualquier vía) en relación a la cantidad aplicada de la misma²⁶.

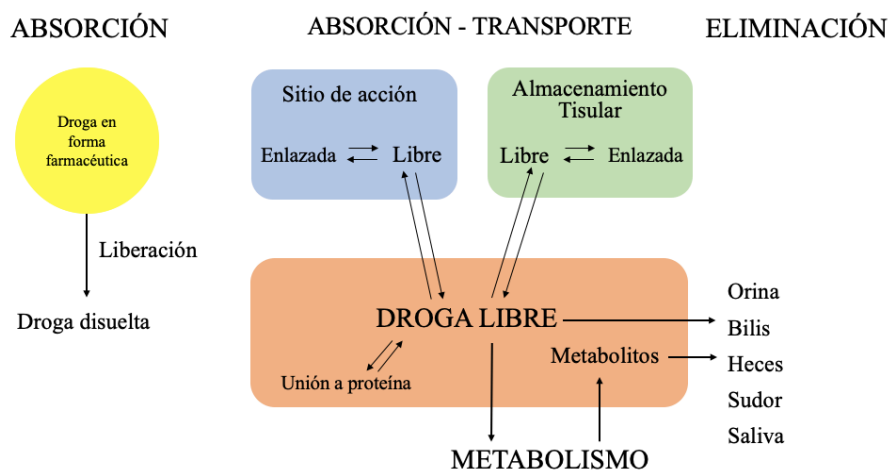
En relación a las administraciones extravasales, se sabe que por parte de la población la de uso más común es la que ingresa al sistema por vía oral, en esta administración el fármaco debe de pasar un sistema de absorción a nivel de las membranas de intestino, en donde el proceso de difusión del fármaco estará restringido por la permeabilidad de este en la pared intestinal. En otras administraciones como son las intramusculares o subcutáneas estarán también atadas a la liposolubilidad del fármaco y su absorción, por lo que la biodisponibilidad de estas será menor, además de aumentar el tiempo en que la concentración plasmática llegará a su punto máximo y logrará el efecto terapéutico²⁵.

El proceso de absorción está ligado a la forma farmacéutica en la cual se administra el medicamento, ya que de esta dependerá el tiempo de absorción y la cantidad absorbida. Por ejemplo, una administración de un fármaco intravenoso se tendrá una absorción única al 100% e instantánea, pero en el caso de formas farmacéuticas sólidas como tabletas, cápsulas, láminas, entre otras, se debe de dar un proceso previo de liberación antes de realizar la absorción del principio activo, esa liberación puede cursar por factores que afectan la liberación del fármaco, por lo tanto la cantidad liberada y por consiguiente la absorción del principio activo en comparación con otra forma farmacéutica²⁷.

El proceso de distribución del principio activo en el organismo ocurre cuando el fármaco ha pasado a circulación sistémica y describe la transferencia reversible del medicamento a través de las distintas membranas del cuerpo, así como se observa en la figura 1. En esta se observa que la distribución de un fármaco está determinada por el volumen de distribución a la cual pueda acceder el principio activo y a otros factores importantes como los son la unión a tejidos, la perfusión tisular, unión a proteínas y la propia solubilidad del principio activo, lo cual lleva a establecer las zonas del organismo a las cuales este principio activo puede acceder²⁸.

Por lo que, en este proceso de distribución al pasar el fármaco a la circulación sistémica, se involucran las moléculas características del plasma como lo son las proteínas, por lo que el fármaco al tener interacción con estas podrá ser transportado y distribuido con mayor facilidad. Estas interacciones con proteínas ocasionan que cuando haya una disminución en la unión del fármaco con la proteína se reflejará en una mayor concentración del principio activo libre, favoreciendo una mayor distribución a los tejidos periféricos, en algunos casos modificando factores de duración de la vida media o toxicidad²⁶.

Figura 1. Proceso ADME en la ruta del fármaco a través del cuerpo humano



Fuente: Tomado de la referencia²⁶.

El paso de la droga por el organismo atraviesa etapas de transformación que involucran modificaciones químicas por lo que esta parte del proceso se denomina el metabolismo, estas

transformaciones están mediadas por reacciones enzimáticas que se producen a nivel hepático, en el cual ocurren grandes cantidades de actividades enzimáticas muy variadas, ya que la mayoría de los fármacos pasan por esta vía. Estas enzimas hepáticas causan que el medicamento tenga una variación en el aclaramiento plasmático que puedan tener, ya que como se mencionó con anterioridad es el volumen de plasma que es completamente aclarado del principio activo o droga por completo²⁹.

Para el metabolismo de la droga, la cantidad de fármaco eliminado está ligado al flujo hepático y la tasa de eliminación del fármaco del órgano en que se encuentre, que en dicho caso es el hígado. Teniendo por lo tanto relaciones de extracción del fármaco entre el órgano y el plasma, siendo la proporción del fármaco que se toma de la circulación de la arteria hepática hacia los hepatocitos, por lo que consecuentemente hace disponible el fármaco para las reacciones metabólicas posteriores. Entre estas intervienen factores como la capacidad metabólica intrínseca de las células hepáticas y la fracción del fármaco que se encuentra libre en el plasma, así también como la perfusión hepática que afecta principalmente a fármacos que son más hidrosolubles²⁶.

Las fases de metabolismo del fármaco se pueden dividir en dos, en donde la primera fase I incluye reacciones de reducción, hidrólisis, oxidación, entre otras, todas estas provocan un cambio en la polaridad de la molécula ocasionando que se torne más polar, estas reacciones son llevadas a cabo por enzimas pertenecientes al citocromo, específicamente el P450 también denominado como CYP, existe una gran variedad de sustratos que pertenecen a esta familia de citocromos y que son específicos para cada conjugación. Las reacciones de metabolismo ocurren principalmente en la enzima CYP3A4 donde se dan alrededor del 50 a 100% de las reacciones metabólicas; las reacciones de segunda fase o fase II hacen al fármaco más soluble, por lo que se realizan conjugaciones con ácido glucurónico, sulfatos, entre otras. Estas transformaciones favorecen la solubilidad y promueven una mayor excreción, siendo la enzima uridina 5'-difosfatoglucuronosil-transferasas (UGT) una de las más importantes en este paso metabólico³⁰.

El último paso del fármaco por el organismo es la eliminación, en donde como su nombre lo indica se elimina a nivel renal, por lo que la depuración va a depender de la filtración glomerular del paciente, y el estado del órgano del mismo. La eliminación puede cursar una vía de filtración glomerular o reabsorción tubular, en el caso de los pacientes que sufran una disminución en la tasa de filtración glomerular, se tendrá como efecto una reducción en el aclaramiento de los fármacos eliminados exclusivamente por esta vía, incrementando en plasma la cantidad del fármaco, lo que ocasiona un incremento en el tiempo de vida media de eliminación. Como se observará más adelante, la eliminación de un fármaco del organismo puede ser trazada mediante varias maneras, como lo es la cantidad de fármaco que quede remanente en el organismo, así como con las acumulaciones del fármaco que salen del sistema, donde la velocidad de eliminación del fármaco se relaciona directamente con la concentración plasmática, por lo que se puede hablar de cinéticas de eliminación, ya sea de orden cero, uno u orden mixto³¹.

2.3. Vías de administración de fármacos

Las vías de administración de medicamentos tienen como finalidad dosificar un principio activo con exactitud en el organismo y que su efecto terapéutico pueda tener una mejor precisión dependiendo de la aplicación del mismo, se tienen vías usuales de administración como lo son la vía tópica, vía rectal, vía respiratoria. Entre otras vías se cuenta con la vía enteral que involucra la vía oral y la vía sublingual, estas vías involucran un paso de liberación y absorción a nivel gastrointestinal y/o duodenal y la vía parenteral, que de esta última se puede dividir en vía intravenosa, vía intramuscular, vía subcutánea y vía intradérmica que ingresarán al organismo mediante el paso del fármaco por barreras físicas³².

Debido a que las administraciones enterales y parenterales son las vías de interés para la presente investigación, estas se desarrollarán a continuación, considerando que para las administraciones por vía enteral se tendrán la vía oral, vía sublingual y la vía rectal; y que para la administración parenteral se desarrollarán las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica. Se observa que cada una de las acciones terapéuticas del principio

activo y la velocidad de absorción dependerán de la forma farmacéutica y la vía de administración³³.

2.3.1. Vías Enterales

2.3.1.1. Vía oral

La vía de administración más utilizada por la población es la vía oral, debido a que es la forma farmacéutica menos invasiva y de dosificación más accesible, así como ser la dosificación más segura y fácil aplicación. Esta vía de administración llega al sistema gástrico por medio de la deglución de la forma farmacéutica que puede ser sólida o líquida; aunque tiene bastantes ventajas, también posee la desventaja de que puede cursar con interacciones a nivel gástrico ya sea con otros medicamentos o con alimentos, así como presentar una disminución en la biodisponibilidad en comparación con otras vías de administración de fármacos. Entre las precauciones importantes que se deben de tener con la aplicación de un fármaco vía oral es el régimen de dosificación estricto para algunos principios activos como lo son los antibióticos y debido a que es el paciente quien aplica la dosificación puede ocurrir un incumplimiento de dosis o tener errores al momento de la ingesta del medicamento, lo cual causa que se pierda el efecto terapéutico si no se cumple con el intervalo posológico prescrito por el profesional³⁴.

En la administración vía oral el fármaco se absorbe a través de las membranas lipídicas gástricas, en donde la absorción irá de la mano de factores como la lipofilia del principio activo y del pH del medio donde se absorba el fármaco, por lo que se puede presentar una restricción en la membrana donde se absorbe el principio activo, que es ocasionada por la disminución de receptores para el fármaco o la irritación de las mucosas, lo que ocasiona un cambio en el medio y haga que el principio activo no se absorba de la manera correcta³⁴.

2.3.1.2. Vía rectal

Esta administración es exclusiva para cierto tipo de medicamentos y de condiciones patológicas en las se encuentre el paciente, es muy utilizada en niños que no puedan tener

una deglución adecuada o pacientes con disfagia; la acción de estos medicamentos vía rectal es de efecto local, por lo que actúa sobre la mucosa rectal, la cual es altamente vascularizada y la absorción del principio activo es rápida y efectiva. Se observa que, como el efecto es local en esta aplicación se evita el metabolismo de primer paso que pueden tener algunos medicamentos administrados por vía oral. En estas aplicaciones se tiene la premisa de que no todos los principios activos pueden ser aplicados mediante esta vía, ya que la forma farmacéutica ideal de esta aplicación son los supositorios, los cuales son a base de grasas con bajos puntos de fusión, por lo que si el principio activo no es compatible no podría ser aplicado³⁵.

2.3.1.3. Vía sublingual

La vía sublingual es una rama de las formas de dosificación de la vía oral, en esta vía son muy pocos los fármacos que se dosifican, ya que hay ciertos principios activos que son muy amargos o muy poco dissociables. La ventaja de la aplicación sublingual es debido a que la zona de aplicación es muy vascularizada por lo que la administración se realizará colocando la forma farmacéutica por debajo de la lengua absorbiéndose el principio activo por los capilares que se encuentran presentes, pasando a circulación sistémica rápidamente. Como el fármaco es absorbido directamente a circulación sistémica no presenta problemas por pérdidas de metabolismo de primer paso, por lo que es una administración de fácil aplicación con una biodisponibilidad casi al 100 %³⁶.

2.3.2. Vías Parenterales

2.3.2.1. Vía intravenosa

Entre las vías de aplicación por rompimiento de alguna barrera corporal se encuentra la más utilizada a nivel intra hospitalario para lograr efectos sistémicos con mayor rapidez, la cual es mediante la vía intravenosa. Esta vía se puede aplicar a nivel venoso donde se realice la punción, que puede ser a nivel central o periférico como lo es el caso de las venas del brazo, específicamente las cefálicas o las basilicas. La administración del fármaco se puede

realizar por medio de una aplicación única directa denominada bolo intravenoso, el cual es una aplicación rápida del medicamento, dosificando un volumen máximo de 10 mL del fármaco en un tiempo entre 1 a 5 minutos³⁷.

Entre la administración intravenosa se puede contar con las administraciones por infusión a velocidad constante, la cual es una forma de administrar el fármaco de manera continua y bajo un régimen de goteo establecido que garantiza alcanzar la dosis terapéutica del fármaco por un tiempo prolongado evitando dosificar en periodos cortos. Así mismo se puede reducir la probabilidad de intoxicación ya que la concentración del fármaco se buscará que siempre se mantenga en una concentración constante, denominada concentración del estado estacionario hasta el punto en que se deja de aplicar la infusión. Una de las ventajas de esta administración por infusión es que se puede suspender el tratamiento si se detecta en el paciente un efecto adverso o reacción no deseada, lo cual no se puede lograr (la suspensión del tratamiento) con una administración por vía oral³⁷.

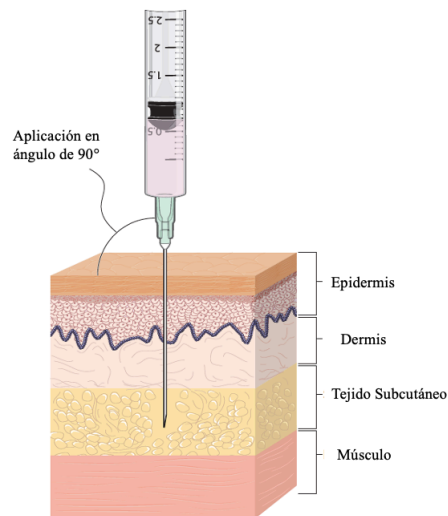
2.3.2.2. Vía Subcutánea

La vía subcutánea es una vía que involucra la administración en una o varias capas de la piel, que ocurre por la penetración de una aguja a través de las capas de la epidermis y la dermis hasta llegar al tejido subcutáneo, tal como se observan en la figura 2. En esta figura se observa que la finalidad de esta vía es administrar un principio activo y que este se libere de una manera lenta y constante en el tejido lipídico en la parte subcutánea, evitando llegar hasta la zona donde se encuentra el músculo. Para este tipo de administraciones se priorizan varios sitios de aplicación en el cuerpo como lo son la parte superior del brazo y la zona umbilical. Para realizar este tipo de administración se utilizan agujas de 5, 6 u 8 mm, aplicándose en una posición de 90° con respecto a la horizontal de la zona a aplicar. Entre los medicamentos por elección en la aplicación subcutánea se encontrarán los fármacos anticoagulantes como las heparinas o antigluceamiantes como la insulina, entre otros, esto debido a las condiciones de absorción y mecanismo de acción de estos³³.

2.3.2.3.Vía Intradérmica

Las administraciones vía intradérmica se aplican en muchos casos para determinaciones de alérgenos mediante pruebas que ocasionan estas reacciones alérgicas en reducida escala en el organismo, entre estas abarcan la determinación de reacciones anafilácticas. Como se nota en la figura 2, la dermis se encuentra en una posición superior a la zona del tejido subcutáneo, por lo que las aplicaciones de los fármacos se realizan en ángulo de 45° con respecto a la horizontal en el sitio de aplicación. En cada aplicación vía intradérmica se debe tomar en consideración la zona y también está se encontrará en función de la edad, el tamaño del músculo donde se aplicará el inyectable, el volumen de inyección y la profundidad de aplicación. Se toma como generalidad que esta zona es de lenta absorción, debido a esta razón es que se puede determinar pruebas de sensibilidad, ya que se ocasiona una disminución en el efecto adverso que pueda provocar el medicamento³⁸.

Figura 2. Aplicación de una administración subcutánea y las capas de la piel



Fuente: tomado de la referencia³³

2.3.2.4.Vía Intramuscular

La vía de administración de fármacos intramuscular es una aplicación menos dolorosa que las anteriores, ya que en esta zona no se encuentra una alta terminación nerviosa, pero

cabe destacar que siempre existe el dolor de atravesar la barrera dérmica. En esta vía se nota que el volumen de fármaco a dispensar puede ser mayor, ya que el tamaño del músculo y la vascularización de la zona hacen que se pueda soportar un mayor volumen y una rápida absorción del fármaco hacia la circulación sistémica. Las zonas de preferencia para la administración intramuscular son la región del vasto lateral en la pierna, la zona del deltoides en el brazo superior, así como la zona glútea, que abarca desde la parte posterior de la cintura pélvica hasta la parte superior de la pierna (muslo posterior)³⁹.

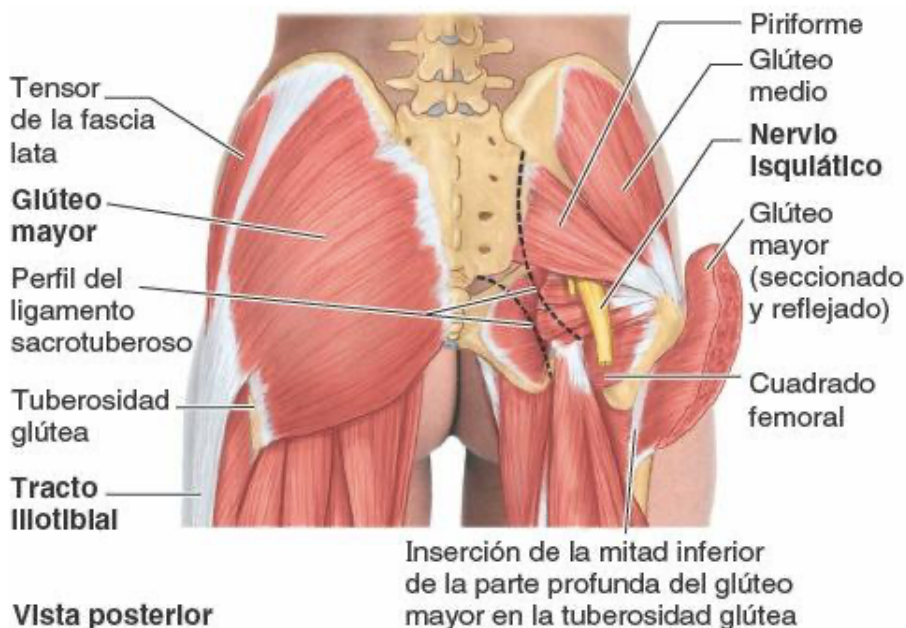
Para este tipo de administración vía intramuscular, de la que se tendrá mayor interés para los objetivos de la presente investigación, se hará énfasis en la aplicación intramuscular procedente de la zona glútea. De ella se nota que se puede dosificar un volumen máximo de 10 mL de fármaco, este volumen de líquido lo soporta el músculo debido a que se dosifican fármacos con polaridad altamente lipofílica u oleosos, así mismo algunos pueden llegar a causar ardor en la zona al momento de la aplicación, razón por la cual se pueden aplicar distintas técnicas de aplicación para el inyectable, como lo es la "técnica Z", la cual es una técnica que evita la salida del fármaco viscoso al mover las capas externas de la piel y encapsular el líquido bajo la dermis⁴⁰.

Así mismo para la aplicación intramuscular la zona específica de inserción de la aguja es el cuadrante superior del glúteo, para reconocer correctamente la zona glútea por aplicar el inyectable se divide imaginariamente el glúteo en cuatro cuadrantes, en la intersección de la línea horizontal desde la espina ilíaca anterosuperior y la línea perpendicular desde la porción media del trocánter mayor (cuadrante superior derecho o izquierdo dependiendo del glúteo en el que se vaya a hacer la administración). Siendo la zona del músculo medio y el músculo mayor en donde se depositará el inyectable. Como se observa en la figura 3; en donde colocando correctamente el inyectable se evita interferir con el nervio ciático, el cual es la rama más grande del plexo sacro. Este nervio es el que posee el mayor grosor de todo el cuerpo y se distribuye por todo el miembro inferior, este atraviesa desde la pelvis (por medio del agujero ciático mayor) hasta los dedos de los pies⁴¹.

2.4. Sistema circulatorio de la zona glútea.

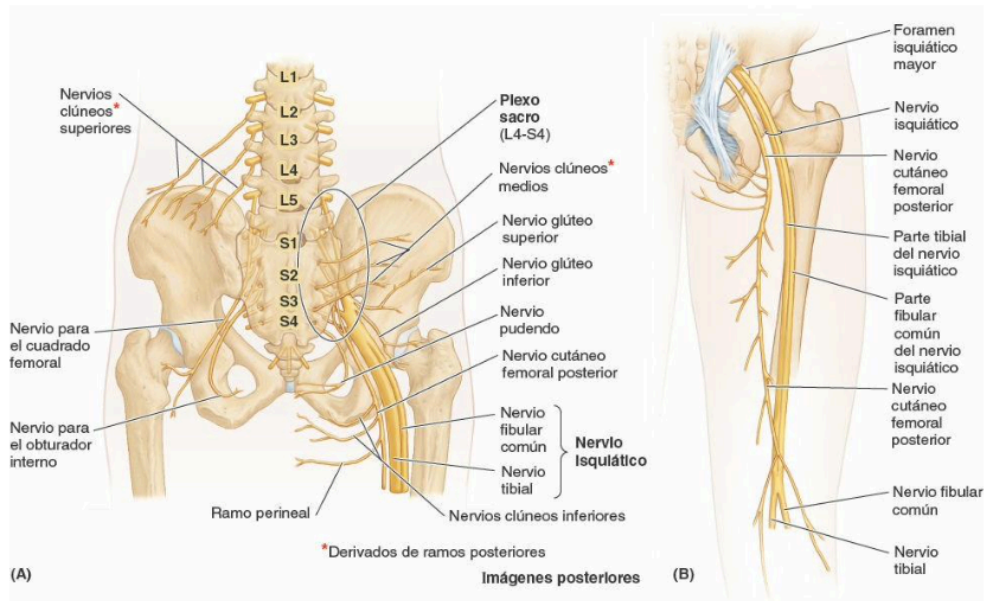
Debido a que la zona glútea es muy vascularizada, se puede aplicar el inyectable de manera intramuscular y se tendrá un adecuado paso del fármaco del músculo hacia la circulación sistémica favoreciendo la dosificación de algunos fármacos como lo son las vacunas, antibióticos, vitaminas, entre otros. Para realizar la aplicación del inyectable en esta zona se debe tener en consideración factores como: la distancia segura de los nervios de la zona, huesos, vasos sanguíneos, entre otros. Con respecto a la parte externa de la piel se debe asegurar que la zona se encuentre libre de lesiones, necrosis, abrasiones, abscesos, entre otros para aplicar el inyectable. Así mismo tener en cuenta la vascularización de la zona glútea ya que se compone por las arterias glúteas superior e inferior, los nervios ciático, el nervio isquiático (que pasa profundo bajo el glúteo mayor), el nervio glúteo inferior que es el que inerva al glúteo mayor, todos estos se observan en la figura 4⁴².

Figura 3. Músculos de la zona glútea del cuerpo humano



Fuente: tomado de la referencia⁴⁰.

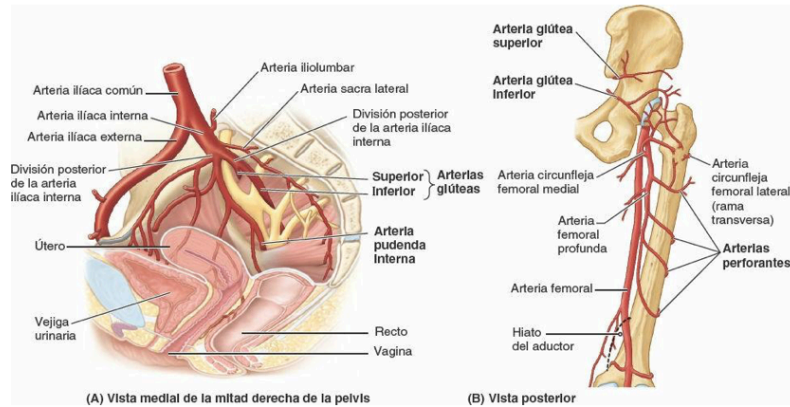
Figura 4. Inervación de la región glútea del cuerpo humano



Fuente: tomado de la referencia⁴⁰.

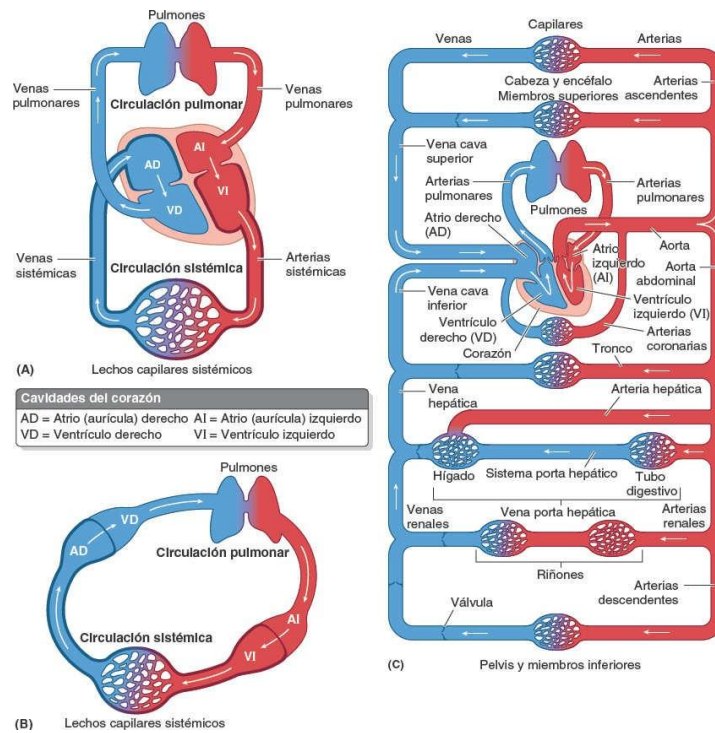
En la figura 5 se puede observar la zona de vascularización de la región glútea, en donde la irrigación de este está dada por las arterias glúteas inferior y superior; en principal medida la arteria glútea interior es la que brinda la irrigación al glúteo mayor, aparte de otras estructuras musculares como lo son los músculos isquiotibiales, y el cuadrado femoral; también se tendrán las arterias iliacas, conjunto a las arterias se encontrarán las venas respectivas que son las que transportarán el fármaco de la zona glútea hacia el sistema portal venoso hepático, luego a la vena hepática y por último a la vena cava inferior que desembocará en el circuito cardiaco y se distribuirá a la circulación sistémica⁴⁰ como se observa en la figura 6.

Figura 5. Vista anatómica de la irrigación de la zona glútea



Fuente: tomado de la referencia⁴⁰.

Figura 6. Sistema circulatorio del cuerpo humano, circulación sistémica y pulmonar



Fuente: tomado de referencia⁴⁰.

2.5. Modelos farmacocinéticos

A modo de dar un concepto de definición para la farmacocinética actual, se utilizan modelos matemáticos y parámetros que se basan en relaciones matemáticas que se ligan a dichos modelos, en donde se pueden clasificar dependiendo del sitio de incursión del fármaco en el cuerpo, los cuales los definidos como compartimentos. Estos compartimentos simulan espacios físicos del cuerpo humano en donde pueden ocurrir procesos fisiológicos por acción del fármaco, y se puede predecir el comportamiento de este con su respectiva concentración en el organismo (concentración plasmática) todo en función del tiempo que transcurre desde su administración⁴³.

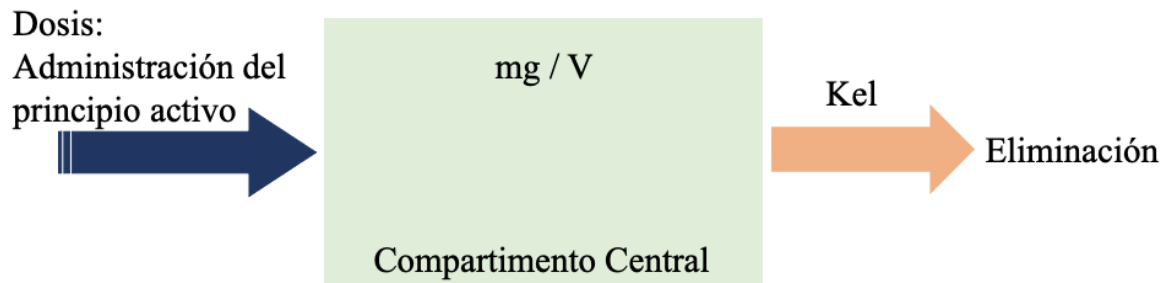
En el caso de los modelos farmacocinéticos que existen se pueden mencionar el modelo abierto de un compartimento y el modelo bi compartimental, este último como su nombre lo indica involucra más de un compartimento; el cual también es llamado modelo mular. En ambos modelos se puede definir un compartimento como un espacio físico o virtual que tiene una función y composición definida, así mismo se establece que el organismo se trata como un compartimento único y homogéneo en donde las condiciones cambian de manera proporcional⁴³.

2.5.1. Modelo abierto de un compartimento

El modelo abierto de un compartimento es un sistema matemático que representa al espacio accedido por el plasma como un compartimento único, sin intercambio o muy poco con otros espacios o tejidos en el organismo, siendo matemáticamente el modelo más sencillo de visualizar con respecto al tratamiento de datos experimentales. Se considera un modelo abierto porque hay un intercambio de energía y materia con el exterior, por lo que al momento de administrar el fármaco, todas las moléculas de este deben de salir del organismo. Este sistema toma parámetros importantes como lo es el volumen de distribución, el cual es el espacio físico accedido por el fármaco, en donde se diluye y alcanza una concentración en un tiempo establecido, y la tasa de aclaramiento renal o hepático que se toma como un indicador de la eliminación o aclaramiento plasmático de la droga por unidad de tiempo⁴⁴.

En un modelo de un compartimento se establece que el intercambio entre el fármaco y la circulación sistémica se alcanza de una manera muy rápida porque la distribución del fármaco en el organismo es instantánea, debido a esto no es posible poder medir el proceso de distribución y solamente se podrá cuantificar la eliminación del fármaco en el compartimento, por lo que se podrá observar la eliminación por medio del aclaramiento plasmático del compartimento como se observa en la figura 7.

Figura 7. Representación esquemática de un modelo abierto de un solo compartimento



Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁴²

El modelo abierto monocompartimental es altamente útil para el análisis de datos farmacocinéticos de concentración plasmática, ya sea en suero o en la parte excretada (urinaria) de la mayoría de los fármacos que se distribuyen rápidamente en el organismo una vez que se administran. Así mismo el modelo abierto de un solo compartimento supone que si hay un cambio ocurrido a nivel plasmático se reflejará como cambio en el intercambio con el fármaco ocurrido a nivel tisular. Como se mencionó, la cuantificación que se puede realizar del fármaco en el organismo es por medio de la eliminación, en donde este modelo sigue una cinética de primer orden u orden uno, lo que significa que la velocidad de eliminación del medicamento es proporcional a la cantidad del mismo en un tiempo determinado. Entre las administraciones de medicamentos que se acoplan a un modelo de un sistema abierto de un compartimento se pueden mencionar: la aplicación intravenosa en bolo, la aplicación por infusión ya sea lenta o rápida, la administración extravasal y la administración por aplicación de dosis múltiples⁴⁵.

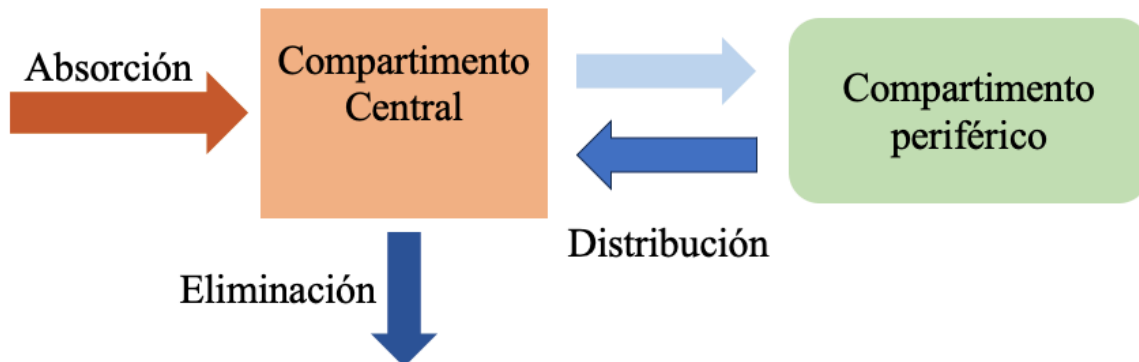
2.5.2. Modelo abierto de dos compartimentos o modelo mamilar

Este modelo farmacocinético partirá del supuesto que tiene mucha similitud con un modelo monocompartimental pero tendrá restricciones adicionales, como es el hecho de la distribución del principio activo, ya que al momento de aplicar una administración extravascular, la distribución del fármaco en el organismo no será inmediata, sino que ocupará un tiempo finito para alcanzar el equilibrio y poder distribuirse, llegando a ser homogéneo con la circulación sistémica en función de un tiempo determinado, el modelo mamilar se puede observar en la figura 8²⁴.

De este modelo bicompartimental se puede observar que la absorción del fármaco en el tejido periférico (compartimento periférico) toma más tiempo que el que le toma al fármaco distribuirse en el compartimento central, por lo cual durará más tiempo en entrar al tejido. Este atraso o desplazamiento en la absorción se debe a que anatómicamente se considera al compartimento central como el sistema circulatorio, y el compartimento periférico son tejidos u órganos que poseen menos irrigación en comparación con el compartimento central. En este modelo la distribución del fármaco en el compartimento central es instantánea, por lo que toma menos tiempo en alcanzar la homogeneidad que en el compartimento periférico como se mencionó anteriormente²⁵.

Del modelo bicompartimental se nota que la transferencia de materia y energía se da en ambos lados en los compartimentos ya que al ser un modelo abierto se tendrá una constante de distribución y una constante de retorno del compartimento periférico al compartimento central, lo cual implica que en un momento temporal luego de la administración se tendrá una equivalencia en ambos compartimentos puesto que el fármaco alcanza un equilibrio distributivo en el compartimento periférico y en este punto se dará solamente el proceso de eliminación del fármaco. Esto se observa en la figura 8, en donde se nota que el aclaramiento en el compartimento periférico no es directo, sino que el fenómeno que ocurre es un retorno del fármaco al compartimento central, mientras que en este último se puede dar absorción del fármaco al compartimento periférico y la eliminación del fármaco por depuración renal²⁵.

Figura 8. Representación esquemática de un modelo de un sistema abierto bi compartimental



Fuente: elaboración propia basada en la referencia²⁵.

2.6. Cinéticas involucradas en la administración de medicamentos.

En cuanto a las transformaciones matemáticas para los tipos de modelos mencionados (monocompartimental y bicompartimental), estas van a depender del orden de reacción de la cinética que se realice. Por lo que se dará énfasis a las cinéticas de orden cero y especialmente a las cinéticas de orden uno para intereses del presente documento.

2.6.1. Cinéticas de orden cero

Las cinéticas de orden cero abarcan aquellos modelos en los cuales la velocidad de la reacción no depende de la concentración plasmática del fármaco, estas velocidades están atadas al tiempo de administración del fármaco en el organismo por lo que se tendrán ecuaciones de velocidad solamente dependientes de las características fisicoquímicas del principio activo o el fármaco como si, esta se puede observar en la ecuación 1

$$\frac{dC}{dt} = -k_s C^0 = -k_s$$

Ecuación 1. Ecuación de la velocidad de reacción de un sistema abierto monocompartimental de orden cero

Donde:

dC : es el diferencial definido de la concentración plasmática

dt : es el diferencial definido del tiempo transcurrido

k_s : es la constante del sistema

C^0 es la concentración del fármaco

2.6.2. Cinéticas de orden uno.

Las cinéticas lineales o de primer orden tienen la particularidad de que la reacción va a depender de la velocidad de concentración del fármaco, en donde dicha relación es directa entre la concentración plasmática del fármaco y la velocidad de los procesos que se lleven en el compartimento. En una cinética de orden uno se tendrá una ecuación dependiente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de la concentración del mismo a través del tiempo en el sistema⁴⁶, como se observa en la ecuación 2.

$$\frac{dC}{dt} = -k_s C_p$$

Ecuación 2. Ecuación de velocidad de un sistema abierto monocompartimental para primer orden de reacción

Donde:

dC : es el diferencial definido de la concentración plasmática

dt : es el diferencial definido del tiempo transcurrido

k_s : es la constante del sistema

C_p : es la concentración del fármaco al tiempo t

2.7. Parámetros farmacocinéticos para una administración extravasal

Debido a que los objetivos de la presente investigación son desarrollar y cuantificar los parámetros farmacocinéticos de una administración parenteral en un sistema abierto de un solo compartimento, específicamente una administración extravasal intramuscular, se desarrollarán los conceptos de esta administración. Primeramente se observarán las

ecuaciones de un sistema de administración instantánea y luego los parámetros de la administración extravasal. En ambas se observa que algunos fármacos pueden estar definidos por los parámetros farmacocinéticos propios, como es el caso de fármacos con un pequeño volumen de distribución (V_D) y con alto aclaramiento plasmático (Cl_p), ya que estos tienen tiempos de duración farmacológicos más cortos, mientras que en el caso contrario fármacos con un tiempo largo de duración son los preferidos para tener acciones específicas, como las acciones analgésicas⁴⁷.

Los parámetros farmacocinéticos de estos principios activos están ligados a las características propias de las moléculas, ya que se ha descrito que fármacos con comportamiento ácido generalmente tienen bajo aclaramiento plasmático y bajo volumen de distribución, mientras que fármacos con comportamiento básico se comportan de manera contraria. Esto manifiesta la influencia de la lipofilidad en las propiedades de distribución y eliminación intrínsecas de los fármacos, uno de ellos es el volumen de distribución cuya fórmula matemática se puede observar en la ecuación 3, que se define matemáticamente como la dosis inicial aplicada entre la concentración inicial del fármaco⁴⁷.

$$V_D = \frac{D}{C_0}$$

Ecuación 3. Ecuación para la determinación del volumen de distribución de un sistema abierto monocompartimental

Donde:

V_D : es el volumen de distribución medido en litros (L)

D : es la dosis administrada a tiempo cero medido en miligramos (mg)

C_0 : es la concentración inicial obtenida de administrar la dosis en un volumen del organismo, es medida en mg/L

Entre los parámetros farmacocinéticos de interés podemos encontrar además del volumen de distribución y el aclaramiento plasmático, los parámetros de tiempo de vida media, constante de absorción, constante de eliminación, dosis de carga, periodo de latencia, entre otros, los cuales de manera in vitro se pueden determinar por medio de los modelos

farmacocinéticos, que son representaciones físicas, matemáticas y esquemáticas que ayudan a observar un fenómeno o proceso que ocurre en específico, miden el comportamiento del fármaco en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación⁴⁸.

Con los parámetros definidos anteriormente como lo son el volumen de distribución y el aclaramiento plasmático se puede determinar por lo tanto otros parámetros del modelo, en específico el tiempo de vida media del fármaco ($t_{1/2}$ en el organismo). Este parámetro refleja el tiempo en que la concentración del fármaco llega a la mitad del valor original aplicado, además de que permite conocer el tiempo en el que se alcanza el estado estacionario del fármaco y del mismo modo con este se puede conocer el tiempo predictivo en el que el fármaco se eliminará del organismo⁴⁹.

Para el parámetro de tiempo de eliminación se ha determinado que los fármacos que son aclarados en un tiempo de 4 vidas medias del mismo, depuran un 94 % de eliminación, mientras que para un tiempo de 5 vidas medias se tiene una eliminación de un 97 % del fármaco del organismo, dichos datos son de gran importancia para observar por ejemplo el comportamiento de fármacos cuya función es realizar un efecto sedante, que en muchos casos es aplicado mediante el uso de anestésicos opiáceos tanto en adultos como en infantes. El tiempo de vida media de eliminación se observa en la ecuación 4, en donde se define matemáticamente como el logaritmo natural de 2 entre la constante de eliminación⁴⁹.

$$t_{1/2el} = \frac{\ln(2)}{k_{el}}$$

Ecuación 4. Tiempo de vida media de eliminación para un sistema abierto monocompartimental

Donde:

k_{el} : es la constante de eliminación de la administración medida en min^{-1}

Se observa que la constante de eliminación es obtenida por medio de la ecuación de la velocidad de eliminación la cual se define como el cambio producido en la concentración del sistema monocompartimental a lo largo del tiempo. Es también definida matemáticamente

como un producto de diferenciales como se observa en la ecuación 5, en donde se tiene una constante de proporcionalidad que relaciona dicha cantidad con la velocidad de eliminación, estas velocidades en el organismo son usualmente reacciones que se atan a un modelo de orden uno, que se pueden dar tanto a nivel renal como en las filtraciones glomerulares⁴⁹.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -k_{el} * C_p$$

Ecuación 5. Ecuación diferencial del avance de la concentración en relación al tiempo (ecuación de velocidad)

Donde:

∂C : es el cambio en la concentración

∂t : es el cambio en el tiempo transcurrido

k_{el} : la constante de eliminación

C_p : es la concentración plasmática

En el caso de cinéticas de primer orden se puede realizar un tratamiento matemático que permita obtener con mayor facilidad los datos numéricos de la constante de eliminación; uno de dichos tratamientos es realizar fraccionamientos desde el tiempo cero hasta el tiempo t de la sumatoria de todos los cambios que ocurren de la ecuación 5, matemáticamente esto se logra al aplicar integrales a ambos lados de dicha ecuación, teniendo como resultado la integración de todas las velocidades de reacción, como se observa en la ecuación 6.

$$\int_{C_0}^{C_t} \frac{dC}{C} = -k_{el} * \int_0^t dt$$

Ecuación 6. Ecuación de la velocidad de eliminación organizada mediante integraciones matemáticas

Donde:

dC : es el cambio en la concentración

dt : es el cambio en el tiempo transcurrido

k_{el} : la constante de eliminación

C_0 : es la concentración plasmática a tiempo cero

C_t : es la concentración en mg/L a tiempo t

La ecuación anterior (ecuación 6) se puede integrar para obtener la linealización de los datos de eliminación, desde el tiempo cero hasta el tiempo t transcurrido en minutos, este reacomodo se observa en la ecuación 7, en donde si resolvemos para esta ecuación se obtiene la ecuación 8 que es la ecuación exponencial de la velocidad de eliminación, la cual nos permitirá más adelante calcular parámetros como lo son las concentraciones extrapoladas de una administración extravasal.

$$\ln C_p = \ln C_o - k_{el} * t$$

Ecuación 7. Ecuación linealizada de la eliminación de un sistema abierto de un compartimento

Donde:

C_o : es la concentración inicial a tiempo cero

k_{el} : la constante de eliminación

C_p : es la concentración plasmática

$$C_p = C_o * e^{-k_{el}*t}$$

Ecuación 8. Ecuación de forma exponencial para determinar la velocidad de eliminación en un sistema abierto monocompartimental

Así mismo y como se mencionó, la eliminación es el proceso final por el cual el fármaco pasa por el organismo, esta eliminación se puede producir por tres vías por las cuales el organismo va a depurar al fármaco, entre estos se encuentran la filtración glomerular, excreción tubular y la reabsorción tubular. La eliminación dependerá numéricamente de la tasa de eliminación conocida como la constante de eliminación (k_{el}), que está definida como la porción del fármaco que ya no está presente en el organismo o que es eliminado por unidad de tiempo, este puede ser medido en unidades de horas o minutos²².

Por lo tanto el aclaramiento renal total será la suma de los tres procesos antes mencionados y dependerán del sitio donde ocurra la depuración del fármaco, ya que los fármacos que son más solubles en solventes polares como es el agua, se eliminarán por medio de la filtración glomerular, en la cual en muchas ocasiones se utiliza para realizar la valoración del estado de la función renal del paciente siendo la tasa de filtración glomerular un dato importante para dosificar al paciente²².

La constante de eliminación (k_{el}) es altamente utilizada para determinar otros parámetros farmacocinéticos de interés, esta se utiliza tanto en las ecuaciones vistas anteriormente como en la ecuación para determinar el aclaramiento plasmático, el cual se define como la cantidad de fármaco depurado o aclarado de manera irreversible en un volumen de plasma definido por unidad de tiempo. La ecuación matemática que representa dicho comportamiento se observa en la ecuación 9; en esta ecuación se observa que el aclaramiento es directamente proporcional a la constante de eliminación del fármaco, donde involucra el espacio al que puede acceder el fármaco, conocido como el volumen de distribución y dependerá de varios factores, uno de los que se puede mencionar es la afinidad de la molécula por la vía que se elimine⁵⁰.

$$Cl_p = k_{el} * V_D$$

Ecuación 9. Ecuación del aclaramiento plasmático para un modelo abierto de un compartimento

Debido a que el fármaco puede llegar a acceder a distintos espacios del organismo, se tendrá un cambio del volumen de distribución para cada fármaco en específico que esté presente en el organismo. Por lo que para medir el volumen de distribución de los fármacos se utiliza el concepto de volumen de distribución aparente, este relaciona la concentración de cierto principio activo en el plasma con la cantidad total de dicho fármaco en todo el organismo. Por lo tanto se puede notar no solamente la cantidad de fármaco que se encuentra en circulación sistémica, sino la cantidad de este que se encuentre enlazado en los tejidos, siendo por lo tanto una medida de afinidad del fármaco hacia estos órganos (en contraste con

proteína plasmática), y se puede distribuir como se observa en la tabla 1 donde los rangos variarán dependiendo del volumen de distribución accedido⁵¹.

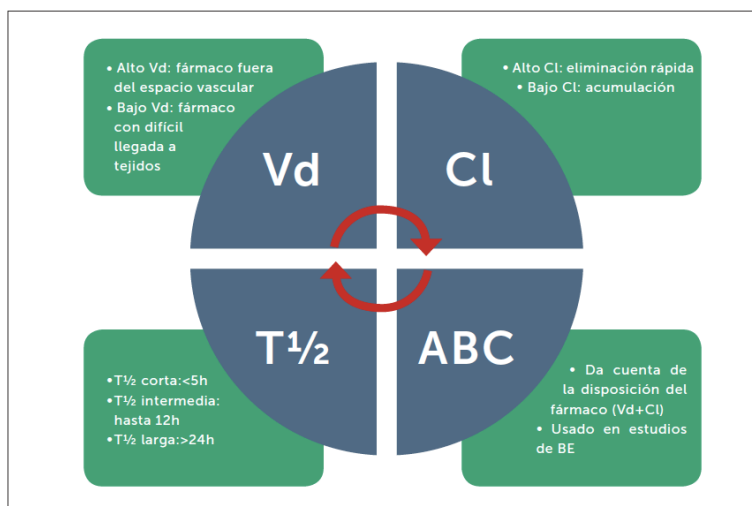
Tabla 1. Parámetros de la distribución del volumen aparente en el organismo

Volumen de distribución (litros)	Medida de distribución
> 40	Alta
≈ 15	Media
< 5 a 6	Muy baja

Fuente: elaboración propia basada en la referencia⁴⁹.

Los parámetros anteriores (V_D , Cl_p , entre otros) están relacionados directamente con el comportamiento del fármaco, como se observa en la figura 9, de esta se nota que todos los parámetros aportan en el modelo farmacocinético y su disponibilidad en el organismo, siendo el volumen de distribución, el tiempo de vida media, el aclaramiento plasmático y el área bajo la curva que presente el fármaco los parámetros farmacocinéticos con mayor peso que explican el proceso ADME durante su administración en el organismo¹⁸.

Figura 9. Parámetros farmacocinéticos estrictos para la determinación del proceso ADME del fármaco en el organismo

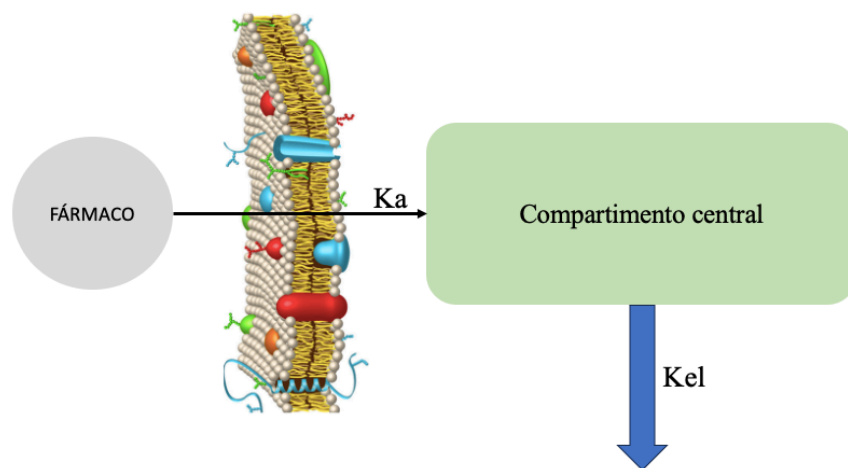


Vd: volumen aparente de distribución (expresado en L o L/Kg).
 Cl: clearance o aclaramiento (expresado en L/h o mL/min).
 T^{1/2}: tiempo de vida media de eliminación (expresado en h).
 ABC: área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco versus tiempo en 24 h.
 BE: bioequivalencia.

Fuente: tomado de la referencia¹⁸.

Con los parámetros anteriores que se observan en la figura 9 se puede determinar cómo una administración parenteral puede ser cuantificada de manera intravascular, en el caso de las administraciones extravasales, que se pueden definir como aquellas administraciones que se aplican de manera parenteral y son administradas fuera de la vascularización (venas). Usualmente estas administraciones se aplican en los músculos como el deltoides, los glúteos o el vasto lateral, estas administraciones también se expresan usualmente en un proceso de primer orden, por lo cual conserva una tasa de absorción constante que se denomina como constante de absorción (k_a). Por lo tanto queda en evidencia que el proceso de administración extravasal es un proceso pasivo en el cual el gradiente de concentración disminuye conforme se consume el fármaco en el sitio de administración o liberación⁵² (en el caso de administraciones orales). Para aplicar una administración extravasal en el cuerpo, el fármaco debe de cruzar una barrera permeable antes de alcanzar el compartimento central, tal como se observa en la figura 10.

Figura 10. Esquema de una administración extravasal en un sistema abierto de un compartimento



Fuente: elaboración propia basada en la referencia⁵².

Con respecto a estas administraciones extravasales, estas abarcan tanto administraciones orales como subcutáneas, intramusculares, entre otras, se observa que en todas las administraciones se involucra en comparación con las intravasculares el término de constante

de absorción (k_a), esta es la constante de la zona de absorción que se observa en la figura 10, en donde al ser una cinética de primer orden se seguirá el modelo de los residuales para obtener las concentraciones extrapoladas como se verá más adelante. La k_a es una constante aparente, ya que engloba la liberación, la disolución y la absorción del fármaco, esta absorción puede variar dependiendo de factores como edad, sexo, índice de masa corporal, niveles hormonales, entre otros. Estos factores afectan mayormente en fármacos con un estrecho margen terapéutico como los antineoplásicos, antibióticos, agentes cardiovasculares, anestésicos, entre otros; la ecuación de la velocidad de la absorción se observa en la ecuación 10⁵³.

$$-\frac{dC}{dt} = k_a * C$$

Ecuación 10. Ecuación de la velocidad de absorción para una administración extravasal en un modelo abierto monocompartimental

Donde:

k_a : es la constante de absorción de la administración extravasal

C : es la concentración del compartimento central

En la figura 11 la cual es una curva típica de una administración extravasal se puede observar la diferencia en comparación con la aplicación intravenosa, ya que tiene una zona de absorción del fármaco y una zona de eliminación exclusiva del fármaco en el plasma. En la gráfica de concentración plasmática en función del tiempo transcurrido se nota que el comportamiento de la curva no es simétrico y que presenta un retraso en la absorción al tener un tiempo de absorción ya que necesita traspasar la barrera semipermeable para alcanzar la circulación sistémica, este tiempo se puede expresar como el tiempo de vida media de absorción ($t_{1/2abs}$), que se expresa por una ecuación matemática donde la constante de absorción se relaciona inversamente con el tiempo transcurrido como se observa en la ecuación 11⁵⁴.

$$t_{1/2a} = \frac{\ln(2)}{k_a}$$

Ecuación 11. Tiempo de vida media de absorción para un sistema abierto monocompartimental

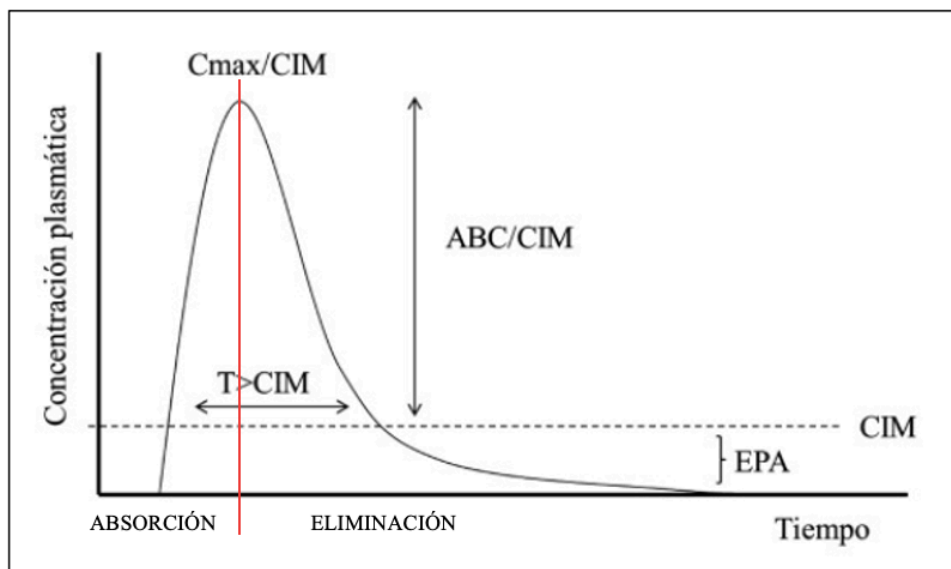
Donde:

$t_{1/2a}$: es el tiempo de vida media de absorción medido en min^{-1}

k_a : es la constante de absorción de la administración extravasal

De la figura 11 se puede observar que el periodo de eliminación es mayor en comparación con los datos de absorción, por lo que la linealización de los datos de absorción presentará una pendiente mucho más inclinada (valor de la constante de absorción). Este valor de la pendiente (k_a) será por lo tanto más grande que el valor obtenido para la pendiente de los datos de eliminación. En el caso de la figura 11 se observa la administración extravascular de un antibiótico, presentando por lo tanto una concentración plasmática máxima logrando el efecto terapéutico deseado durante el tiempo de acción del fármaco¹⁸.

Figura 11. Gráfica de una curva de concentración plasmática contra tiempo de administración para una administración extravasal de un antibiótico en un sistema abierto monocompartimental



Fuente: tomado de la referencia⁵⁴.

En las administraciones extravasales incluidas las aplicaciones intramusculares se tienen ciertas ventajas en cuanto a su empleo, como es el caso de evitar las degradaciones del fármaco por enzimas hepáticas o gastrointestinales. Así mismo no se debe de obviar el hecho de que puede existir degradación molecular del fármaco denominada degradación presistémica en el sitio de aplicación, debido a actividades de proteasas o peptidasas en espacio intersticial de las células. En algunos casos a raíz a estas degradaciones la absorción se ve reducida reflejando una biodisponibilidad menor en comparación con la administración intravenosa. Para efectos de la presente investigación estas pérdidas presistémicas no se tomarán en consideración, ya que no se cuenta con una barrera biológica que implique un paso a través de los tejidos por difusión, transporte activo, liposolubilidad y unión a proteínas⁵⁵.

Debido a que en la curva de absorción las concentraciones del fármaco se encuentran a la inversa que el efecto sucedido con las concentraciones de eliminación, se debe de realizar una transformación matemática para poder utilizar las cinéticas de primer orden y obtener los datos linealizados para poder visualizar de una manera más sencilla el tratamiento de los datos. Para esto se utiliza el método de los residuales en el cálculo de las concentraciones de absorción, en donde estas se extrapolan usando los datos de las linealizaciones de la zona de eliminación exclusiva (ecuación 7), como se observan en las siguientes expresiones⁴⁶.

$$C_{pextr} = C^0 * e^{-k_{el}*t}$$

Ecuación 12. Ecuación de extrapolación de los datos de eliminación de la administración extravasal para un sistema abierto monocompartimental

Donde:

C_{pextr} : son las concentraciones extrapoladas de la zona de absorción con los datos de eliminación

C^0 : es la concentración inicial de la zona de eliminación

k_{el} : es la constante de eliminación determinada en min^{-1}

De la ecuación 12 podemos recopilar que se introduce el parámetro C^0 , el cual es un parámetro que dicta una concentración similar a una concentración inicial de la zona de eliminación, este parámetro no es una concentración inicial y no se puede calcular de la misma forma que en una administración intravenosa, ya que tanto la concentración como el volumen de distribución cambian porque se tiene un intercambio previo en los compartimentos o tejidos. Este parámetro de C^0 se obtiene por lo tanto de la linealización de los datos de la eliminación, siendo el exponencial del intercepto expresado como un logaritmo natural del número, por lo que para calcular las concentraciones extrapoladas se multiplica los parámetros obtenidos en los tiempos de muestreo de la zona de absorción⁴⁶.

Para obtener las concentraciones residuales en la zona de absorción basta con restar a las concentraciones extrapoladas obtenidas mediante la ecuación 12, las concentraciones reales obtenidas de la zona de absorción del fármaco; este procedimiento se puede realizar según como se mencionó mediante el método de los residuales. Este método proyecta las concentraciones reales de la curva de absorción hacia curva de linealización de la zona de eliminación exclusiva o las concentraciones extrapoladas, causando que exista un residual como se observa en la figura 12, en esta se utilizan las linealizaciones de los datos para el tratamiento de los mismos⁴⁴.

$$Cp_{res} = Cp_{ext} - Cp_{real}$$

Ecuación 13. Ecuación para obtener las concentraciones residuales de la administración extravasal en un sistema abierto de un compartimento

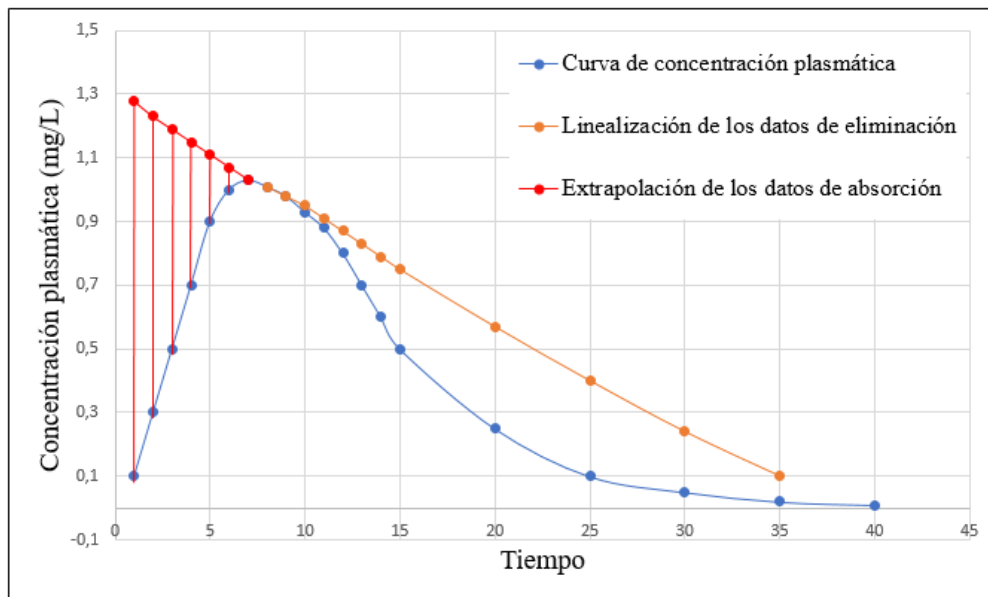
Donde:

Cp_{ext} : es la concentración de las extrapolaciones con los datos de eliminación

Cp_{real} : es la concentración real de la curva de concentración plasmática en la zona de absorción a través del tiempo

Cp_{res} : es la concentración plasmática residual de la resta de las concentraciones extrapoladas de la concentración real de absorción.

Figura 12. Gráfica de las curvas del método de los residuales para determinar los parámetros farmacocinéticos de absorción



Fuente: Elaboración propia

En la figura 12 se observa la representación de los modelos de la administración extravasal, de la cual la curva en color azul representa la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo de administración. Se nota que existen una zona de absorción y una zona de eliminación, formando una curva con un comportamiento típico de una curva de concentración plasmática en función del tiempo para una administración extravasal.

De la gráfica 12 podemos observar que existe una linealización de los datos de la zona de eliminación (línea en color naranja), la cual es la linealización de los datos obtenidos de la ecuación 7, esta línea se representa en una escala logarítmica. La línea roja representa los valores de concentraciones residuales, en donde se utiliza la extrapolación de los datos y la resta de los valores reales como se determinó en la ecuación 13.

Con el método de los residuales se obtienen los parámetros farmacocinéticos del proceso de absorción, los que se observan en la ecuación 14, entre ellos podemos mencionar la concentración residual a la cual se puede denominar con el término A y el análogo del C^0

para la sección de absorción que se representa como A^0 , la cual representa a una concentración “inicial” en la zona de absorción.

$$Cp_{residuales} = A = A^0 * e^{-k_{abs}*t}$$

Ecuación 14. Ecuación de velocidad para la zona de absorción de los datos de un sistema abierto de un compartimento

Donde:

$Cp_{residuales}$: es la concentración residual obtenida con la linealización de los datos de eliminación

A : Concentración plasmática de absorbancia

A^0 : Concentración “inicial” de absorbancia

k_{abs} : Constante de absorción

En la figura 12 la representación esquemática de la línea recta (línea de color rojo) se obtiene por medio de la linealización de la ecuación 14, donde la pendiente de dicha linealización es la constante de absorción (k_a) y el intercepto de dicha ecuación representa el logaritmo natural de la A^0 , como se observa en la ecuación 15⁵⁶.

$$\ln A = \ln A^0 - k_a * t$$

Ecuación 15. Ecuación de la linealización de los datos de absorbancia para obtener los valores de A^0 y k_a

Donde:

$\ln A$: es el logaritmo natural de la concentración plasmática de la absorción

$\ln A^0$: es el logaritmo natural de la concentración “inicial” en la zona de absorción

De la ecuación 15, se obtienen los parámetros farmacocinéticos de ambas zonas, la de absorción y de eliminación; provenientes de las concentraciones residuales, con estos datos (k_{el} , k_a , C^0 , A^0 , etc), se podrá obtener por lo tanto el volumen de distribución del organismo bajo un modelo de un sistema abierto monocompartimental para una administración extravasal, en donde se toma como si el fármaco tuviera una fracción de absorción de 1

(100%) debido a que no hay unión a proteína en plasma o una barrera semipermeable presente en el modelo propuesto⁵⁶.

Algunos parámetros farmacocinéticos pueden variar en función del estado del paciente, como se ha demostrado mediante estudios clínicos realizados en pacientes críticos donde se presenta una variación del volumen de distribución debido a factores que derivan de productos de una reanimación hídrica vigorosa, surgimiento de espacios distributivos, alteraciones de la permeabilidad capilar y las mencionadas disminuciones de proteínas plasmáticas. En un paciente real estos factores son muy importantes y varía como se mencionó dependiendo del estado patológico del paciente; como por ejemplo en un paciente crítico la proteína transportadora se encuentra disminuida así como la glucoproteína ácida alfa 1, lo que provoca que los fármacos sean eliminados con mayor rapidez a nivel hepático⁵⁶, la representación matemática del volumen de distribución se observa en la ecuación 16.

$$V_D = \frac{K_a * F * A^0}{C^0(k_a - k_{el})}$$

Ecuación 16. Ecuación para la determinación del volumen de distribución para un sistema abierto de un solo compartimento

Donde:

V_D : volumen de distribución en L

A^0 : es la concentración inicial experimental de absorción (mg/L)

C^0 : es la concentración inicial experimental de eliminación (mg/L)

F : es la fracción de fármaco absorbido

k_a : es la constante de absorción (min^{-1})

k_{el} : es la constante de eliminación (min^{-1})

Debido a que la administración extravasal implica una absorción del fármaco y esta absorción dependerá de su propia constante, se tendrá un máximo de concentración del fármaco en plasma, dando como consecuencia que se ocasione un límite de la zona de absorción, dando paso a la etapa donde la velocidad de eliminación supera a la velocidad de

absorción hasta alcanzar la etapa donde ha cesado la absorción y se da de forma exclusiva la eliminación del fármaco. Por lo que, debido a que la concentración plasmática se encuentra en función del tiempo esta concentración se alcanzará en un tiempo específico luego de la aplicación del fármaco, este tiempo es denominado como tiempo máximo⁵⁷.

Podemos definir el tiempo máximo como el tiempo en que dura en alcanzar una concentración plasmática máxima del fármaco luego de haber aplicado una dosis del mismo en el organismo y se calcula matemáticamente por medio de la ecuación 17, en donde se toma en consideración las constantes de la administración extravasal dando la relación entre la absorción y la eliminación⁵⁷.

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{\ln\left(\frac{k_{el}}{k_a}\right)}{k_{el} - k_a}$$

Ecuación 17. Ecuación del tiempo de concentración plasmática máxima en la administración extravasal en un sistema abierto de un compartimento

Donde:

$t_{m\acute{a}x}$: es el tiempo donde se alcanza la concentración plasmática máxima en el sistema, medido en minutos u horas

k_a : es la constante de absorción medido en min^{-1}

k_{el} : es la constante de eliminación medido en min^{-1}

De la mano con el tiempo de absorción máximo de alguna administración de un fármaco, se expresa la concentración plasmática máxima, por lo que conocer esta concentración es de suma importancia debido a que tanto la farmacocinética como la farmacodinámica son parte de la farmacología del principio activo, de esta forma por medio de la farmacocinética se puede conocer los niveles a los cuales el fármaco puede llegar a ser tóxico y por ende poder determinar cuál es la dosis eficiente y segura para el paciente, por lo que en las administraciones extravasales se utilizan ecuaciones derivadas de las leyes de velocidad para calcular las concentraciones plasmáticas en los distintos tiempos de administración⁵⁸.

Para determinar este tipo de concentraciones a nivel extravasal es de uso común aplicar la ecuación de Bateman, esta ecuación desarrollada en 1908 por Henry Bateman describe la abundancia y las actividades en una cadena de descomposición de tres isótopos en función del tiempo y fue utilizada 50 años más tarde por Fiedrich Hatmut en el análisis farmacocinético de datos de plasma que seguían un modelo monocompartmental dispuestos con una tasa de eliminación y absorción que siguen un proceso de primer orden⁵⁸ (ecuación 18).

$$C_p = \frac{A^0 * F * k_a}{V_D * (k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}*t} - e^{-k_a*t})$$

Ecuación 18. Ecuación de Bateman para determinar las concentraciones plasmáticas del sistema a los tiempos determinados

Donde:

C_p : es la concentración plasmática alcanzada en el tiempo t definida en mg/L

V_D : volumen de distribución en L

A^0 : es la concentración inicial experimental de absorción (mg/L)

F : es la fracción de fármaco absorbido

k_a : es la constante de absorción (min^{-1})

k_{el} : es la constante de eliminación (min^{-1})

t : son los tiempos de muestreo respectivos

Con la ecuación 18 se puede obtener no solamente las concentraciones plasmáticas a los tiempos muestreados, sino también obtener la concentración plasmática máxima de la administración utilizando el tiempo máximo calculado en la ecuación 19, con esto se puede determinar el punto exacto de concentración en la cual el fármaco pasa de la zona de absorción a la zona de eliminación y con este máximo determinar si es una concentración terapéutica o si se encuentra fuera del rango de esta para dicho fármaco⁵⁶.

$$C_p^{m\acute{a}x} = \frac{A^0 * F * k_a}{V_D * (k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}*t_{m\acute{a}x}} - e^{-k_a*t_{m\acute{a}x}})$$

Ecuación 19. Ecuación para determinar la concentración plasmática máxima utilizando como base la ecuación de Bateman en una administración extravasal

Donde:

C_p : es la concentración plasmática alcanzada en el tiempo t definida en mg/L

V_D : volumen de distribución en L

A^0 : es la concentración inicial experimental de absorción (mg/L)

F : es la fracción de fármaco absorbido

k_a : es la constante de absorción (min^{-1})

k_{el} : es la constante de eliminación (min^{-1})

$t_{m\acute{a}x}$: es el tiempo máximo de concentración plasmática medido en minutos

Debido a que la curva de concentración plasmática en función del tiempo realiza un pico máximo por la absorción del fármaco, se puede observar en ciertos medicamentos que la afinidad del fármaco al tejido muscular es muy alta, por lo cual se absorbe y llega a la vascularización de la zona en un tiempo mayor, provocando por lo tanto un periodo de latencia. El periodo de latencia se define como el tiempo desde que transcurre la administración de un fármaco hasta el nivel plasmático donde se observan los efectos en el organismo (efecto farmacológico determinado) o en su defecto hasta observar una concentración plasmática del fármaco considerable, este periodo varía inversamente con la dosis y se puede describir mediante una curva de concentración plasmática en función del tiempo⁵⁹, la relación matemática de dicho parámetro se observa en la ecuación 20, donde se observa la relación entre los parámetros de A^0 y C^0 contra las constantes de absorción y eliminación.

$$t_o = \frac{\ln\left(\frac{C^0}{A^0}\right)}{k_{el} - k_a}$$

Ecuación 20. Ecuación para la determinación del periodo de latencia

Donde:

t_o : es el periodo de latencia que presenta la administración extravasal, medido en minutos u horas

k_a : es la constante de absorción medido en min^{-1}

k_{el} : es la constante de eliminación medido en min^{-1}

A^0 : es la concentración inicial experimental de absorción medida en mg/L

C^0 : es la concentración inicial experimental de eliminación medida en mg/L

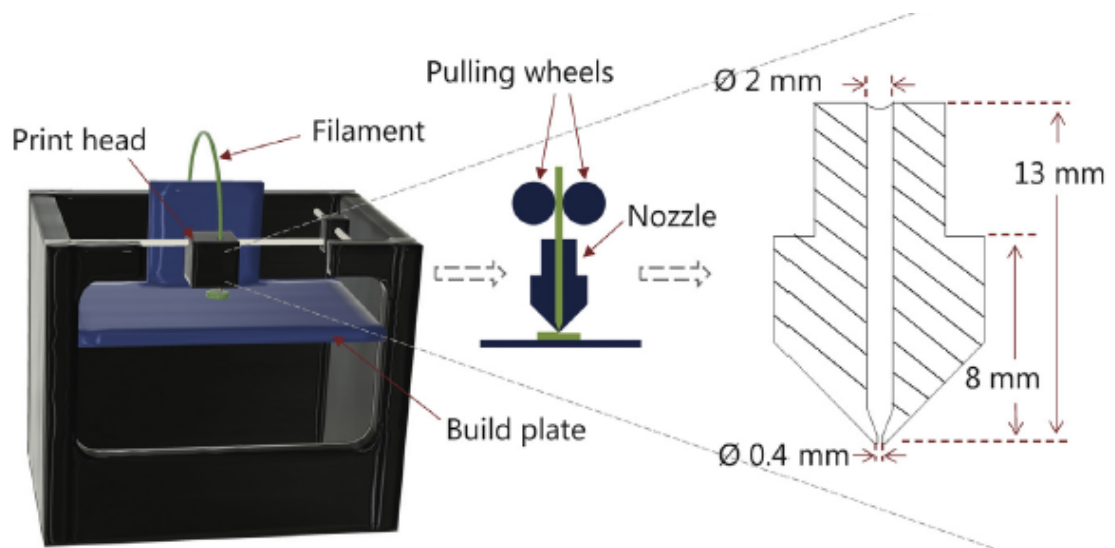
2.8. Modelos en impresión en tres dimensiones

La impresión en tres dimensiones es una técnica que se descubrió hace más de 30 años que se basa en la deposición de material fundido en una base o “cama” por medio de una fusión aplicada por medio de calor, formando prototipos utilizando polímeros que son termo formables. Dichos prototipos se realizan depositando capa por capa del material, por lo que la fuerza de impresión mediante esta técnica es menor en comparación a las piezas plásticas moldeadas tradicionalmente, ya que como lo dice el nombre “Fusion Deposition Modeling” se da por la deposición de material fundido en capa por capa (como se ve en la figura 13). Esta disminución en la fuerza de compresión provoca una menor densidad de las piezas producidas, introduciendo una anisotropía importante en la estructura elaborada, por lo que las piezas elaboradas tendrán un peso ligero pero con una gran resistencia⁶⁰.

Los modelos impresos por medio de tecnología en modelaje por fusión tienen un alto valor ya que han logrado reemplazar algunas prácticas diarias que se elaboraban en las ciencias de la salud para educar a los futuros profesionales, como es el caso de los materiales anatómicos para los profesionales en medicina, en donde la visualización de estas piezas es un tema fundamental de esta profesión. Se ha observado que las piezas impresas en 3 dimensiones basadas en modelos anatómicos han reemplazado las partes reales del cuerpo humano conservadas para aprendizaje, permitiendo que el estudiante pueda visualizar de una mejor manera la fisiología del cuerpo humano⁶¹.

Entre las ventajas de obtener piezas impresas por medio de 3 dimensiones se mencionan el tener más acceso a partes que no son conservables o a una mejor manipulación evitando intoxicaciones por la conservación obligatoria del tejido humano, categorizándose por lo tanto la tecnología en 3 dimensiones en 3 amplias ramas, como lo son la creación de modelos para planeamiento, práctica quirúrgica y educación; la creación de prótesis para implantes y la ingeniería de tejidos biológicos, como se puede observar en la figura 14⁶¹.

Figura 13. Funcionamiento del modelado por deposición por fusión de una impresora con filamento de plástico



Fuente: tomado de la referencia⁶⁰.

Debido al avance tecnológico en la impresión en tres dimensiones se ha podido elaborar modelos con precisión física en cuanto a densidad de tejidos y texturas de los mismos, inclusive se han realizado modelos anatómicamente precisos basados en tomografías computarizadas y resonancias magnéticas, asemejando las texturas de los tejidos humanos pudiendo educar de esta forma a los principiantes en neurocirugía en procedimientos neuroquirúrgicos estándar. Esta visualización del proceso o estructuras brinda por lo tanto una habilidad que requiere un alto desarrollo físico y cognitivo al estudiante para la realización de estos procedimientos en pacientes reales⁶².

Figura 14. Impresión en 3 dimensiones de una réplica de un cerebro humano obtenido mediante una imagen de resonancia magnética



Fuente: tomado de la referencia⁶³.

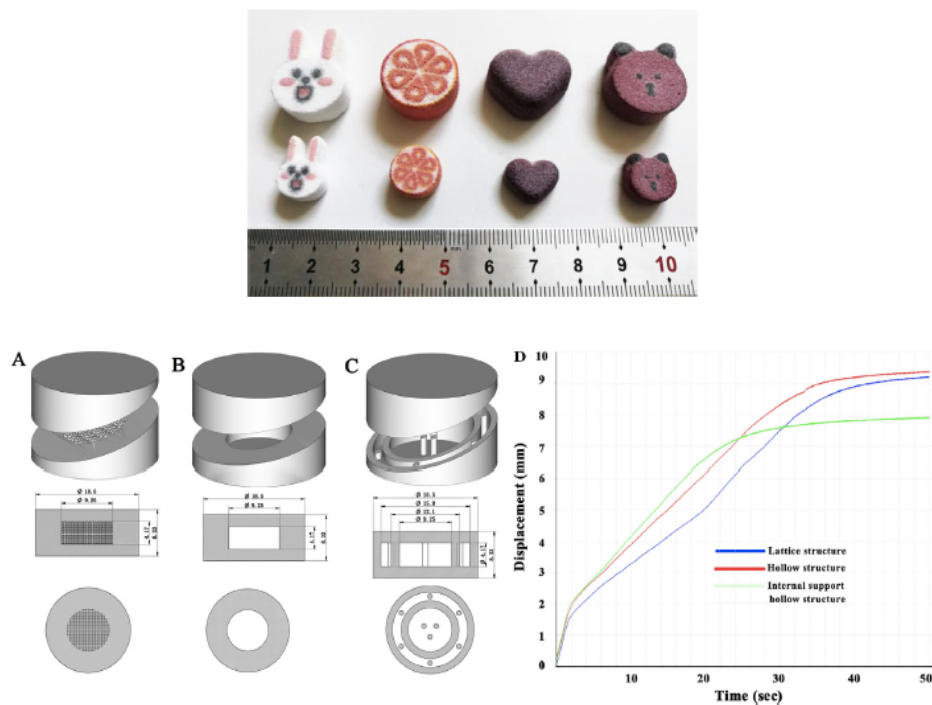
Así mismo se ha reportado que mediante el uso de modelos elaborados en 3 dimensiones de regiones anatómicas ya sea para ortopedia, clínica, urología o cirugía plástica, se pueden reducir los tiempos de consulta y de operación de los pacientes, al relacionar la simulación con modelos en 3D con una viabilidad observacional de datos para los profesionales ya que validan el modelo de una manera más fidedigna al tener acceso a formas novedosas de poder observar las lesiones de los pacientes e identificar las posibles lesiones que puedan tener⁶⁴.

El avance de la tecnología de impresión en tres dimensiones ha logrado añadir nuevos materiales a las técnicas de impresión que son capaces de ser más bioseguros y compatibles al organismo, como lo es la impresión de formas farmacéuticas de uso por vía oral, logrando en comparación con las formas farmacéuticas sólidas algunas ventajas notables. Entre estas ventajas se pueden mencionar una disolución rápida del impreso, tal es el caso del medicamento Levetiracetam, en donde mediante la impresión en 3D de Jet de color se lograron realizar figuras con dibujos animados coloridos con alta reproducibilidad y precisión en dosis, controlando por lo tanto no solo la apariencia, sino que también

características de liberación y biodisponibilidad ya que estas formas farmacéuticas son de liberación inmediata⁶⁵.

En la figura 15 se observan las formas impresas obtenidas del Levetiracetam, donde al tener una configuración de relleno de impresión de la forma elaborada se pueden obtener distintos tiempos de disolución, logrando una disolución total en segundos del medicamento luego de su administración o contacto con un solvente; de esta forma brindar una alternativa de dosificación inmediata y a la vez aumentar la aceptación de este tipo de medicamentos por parte de la población diana⁶⁵.

Figura 15. Impresos de Levetiracetam obtenidos mediante impresión 3d Jet de disolución instantánea



Fuente: tomado de la referencia⁶⁵.

2.9. Modelos impresos en 3 dimensiones como simuladores que refuerzan el aprendizaje

Los modelos impresos mediante tecnología en tres dimensiones han demostrado ser una herramienta que aporta mucho valor para la visualización de procesos fisiológicos, estos se

pueden acoplar a los modelos in sílico en donde se obtienen modelos computacionales con alta exactitud, ya que los estudios in sílico han logrado replicar las pruebas in vitro y escalarlas o extrapolarlas a estudios in vivo, tal como es el caso del uso de los modeladores basados en comportamiento matemático para describir la conformación pulmonar del ser humano. Estos estudios han plasmado el conocimiento de los espacios pulmonares y determinar como un fármaco de inhalación se puede dirigir mejor a los sitios de acción apropiados y mejorar la eficacia de los principios activos inhalados, estos sistemas se pueden representar físicamente por medio de las impresiones en tres dimensiones, logrando una visualización más real del estudio realizado¹.

En el campo de la farmacocinética se ha desarrollado modeladores de estudios in vitro, siendo la determinación de los parámetros farmacocinéticos la base del proceso analítico del modelo tratante, estos parámetros se han obtenido como es costumbre por medio de datos reales de pacientes al momento de realizar estudios de bioequivalencia en el desarrollo de medicamentos genéricos. Los datos obtenidos de dichos modeladores se computarizan en softwares de modelos policompartimentales, que permiten predecir y observar las concentraciones séricas del fármaco; en las últimas décadas se ha ido migrando a la obtención y generación de datos por medio de herramientas que se basan en modelos de razonamiento matemático. Así mismo las simulaciones apoyadas con fantasmas han tenido un gran impacto en la generación de información y enseñanza, ya que esta herramienta permite abordar problemas que pueden suceder en la vida real sin involucrar en el paciente un riesgo extra y simulando concretamente el proceso fisiológico por el cual transita el fármaco⁶⁶.

A la fecha se trabaja con cierto tipo de estudios farmacocinéticos que involucran poblaciones completas para obtener mayor robustez en los resultados, como son los modelos de población farmacocinética o la farmacocinética poblacional, en donde como su nombre lo indica son estudios farmacocinéticos a nivel de población, donde se evalúa de manera simultánea todos los datos individuales de los pacientes de estudio. Al tener este conjunto de datos se puede observar la variabilidad que tienen los individuos a nivel poblacional y abarcar un estudio más complejo, el modelo que se utiliza se denomina “modelo no lineal de efectos mixtos”, en donde se tienen variables tanto dependientes como independientes para el

modelo, relacionadas de manera no lineal. Estos modelos se pueden desarrollar mediante aspectos primordiales, como lo son los datos obtenidos, la estructura del modelo, la estadística que se realicen, las variables y covariables que se tengan y el modelado mediante software para el manejo de los datos⁵².

Se observa que este tipo de modelos farmacocinéticos pueden llegar a ser un aporte muy valioso en el desarrollo inclusive de los fármacos, principalmente en generar simulaciones de comportamiento de los mismos en el organismo. Debido al avance de ciertas tecnologías se ha visto que cada vez más compañías farmacéuticas y agencias reguladoras desarrollan modelos de recopilación de información de propiedades fisiológicas y anatómicas que permitan utilizarse para la simulación y la extrapolación de fenómenos de alto interés, en particular para poblaciones con patologías en específico para las cuales no existe mucha información disponible o no es muy homogénea debido a la variabilidad de la enfermedad y población⁶⁷.

CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO

3.1. Enfoque

Para el desarrollo de la investigación se cuenta con un enfoque de tipo cuantitativo experimental, según Hernández, Fernández y Baptista; las investigaciones cuantitativas son caracterizadas por basarse en un proceso de medición estadístico y numérico, en donde se establecen teorías que pueden ser medibles por medio de variables establecidas, en la investigación en cuestión dichas variables y mediciones estarán sujetas a obtener los datos experimentales que se obtengan al poner a prueba el dispositivo piloto de la administración parenteral; así mismo la investigación es experimental debido a que dicho dispositivo se crea específicamente para la misma, en donde se plantea un diseño novedoso y capaz de simular una parte anatómica para la administración parenteral en conjunto con un equipo que pueda simular y cuantificar los parámetros farmacocinéticos de una distribución en un solo compartimento del fármaco que pueda comprobar la correlación de la hipótesis planteada y se obtenga una respuesta positiva en el refuerzo del aprendizaje por parte de los estudiantes⁶⁸.

3.2. Tipo de investigación

La presente investigación contará con un alcance de tipo exploratorio, ya que se pretende realizar un dispositivo novedoso que no se ha desarrollado con anterioridad, por lo que se observa la necesidad de realizar la investigación en este ámbito de aplicación de la Farmacocinética en administraciones extravasales, así mismo puede indicarse que es de tipo exploratoria ya que según Hernández *et al.*, este tipo de estudios exploratorios tienen la función de anteceder a investigaciones, por medio de la propuesta o establecimiento de una base para iniciar una investigación o para estudios futuros, las investigaciones exploratorias estudian un tema o problema poco abarcado anteriormente en donde la literatura consultada solo refleja ideas vagamente relacionadas con el objeto de estudio como es el caso de la creación de un dispositivo que cuente con componente anatómico que refleje mejor el proceso farmacocinético de los medicamentos administrados. Así mismo la investigación al igual que indican los autores mencionados, evolucionará a una investigación de tipo correlacional, ya que se pretende relacionar por medio de la hipótesis planteada si el dispositivo creado, que es el fantoma junto con el sistema de un solo compartimento puede

ser una herramienta que refuerce y complemente el aprendizaje del estudiantado al tener un aparato físico en donde se observen mejor los procesos y se tengan resultados más fiables al estandarizar el aparato⁶⁹.

3.3. Fuentes de Información.

Con el propósito de obtener información de los temas abarcados en la investigación, así como de tener un análisis integral y poder resolver tanto los objetivos de la misma como las variables planteadas se acudirá al uso de fuentes primarias obtenidas por medio de bases de datos de artículos científicos, a libros de texto y documentos de interés, la mayoría de manera virtual, en donde algunas de las bases de datos utilizadas fueron: Scielo, ScienceDirect, Google Scholar, Elsevier, Pubmed, Redalyc, entre otras, en donde la búsqueda se basó en artículos científicos que tengan un nivel de impacto alto, todo bajo una línea principal de búsqueda que fue el tema de farmacocinética, de la misma forma se observaron todos los indicadores de impacto de las bases de datos con el fin de identificar mejor las fuentes de información y que estas sean confiables. Así mismo se utilizó el citador de Zotero como apoyo en la identificación de los niveles de confianza de los artículos como para mantener la información de una manera más ordenada. De la misma forma se tuvo la búsqueda de información de páginas internacionales como lo es la ONU, o de documentos oficiales como lo es la Farmacopea de los Estados Unidos de América.

3.4. Población y muestra

La investigación se realizará de manera fraccionada en donde en la primera parte de la misma se dedicará al modelaje, elaboración (fabricación) y estandarización de las condiciones de uso del dispositivo integrado por el componente anatómico y la unidad de modelo monocompartimental, una vez realizado el aparato y optimizadas las condiciones de uso se analizará su utilidad como herramienta de aprendizaje para los estudiantes del curso de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas. Debido a este se contará con una población y una muestra, siendo la muestra homogénea, ya que, en este caso la

unidad de estudio son los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, la unidad de muestreo se basará en los estudiantes de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas y por último, debido a que se debe de tener un conocimiento previo de los modelos cinéticos y los tipos de administraciones el muestreo será no probabilístico, y se tendrán como informantes por lo tanto a los estudiantes del curso de Farmacocinética del segundo cuatrimestre del año 2023 de la Universidad Internacional de las Américas.

3.5. Criterios de búsqueda de la información

Se tendrán los criterios de búsqueda según la tabla 2, en donde los criterios de la tabla están atados a los criterios de inclusión, dejando por fuera los que se encuentren repetidos y aquellos en los que se relacionen directamente con los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 2. Criterios de búsqueda de información basados en los objetivos específicos de la investigación

Objetivo (específico)	Descriptor	Motor de búsqueda	Resultados por descriptor	Periodo de estudio	Idioma
Elaborar un dispositivo con componente anatómico diseñado mediante el modelado en 3 dimensiones que permita simular la administración parenteral extravasal de fármacos que se ajustan a un modelo mono compartimental.	Componentes anatómicos	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	175	2013 - 2023	Español / Inglés
	Modelaje en 3 dimensiones	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	76	2013 - 2023	Español / Inglés
	Diseño mediante modeladores	Google Scholar / Scielo /	45	2013 - 2023	Español / Inglés

		Clinical Key			
	Impresión en 3 dimensiones	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	270	2013 - 2023	Español / Inglés
	Modelo abierto de un compartimento	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	367	2013 - 2023	Español / Inglés
Optimizar las condiciones de uso del equipo elaborado de modo que reproduzca las características farmacocinéticas de la administración extravasal vía parenteral de fármacos que se ajustan a un modelo de un solo compartimento.	Parámetros farmacocinéticos	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	165	2013 - 2023	Español / Inglés
	Administración parenteral	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	490	2013 - 2023	Español / Inglés
	Aplicaciones extravasales	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	316	2013 - 2023	Español / Inglés
	Métodos de estandarización de instrumentación cuantitativa	Google Scholar / Scielo / Clinical Key	54	2013 - 2023	Español / Inglés

<p>Evaluar la comprensión referente al uso del dispositivo con componente anatómico para ser empleado como herramienta de una estrategia activa de aprendizaje en el análisis de la administración extravasal de fármacos a nivel experimental en el curso de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.</p>	<p>Métodos de evaluación de aprendizaje</p>	<p>Google Scholar / Scielo / Clinical Key</p>	<p>168</p>	<p>2013 - 2023</p>	<p>Español / Inglés</p>
	<p>Estrategias de metodologías</p>	<p>Google Scholar / Scielo / Clinical Key</p>	<p>194</p>	<p>2013 - 2023</p>	<p>Español / Inglés</p>
	<p>Nuevas metodologías del aprendizaje</p>	<p>Google Scholar / Scielo / Clinical Key</p>	<p>42</p>	<p>2013 - 2023</p>	<p>Español / Inglés</p>
<p>Favorecer el uso del dispositivo con componente anatómico por medio del diseño de un instructivo de uso derivado de las necesidades identificadas en la evaluación de la comprensión del uso del dispositivo por parte de los estudiantes de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.</p>	<p>Elaboración de guías o instructivos de uso</p>	<p>Google Scholar / Scielo / Clinical Key</p>	<p>39</p>	<p>2013 - 2023</p>	<p>Español / Inglés</p>

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias bibliográficas encontradas.

3.6. Criterios de Inclusión y de exclusión

Entre los criterios de inclusión de la investigación se encuentran artículos científicos relacionados a temas en el campo de aplicación de la farmacocinética, determinados del año 2013 al 2023, por lo tanto, como criterios de exclusión se tendrán artículos anteriores al año 2013; específicamente los criterios de inclusión y exclusión utilizados en la investigación se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Tabla de criterios de inclusión y exclusión de la información utilizadas en la investigación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos científicos basados en parámetros farmacocinéticos (constante de eliminación, constante de absorción, tiempo de vida media, dosis de carga, volumen de distribución aparente, entre otros.	Artículos científicos basados en otros parámetros cinéticos que no son necesarios en una administración extravasal.
Artículos científicos que abarquen administraciones parenterales, específicamente administraciones extravasales de aplicación en la zona glútea.	Artículos científicos de administraciones en temas referentes a administraciones extravasales vía oral o administraciones vía intravenosa directa.
Artículos científicos de secciones anatómicas específicamente la musculatura glútea.	Artículos referentes a secciones anatómicas como el deltoides u otra zona que no sea la parte glútea.
Artículos que se basen en modelos matemáticos farmacocinéticos de un compartimento y cinéticas de orden cero o de primer orden.	Artículos científicos que se basen en cinéticas de segundo orden, modelos cinéticos de más de un compartimento como lo son los sistemas mamilares o de más compartimentos.

Artículos científicos que involucren técnicas de modelaje y diseño gráfico para impresión en tres dimensiones, de preferencia artículos de diseño de dispositivos anatómicos.	Artículos científicos que se basen en diseño de tres dimensiones que no abarquen temas científicos o de ciencias médicas, o que no sean de estructuras anatómicas.
Para determinar el aprendizaje se tomaron artículos referentes a metodologías de aprendizaje, enseñanza con fantasmas, aprendizaje experiencial, evolución de aprendizaje, tecnología en el aprendizaje.	Artículos científicos que abarquen tipos de aprendizajes emocionales o no asociativos, todos aquellos que se basen en métodos de aprendizaje tradicional o no tecnológicos.

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias bibliográficas encontradas.

3.7. Variables de la Investigación

A continuación se observan las variables de la investigación descritas en la tabla 4.

Tabla 4. Variables y operacionales de los objetivos específicos de la investigación.

Objetivo	Variable	Indicador	Definición conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental
Elaborar un dispositivo con componente anatómico diseñado mediante el modelado en 3 dimensiones que permita simular la administración parenteral extravasal de	Dispositivo con componente anatómico y sistema mono compartimental	Proceso del diseño de elemento anatómico y fabricación del fantoma y el equipo	El modelado y los sistemas anatómicos son componentes que permiten obtener una mejor visualización de los procesos fisiológicos	Análisis del diseño del aparato, capacidades, tiempos y estructura del modelo anatómico	Diseño mediante softwares digitales. Impresión en tres dimensiones

<p>fármacos que se ajustan a un modelo mono compartimental.</p>			<p>que ocurren en el organismo(70)</p>		
<p>Optimizar las condiciones de uso del equipo elaborado de modo que reproduzca las características farmacocinéticas de la administración extravasal vía parenteral de fármacos que se ajustan a un modelo de un solo compartimento</p>	<p>Parámetros farmacocinéticos de la administración extravasal en modelo de un solo compartimento</p>	<p>Concentración de fármaco, tiempo de vida efectiva, constantes de eliminación, de absorción</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas e pueden definir como la cantidad de fármaco libre en el torrente sanguíneo en un tiempo en específico(4)</p>	<p>Espectro fotometría ultravioleta visible</p>	<p>Pruebas de optimización de las administración Mediciones del compartimento central</p>
<p>Evaluar la comprensión referente al uso del dispositivo con componente anatómico para ser empleado como herramienta de una estrategia activa de aprendizaje en el análisis de la</p>	<p>Comprensión del proceso farmacocinético mediante el uso del aparato</p>	<p>Uso del aparato de sistema abierto de un solo compartimento acoplado a un fantoma de glúteos</p>	<p>El aparato y el fantoma se consideran herramientas de refuerzo de aprendizaje del entendimiento de los usuarios mediante una manipulación física de la</p>	<p>Aparato extravasal de sistema abierto monocompartmental y componente anatómico de glúteos</p>	<p>Evaluación al usuario Encuestas al usuario</p>

<p>administración extravasal de fármacos a nivel experimental en el curso de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.</p>			<p>parte anatómica del cuerpo humano⁽⁵⁴⁾</p>		
<p>Favorecer el uso del dispositivo con componente anatómico por medio del diseño de un instructivo de uso derivado de las necesidades identificadas en la evaluación de la comprensión del uso del dispositivo por parte de los estudiantes de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.</p>	<p>Instructivo de uso del aparato</p>	<p>Elaboración del instructivo que sea una guía de ensamblaje y uso del aparato junto al modelo anatómico</p>	<p>El instructivo de uso se define como un documento cuya finalidad es evitar o prevenir errores de uso, educando al usuario y brindando la información necesaria para un correcto uso⁽⁷¹⁾</p>	<p>Guía de uso del aparato extravasal para el usuario</p>	<p>Guía de ensamblaje y uso del aparato</p>

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias bibliográficas encontradas.

3.8. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

Para la parte experimental de esta investigación se simulará la administración de un fármaco de vía parenteral extravasal, en donde se tendrá una recolección de datos por medio del muestreo del compartimento central del aparato a los tiempos específicos establecidos, realizando el procedimiento de la aplicación de una administración parenteral extravasal en el modelo anatómico. Para la determinación de la concentración se realizarán tomas de muestra por medio de jeringas plásticas de 10 mL y se tomará el volumen completo. Para obtener la información de la concentración plasmática se leerán las absorbancias de estas muestras por medio del uso de un espectrofotómetro ultravioleta visible, cabe mencionar que el aparato tendrá un ajuste previo de las condiciones de su uso, ya que se necesitan estandarizar los parámetros de desarrollo y análisis, como dosis del fármaco a administrar, velocidades de flujo, volumen del compartimento central, tiempos de muestreo, volumen de muestreo, entre otros.

Para el análisis de datos se optará por realizar análisis numéricos mediante el programa Excel, empleando las ecuaciones matemáticas que obedezcan el modelo de un sistema abierto de un solo compartimento. Adicionalmente, se evaluará tanto la repetibilidad como la robustez en las mediciones con el fin de determinar la eficiencia del aparato.

La segunda parte de la recolección de datos se basará en la opinión por parte de los usuarios, por lo que se recopilará la información por medio de encuestas cerradas aplicadas a los estudiantes del curso de Farmacocinética del II cuatrimestre del 2023. Las encuestas serán aplicadas en línea y se elaborarán en la página encuestas.com, ellas tratarán sobre tres temas, el primero es el montaje y armado del dispositivo, el segundo las condiciones que se optimizan con el dispositivo y el tercero abordará la percepción del usuario acerca del aparato luego de su interacción con él, en donde se dará un tiempo para que pueda manipularlo hasta lograr una comprensión completa del sistema y el proceso farmacocinético de la administración extravasal. Con respecto al análisis de datos se realizarán estimaciones

estadísticas mediante hojas de cálculo en Excel para determinar el nivel de conformidad y comprensión de los usuarios.

3.9. Descripción de instrumentos y Técnicas.

Para el desarrollo del objetivo principal el cual es desarrollar un dispositivo que sea capaz de emplearse como una herramienta de una estrategia activa de aprendizaje del estudiante, se realizará por medio de varios instrumentos para obtener el modelo final, como lo son:

El desarrollo tanto del aparato como del modelo anatómico que integra el dispositivo, se elaboraron varios diseños, donde cada nuevo diseño abordaba una necesidad de mejora que se presentaba en el modelo anterior. Los diseños se elaboraron en el software de modelaje denominado “Sharp3D: Modelado CAD”, el cual es una extensión de AutoCAD para modelar, todos los modelos realizados se exportaron en formato STL para impresión en 3D.

En el caso de la impresión en físico de los modelos se utilizó previo a la misma un software de corte y acomodo del dispositivo y del modelo anatómico, este software tiene como función realizar el acomodo del diseño a las dimensiones de la impresora disponible. Dicho programa se denomina Ultimaker Cura, utilizando la versión 5.2.1 del mismo.

Para la impresión de las piezas se utilizó una impresora en 3 dimensiones de marca ENDER, modelo 3, versión 2, dicha impresora logró realizar las piezas antes modeladas y cortadas con los programas descritos.

En la determinación de las concentraciones del fármaco se utilizó un espectrofotómetro ultravioleta visible de marca Agilent, modelo Cary-60, en donde se realizaron las mediciones luego de elaborar la simulación de la administración parenteral en el aparato construido. Las

mediciones realizadas correspondieron a absorbancias, las cuales fueron interpoladas con los datos de una curva de calibración de azul de bromotimol elaborada previamente.

3.10. Materiales, equipos y condiciones.

3.10.1. Materiales utilizados:

3.10.1.1. Carretes de filamento PLA (ácido poli láctico); de colores: azul pacífico, mármol claro, translúcido y blanco de marca Winkle, entre las características del mismo se tienen:

- ✓ Peso de 1 kg
- ✓ Diámetro de 1,75 mm de grosor
- ✓ Temperatura de fundido de (190 – 230)°C
- ✓ Temperatura de vertido (50 – 70)°C
- ✓ Resistente a líquidos
- ✓ Inodoro
- ✓ Resistente a la humedad
- ✓ Estable a la luz y baja inflamabilidad
- ✓ Termo formable

3.10.1.2. Jeringas de nylon marca Nipro de 10 mL con aguja.

3.10.1.3. Kits de bolsas de infusión estándar de marca Nipro

3.10.1.4. 1 balón aforado de 500 mL

3.10.1.5. 10 balones aforados de 25 mL

3.10.1.6. 1 pipeta graduada de 5,0 mL

3.10.1.7. 1 pipeta graduada de 1,0 mL

3.10.1.8. 1 pera

3.10.2. Equipos:

Dentro de los aparatos utilizados para el desarrollo del dispositivo y determinación de las concentraciones obtenidas se encuentran:

3.10.2.1. Espectrofotómetro Ultra violeta visible marca Agilent modelo Cary-60

- ✓ Voltaje de salida:
- ✓ Longitud de onda utilizada: 615 nm
- ✓ Dimensiones:
- ✓ Lámpara: Deuterio
- ✓ Detector:

3.10.2.2. Cubetas de cuarzo de 1 cm de diámetro marca Agilent

3.10.2.3. Bomba peristáltica, la cual se observa en la figura 16 tiene las siguientes

especificaciones:

- ✓ Marca: Jebao
- ✓ Modelo: Doser 3,4 Wi-fi
- ✓ Material: plástico + metal
- ✓ Voltaje: corriente directa con convertidor de 12 V (6W)
- ✓ 4 canales de dosificación con dosificaciones de 1 a 9999 mL por día con capacidad de realizar 24 adiciones por día.
- ✓ Flujo máximo de 50 mL/min
- ✓ Distancia máxima: 1,5 m
- ✓ Dimensiones: 8,75" x 3,2" x 2,8"
- ✓ Control por Wi-fi en conexión 2,4 G para sistemas operativos IOS y Android
- ✓ Alta dosificación con mucha precisión

Figura 16. Imagen de la bomba dosificadora Marca Jebao Doser 3,4 usada en la fabricación del aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma



Fuente: Elaboración propia

3.10.2.4. Software de corte Ultimaker-Cura versión 5.2.1

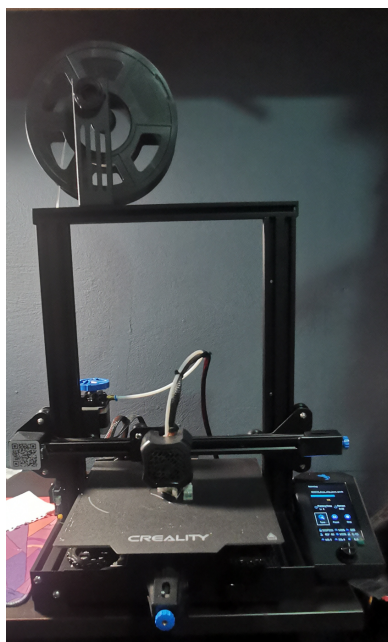
- ✓ Resolución (Calidad dinámica o altura de capa): 0,16 mm
- ✓ Relleno gradual: 20%
- ✓ Patrón de relleno: Cúbico
- ✓ Grosor de la pared de 1,2 mm con un recuento de líneas de pared de 3
- ✓ Material: temperatura de impresión: 200 °C, temperatura de la placa de impresión: 60°C.
- ✓ Velocidad: 50 mm/s

3.10.2.5. Impresora para imprimir en 3 dimensiones (figura 17):

- ✓ Marca: Ender
- ✓ Modelo: 3 V2
- ✓ Proceso de modelado: FDM (Modelado por deposición de fusión)
- ✓ Tamaño del área de impresión: 220 x 220 x 250 mm
- ✓ Material de filamento: PLA, ABS: 1,75 mm
- ✓ Formato soporte de archivo: SLT, OBJ.
- ✓ Diámetro de fusor: 0,4 mm.
- ✓ Peso: 8 kg

- ✓ Fuente de alimentación: 100 – 250 V; 50 – 60 Hz.
- ✓ Voltaje de salida: 24 V; 15 A.
- ✓ Precisión de impresión: $\pm 0,1$ mm
- ✓ Temperatura de fusor de impresión: 200° C
- ✓ Temperatura de la placa de impresión: 60° C

Figura 17. Equipo de impresión en 3 dimensiones Ender 3 V2 para la impresión en PLA



Fuente: Elaboración propia.

3.11. Componentes reactivos.

Entre los componentes reactivos utilizados para el desarrollo del aparato se tienen los siguientes:

- ✓ Azul de Bromotimol: proporcionado por el laboratorio de química de la Universidad Internacional de las Américas.
- ✓ Hidróxido de sodio en pellets: proporcionado por el laboratorio de química de la Universidad Internacional de las Américas.
- ✓ Agua destilada obtenida por medio de un desionizador de agua D-6.

3.12. Diseño de Experimentos.

3.12.1. Metodología empleada para la determinación de la curva de calibración:

Para la preparación de la curva de calibración se realizó en dos secciones, la primera la elaboración de la madre de Azul de bromotimol (ABT) de la siguiente manera:

3.12.1.1. Pesar en una balanza analítica 0,5000 gramos de ABT en un balón aforado de 500 mL, luego disolver y aforar el balón con hidróxido de sodio al 0,1 mol/L, etiquetar dicha disolución como ABT madre 1g/L.

3.12.1.2. Prepare por triplicado un balón aforado de 100 mL y coloque en él una alícuota de 10 mL de la concentración de ABT madre de 1 g/L, afore con Hidróxido de sodio al 0,001 mol/L, etiquete dicha disolución como ABT trabajo 100 mg/L.

3.12.1.3. Prepare por cada uno de los balones de disolución de trabajo de ABT 100 mg/L 10 disoluciones en balones aforados de 25 mL y tome alícuotas de 1,0; 0,3; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5 y 4,0 mL, afore con hidróxido de sodio al 0,001 mol/L y rotule como patrón 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10 respectivamente para tener concentraciones cercanas a 0,4; 1,2; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10; 12; 14 y 16 mg/L respectivamente.

3.12.1.4. Mida las absorbancias de los patrones mediante un espectrofotómetro ultra violeta visible a una longitud de onda de 615 nm, utilice como blanco el hidróxido de sodio al 0,001 mol/L.

3.12.1.5. Anote las absorbancias obtenidas en el espectrofotómetro y grafique las concentraciones de cada uno de los patrones contra las absorbancias obtenidas, realice un ajuste lineal de los datos y obtenga la curva de regresión, donde represente el intercepto, pendiente y coeficiente de correlación de los datos graficados.

3.12.2. Metodología empleada para administración extravasal parenteral de ABT en el fantoma de glúteos

3.12.2.1. Desinfecte la zona donde colocará los insumos del inyectable

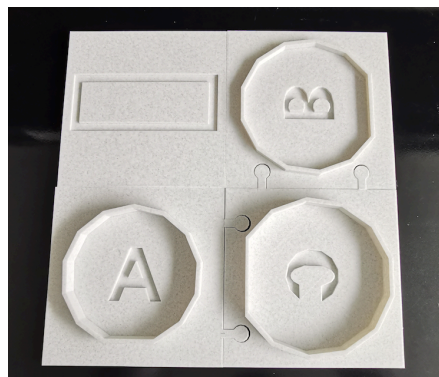
3.12.2.2. Desinfectarse las manos con alcohol etílico al 70 %

- 3.12.2.3. Colocarse el equipo de protección personal adecuado
- 3.12.2.4. Destape el vial/ampolla que contiene el fármaco
- 3.12.2.5. Tome la jeringa de 5mL y tome en cuenta todas las precauciones en la aplicación del inyectable.
- 3.12.2.6. Asegúrese de que la aguja esté en la debida posición, luego destape la capucha de la aguja.
- 3.12.2.7. Tome la cantidad de fármaco establecida en la metodología, asegurándose de no punzarse con la aguja, eliminar burbujas no deseadas dentro de la jeringa.
- 3.12.2.8. Identificar la zona de aplicación del inyectable (septum)
- 3.12.2.9. Aplicar el inyectable en una posición de 90 ° con respecto a la superficie a inyectar (glúteo), ingresando hasta la mitad de la aguja en el septum.
- 3.12.2.10. Introducir el líquido y sacar la aguja del septum
- 3.12.2.11. Tapar la aguja con la capucha correctamente y observar el avance del fármaco en el aparato.

3.12.3. Descripción y armado del aparato

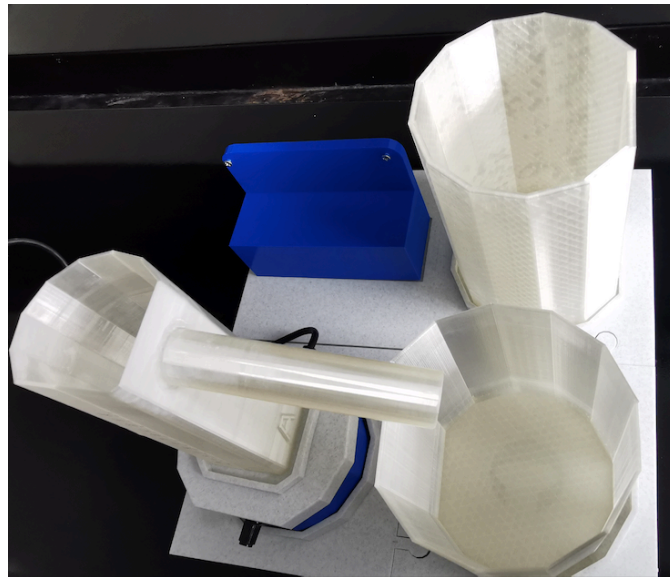
- 3.12.3.1. Montar las bases y los compartimentos como se observa en las figuras 18 y 19, asegurarse de colocarlas en una superficie plana y nivelada.

Figura 18. Acomodo de las bases de los compartimentos del aparato de sistema abierto de un compartimento



Fuente: Elaboración propia.

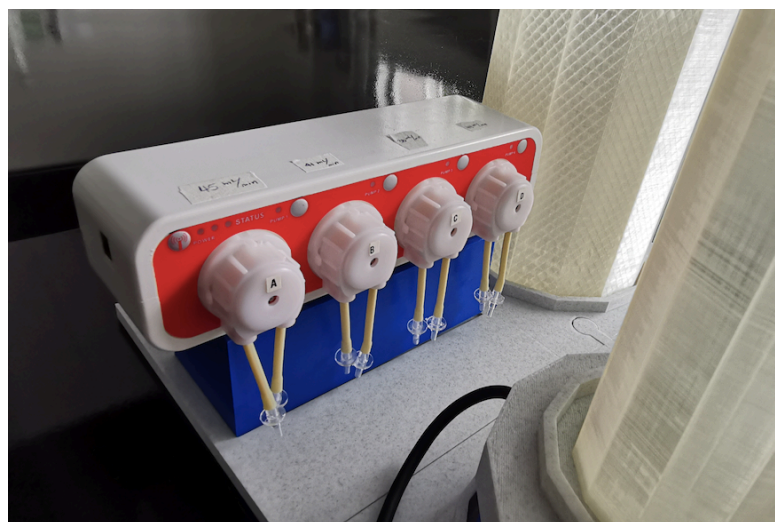
Figura 19. Acomodo de los compartimentos sobre las bases y la bomba peristáltica



Fuente: Elaboración propia.

3.12.3.2. Colocar la bomba peristáltica sobre la montura de la bomba como se observa en la figura 20, asegurarse que la bomba calce sobre los tornillos de la montura y quede asegurada.

Figura 20. Acomodo de la bomba peristáltica sobre la montura de la base de la bomba



Fuente: Elaboración propia

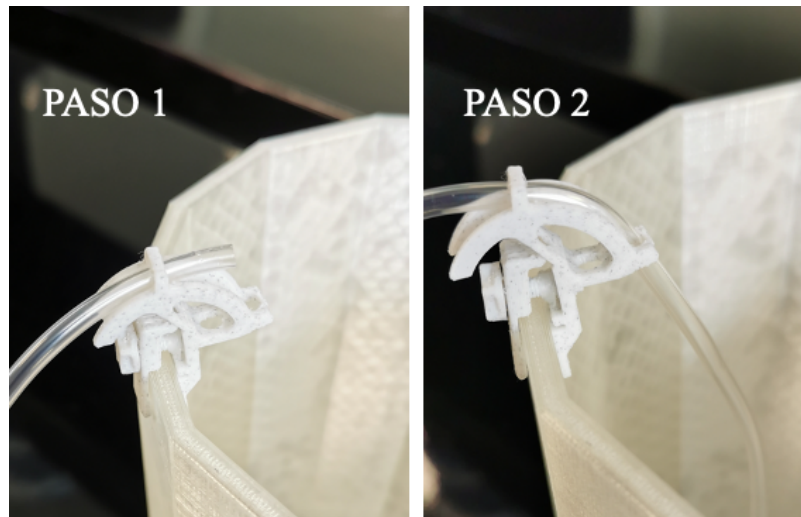
3.12.3.3. Colocar las prensas de las mangueras sobre los compartimentos A (compartimento central) y compartimento B (compartimento de abastecimiento), ajustar los tornillos si es necesario y colocar las mangueras respectivas como se ve en las figuras 21 y 22.

Figura 21. Acomodo de las prensas para las mangueras en los compartimentos A y B



Fuente: Elaboración propia.

Figura 22. Acomodo de las mangueras por las prensas de los compartimentos A y B

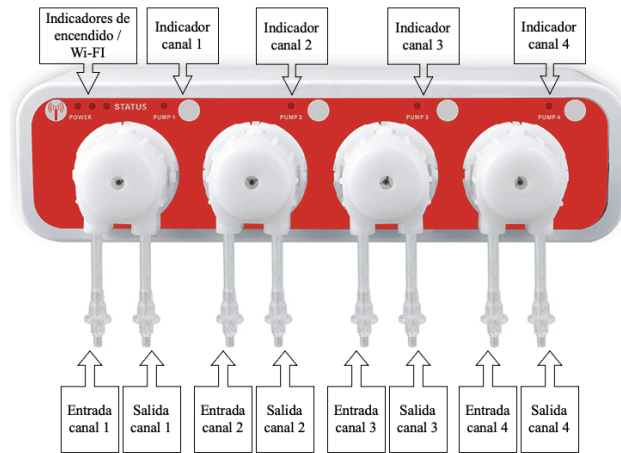


Fuente: Elaboración propia.

3.12.3.4. Acomodar las mangueras de la bomba peristáltica asegurándose que la entrada del canal sean las mangueras marcadas con las etiquetas con números en color

rojo y las salidas del canal sean las mangueras con las etiquetas de números en color negro, siendo las entradas de los canales las de la izquierda y las salidas las del lado derecho viendo la bomba peristáltica de frente, como se observa en la figura 23.

Figura 23. Orden de los cuatro canales de la bomba peristáltica Jebao



Fuente: Elaboración propia.

3.12.3.5. Acomodar las mangueras de la siguiente manera en la bomba peristáltica:

- 3.12.3.5.1. Colocar la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color rojo en una prensa colocada en el compartimento B, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla al fondo del compartimento B.
- 3.12.3.5.2. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color rojo en la entrada del canal 1 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado izquierdo del canal).
- 3.12.3.5.3. Colocar la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color negro en la prensa colocada en el compartimento A, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla a 2 cm de la salida de la prensa.
- 3.12.3.5.4. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color negro en la salida del canal 1 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado derecho del canal).

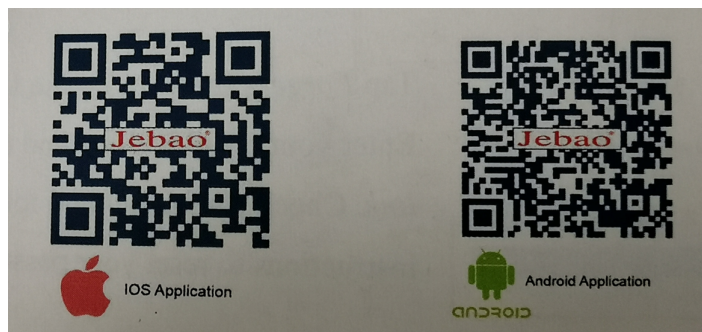
- 3.12.3.5.5. Colocar la manguera con la etiqueta “3” que tiene el color rojo en una prensa colocada en el compartimento B, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla al fondo del compartimento B.
- 3.12.3.5.6. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “3” que tiene el color rojo en la entrada del canal 3 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado izquierdo del canal).
- 3.12.3.5.7. Colocar el extremo de la manguera con la etiqueta “3” que tiene el color negro proveniente del fantoma en la salida del canal 3 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado derecho del canal).
- 3.12.3.5.8. Colocar la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color rojo en una prensa colocada en el compartimento B, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla al fondo del compartimento B.
- 3.12.3.5.9. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color rojo en la entrada del canal 4 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado izquierdo del canal).
- 3.12.3.5.10. Colocar la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color negro en la prensa colocada en el compartimento A, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla a 2 cm de la salida de la prensa.
- 3.12.3.5.11. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color negro en la salida del canal 4 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado derecho del canal).
- 3.12.3.5.12. Colocar la manguera de salida del fantoma que tiene una etiqueta rotulada como F en la prensa colocada en el compartimento A, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla en el fondo del compartimento, procurando que no golpee la pastilla de agitación.

3.12.3.6. Conexión de la bomba con la aplicación Jebao:

- 3.12.3.6.1. Conectar la bomba al dispositivo alternador a una fuente de voltaje de 120 V, automáticamente se encenderá el indicador de encendido de la bomba.

3.12.3.6.2. Escanear el código que se observa en la figura 24 y seguir los pasos que pide la aplicación, o buscar la aplicación ya sea en Apple Store o en Play Store e instalar la misma, esta es compatible con sistema operativo Apple o Android.

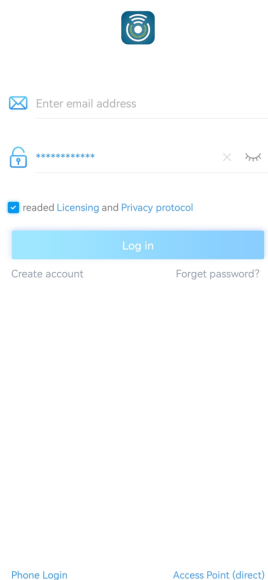
Figura 24. Códigos de instalación de la aplicación Aqua de Jebao según sistema operativo del dispositivo a utilizar



Fuente: Elaboración propia.

3.12.3.6.3. Una vez instalada la aplicación, abrir la misma y tocar crear nueva cuenta, como se observa en la figura 25

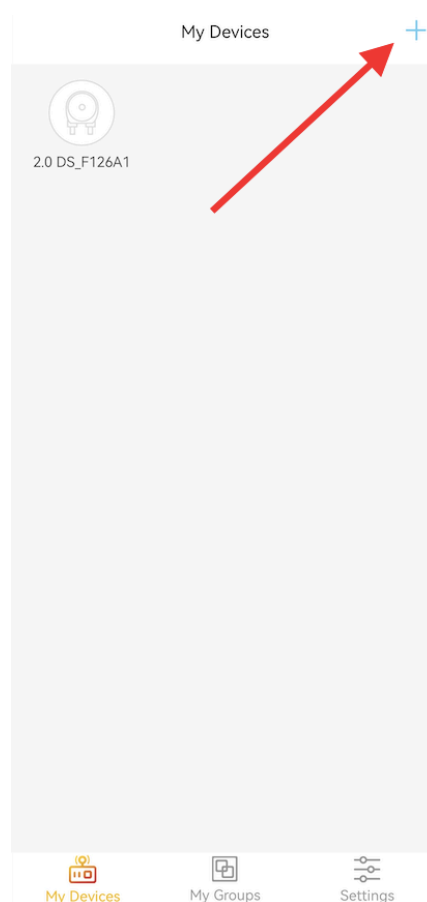
Figura 25. Pantalla de inicio de cuenta de la aplicación Jebao Aqua



Fuente: Elaboración propia

- 3.12.3.6.4. Llenar los espacios requeridos y tocar crear nueva cuenta.
- 3.12.3.6.5. Luego del registro, regresar a la pantalla de acceso y digitar los datos de la cuenta para acceder.
- 3.12.3.6.6. Agregar un nuevo dispositivo tocando el ícono de “+” o bien tocando “agregar ahora” como se muestra en la figura 26.

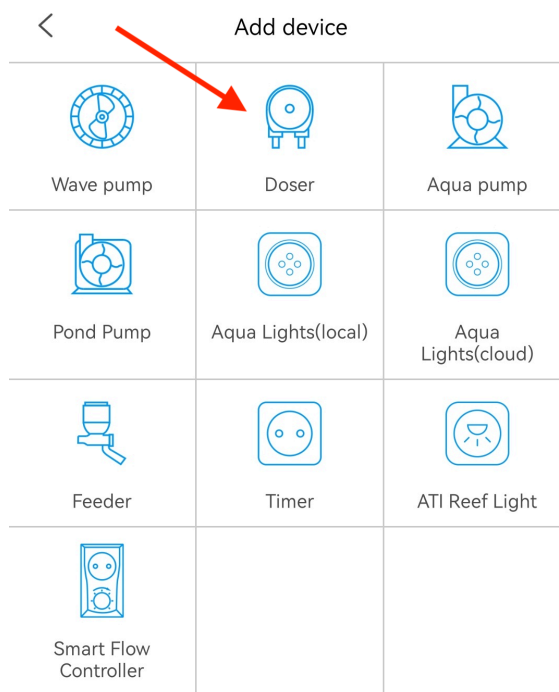
Figura 26. Adición de un nuevo dispositivo mediante la aplicación para dispositivo móvil.



Fuente. Elaboración propia.

- 3.12.3.6.7. Tocar el ícono de bomba dosificadora como se observa en la figura 27 para agregar la bomba. (asegurarse en este paso estar conectado a una banda Wi-Fi de 2,4 G).

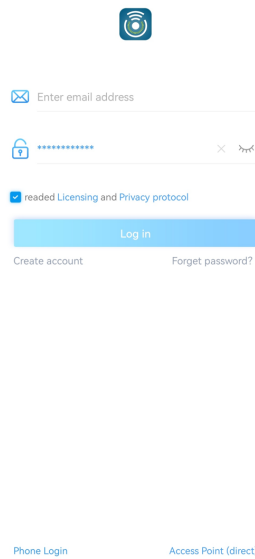
Figura 27. Pantalla de elección del dosificador para el enlace de la aplicación con la bomba



Fuente: Elaboración propia.

- 3.12.3.6.8. Presionar el botón de Wi-Fi (detallado en la figura 29) en la bomba durante al menos 5 segundos, automáticamente empezarán a parpadear las luces verde y roja del dispositivo, indicando que se encuentra en el modo de configuración.
- 3.12.3.6.9. En la aplicación tocar el cuadro de diálogo de “Dispositivo en configuración de mode inteligente” y tocar siguiente.
- 3.12.3.6.10. Ingresar la contraseña del Wi-Fi en el dispositivo (como se observa en la figura 28), manteniendo lo más cercano posible el mismo de la bomba y del router de conexión Wi-Fi; la aplicación colocará los dispositivos a conectar, seleccionar el dispositivo que se quiera agregar y tocar el nombre, seguidamente tocar agregar.

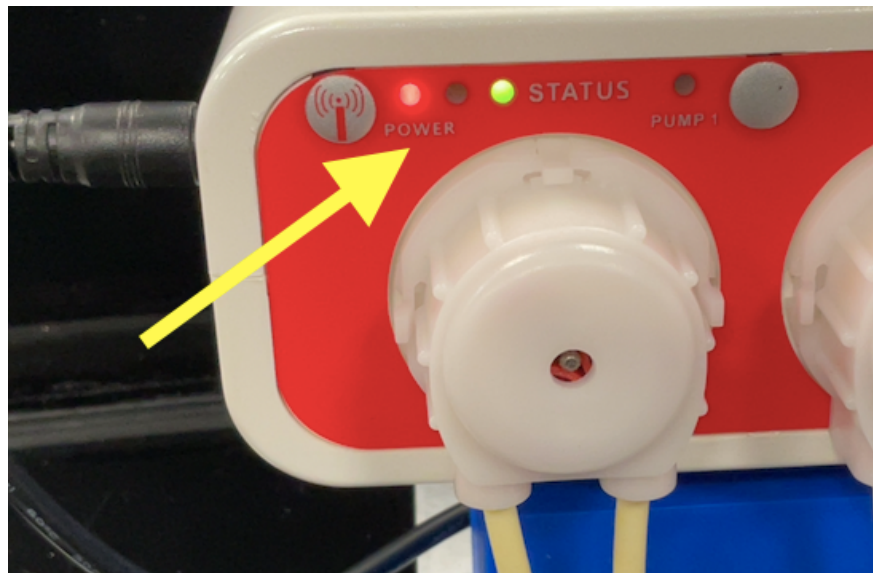
Figura 28. Creación de la cuenta para el acceso a la aplicación Jebao Aqua.



Fuente: Elaboración propia.

3.12.3.6.11. Se mostrará una pantalla indicando que el dispositivo está conectado, así mismo se ve en la bomba una luz roja y verde, como se observa en la figura 29.

Figura 29. Estado conectado de la bomba con la aplicación Jebao.

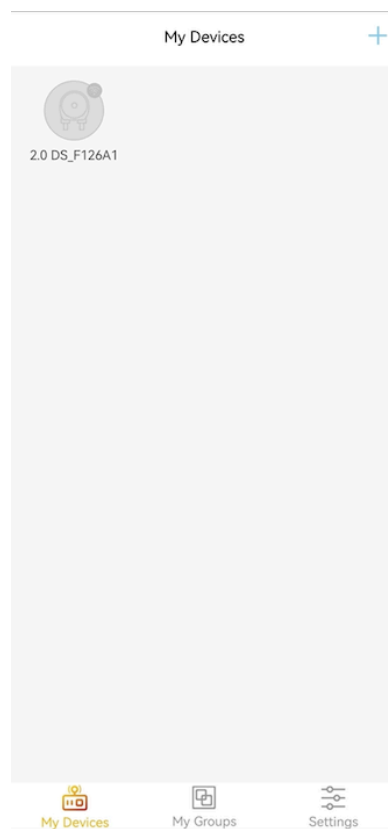


Fuente: Elaboración propia

3.12.3.6.12. De no poder conectarse de deben de revisar las conexiones Wi-Fi y seguir las indicaciones de la aplicación Aqua.

3.12.3.6.13. Para acceder a la bomba mantener pulsado el ícono del dispositivo durante al menos dos segundos, al acceder a la pantalla del aparato se verán los cuatro canales de la bomba como se describe en las figuras 30 y 31.

Figura 30. Ícono para acceder a la bomba peristáltica en la aplicación Aqua Jebao para el control de los canales



Fuente: Elaboración propia

3.12.3.6.14. Para utilizar los canales de la bomba se toca sobre el ícono del canal por acceder, pulsando durante al menos 2 segundos hasta que cambie la pantalla, una vez en el canal, accionar la bomba tocando el ícono de ON en la pantalla (figura 32), en este punto el canal de la bomba se accionará y empezará a bombear líquido por el canal, se debe de observar cómo avanza el

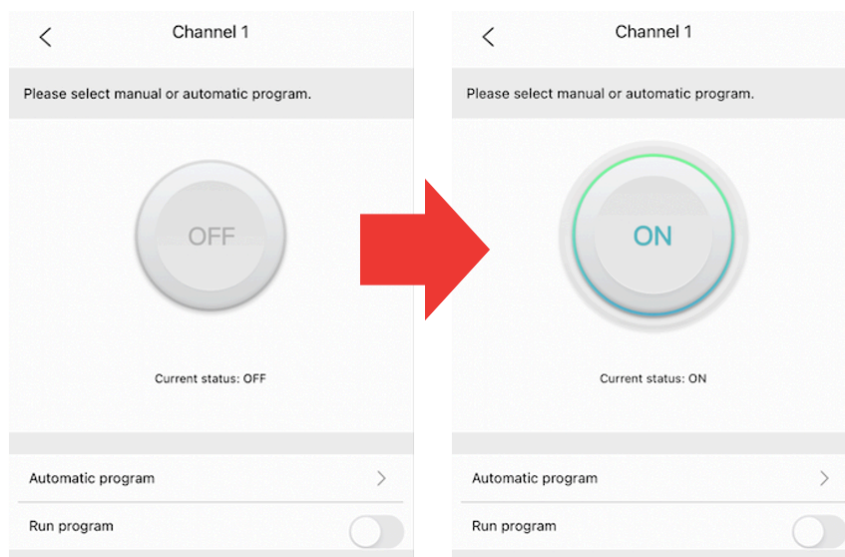
líquido, de no ser de esta manera, revisar los pasos de instalación anteriores, realizar los mismos pasos para cada canal por separado.

Figura 31. Pantalla principal del control de los canales de la bomba peristáltica en la aplicación Aqua Jebao



Fuente: Elaboración propia

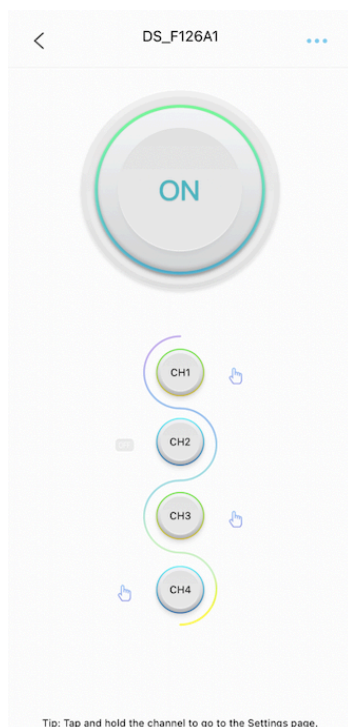
Figura 32. Accionar de los canales por individual de la aplicación Aqua para el encendido del flujo de líquido



Fuente: Elaboración propia.

- 3.12.3.6.15. Una vez en la pantalla principal verificar que se encuentra en “ON” el ícono principal como se observa en la figura 33 y observar el funcionamiento de los canales activados, esto se puede observar por el ícono de una mano que aparece a la par de cada canal encendido.

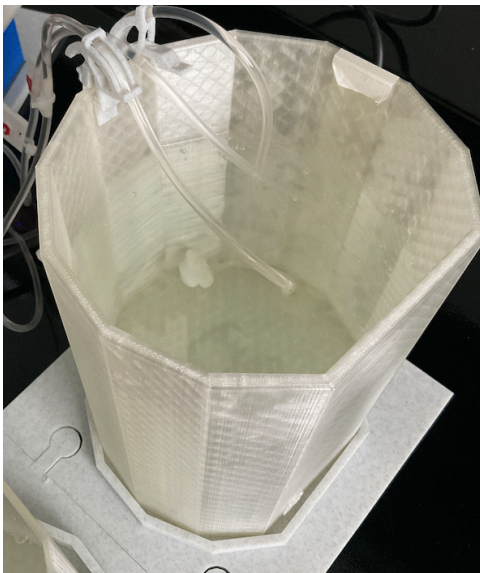
Figura 33. Pantalla principal de los canales activados de la bomba peristáltica en la aplicación Aqua



Fuente: Elaboración propia

- 3.12.3.7. Ensamble final del aparato
- 3.12.3.7.1. Colocar en el compartimento de abastecimiento (compartimento B), una solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L hasta 1 cm por abajo del tope del compartimento, asegurarse de que las mangueras con la etiqueta roja que indican los números 1, 3 y 4 se encuentren totalmente sumergidas hasta el fondo del recipiente, como se observa en la figura 34.

Figura 34. Acomodo de las mangueras en el compartimento de abastecimiento (compartimento B) y llenado del mismo

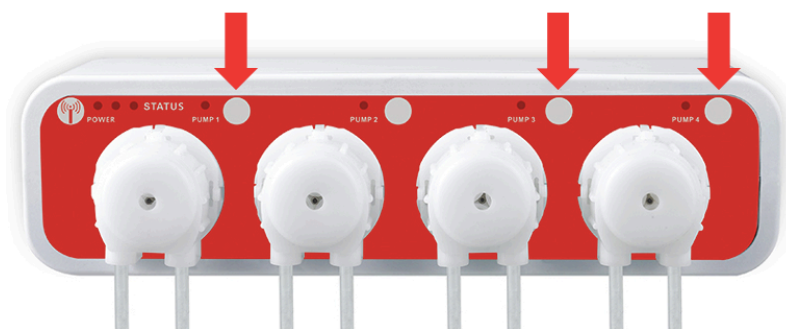


Fuente: Elaboración propia.

3.12.3.7.2. Llenar con la misma solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L el compartimento central (indicado como A), hasta que ocasione un rebalse de líquido y caiga al desecho (Compartimento C).

3.12.3.7.3. Accionar manualmente los canales 1, 3 y 4 oprimiendo el botón superior encima de la bomba de cada canal para purgar las mangueras con hidróxido de sodio al 0,001 mol/L (figura 35), asegurarse en este punto que las salidas de la mangueras queden en el compartimento central y de que no se encuentre ninguna fuga de líquido en todo el aparato.

Figura 35. Purga manual de los canales de la bomba peristáltica para llenarlos de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L



Fuente: Elaboración propia

- 3.12.3.7.4. Colocar las revoluciones por minuto (RPM) del agitador en la posición 4, asegurarse en este punto que la pastilla de agitación se encuentre dentro del compartimento A y que este se encuentre centrado con relación al centro de la base del agitador indicada como A.
- 3.12.3.7.5. Una vez llenos los canales, dejar correr el canal 3, esto para que se llene totalmente el compartimento extravasal (músculo), se debe llenar hasta el tope y se debe de asegurar que exista un goteo proveniente de este canal en el compartimento central.
- 3.12.3.7.6. Medir con una jeringa adaptada a una aguja de 5 mL, unos 3 mL de una solución de azul de bromotimol al 1 g/L, tomar todos los cuidados necesarios según el protocolo de aplicación de inyectables al momento de utilizar la jeringa y aplicar la solución.
- 3.12.3.7.7. Tomar 18 jeringas de 10 mL sin agujas y etiquetarlas respectivamente de la siguiente manera: Blanco, 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 2,5 min; 3,0 min; 4,0 min; 5,0 min; 6,0 min; 7,0 min; 8,0 min; 9,0 min; 10,0 min; 15,0 min; 20,0 min; 25,0 min y 30,0 min, colocarlas a un lado del aparato para realizar los muestreos en los tiempos necesarios.
- 3.12.3.7.8. Colocar un cronómetro que dará inicio al momento de realizar el inyectable, tomar en consideración los tiempos de muestreo de las jeringas preparadas anteriormente.

CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente apartado se darán a conocer los resultados obtenidos de la parte experimental, tanto en la manufactura del aparato como de las pruebas realizadas en los componentes por separado y juntos para optimizarlos. Dando como resultado que su funcionamiento sea en armonía con el fin de reproducir más fielmente el proceso de una administración extravasal parenteral en la zona glútea, teniendo como objetivo la obtención de los datos farmacocinéticos aceptables durante todo el experimento.

4.1. Descripción del proceso de modelado en software para impresión en 3 dimensiones

Para el desarrollo de un modelo abierto de un compartimento se tomaron en consideración varios factores, que iban desde el diseño de los frascos, altura y anchura de los mismos, hasta el diseño del fantoma y que tuviera una fiel representación de la zona anatómica donde se realizará la administración parenteral. Así mismo se pretendió que el proceso que ocurre a nivel corporal sea replicado lo más cercano posible con el aparato para poder dar al usuario una experiencia más vívida y clara del proceso farmacocinético que ocurre. Para lograr este objetivo se consideró elaborar el aparato en secciones, para un mayor facilidad de manipulación y reemplazo de alguna pieza si fuese necesario, además de brindar facilidad al momento de transportar el aparato y por último obtener un aparato de mayor tamaño al realizar el ensamblaje final del mismo.

Al momento del diseño de los compartimentos se tomó en consideración los volúmenes en los cuales según comportamientos teóricos basados en cálculos, se lograra obtener una curva de comportamiento extravasal que permita observar y obtener los parámetros farmacocinéticos propios de la administración. Así mismo se elaboraron figuras fáciles de imprimir y de elaborar para poder calcular posteriormente el volumen real de estos compartimentos. Las dimensiones y volúmenes de los compartimentos se pueden observar en la tabla 5. Otro aspecto considerado en esta etapa del desarrollo fue ajustar el sistema para que durante toda la corrida del proceso farmacocinético a través del aparato, no consuma volúmenes considerables del medio en el que disolvería el fármaco, en este caso del hidróxido de sodio, evitando incurrir en un gasto posterior en la correcta disposición final del desecho producido.

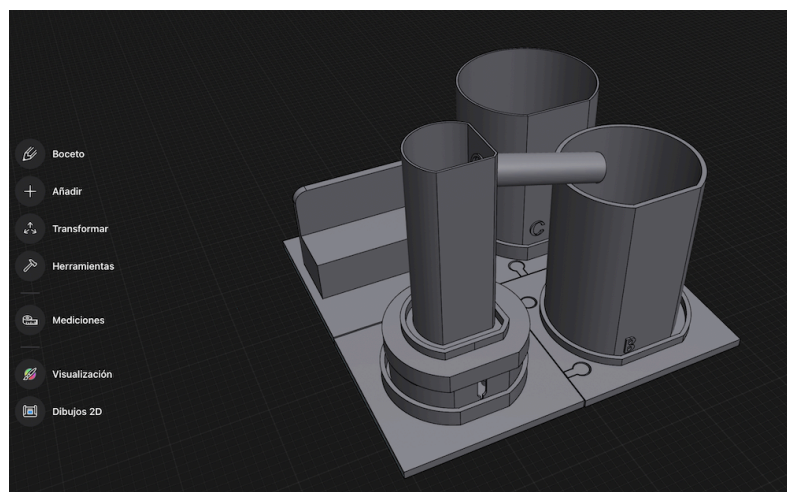
Todos los compartimentos se diseñaron en la aplicación Sharp3D, el cual es una extensión de AutoCAD para dispositivo móvil, por lo que los diseños se elaboraron en la aplicación adaptada para iPad. Esta aplicación genera una visualización en 3 dimensiones como se observa en la figura 36; cabe destacar que la altura de los compartimentos se realizó tomando los volúmenes finales de cada uno, con esto poder obtener valores finales de los volúmenes y un comportamiento esperado del fármaco en la distribución de cada uno, para esto se invirtieron horas en el diseño de los modelos estas horas variaron dependiendo del mismo y la funcionalidad de la pieza, siendo un total de 10 horas y 25 minutos aproximadamente en total de diseño del dispositivo.

Tabla 5. Datos de las dimensiones de los compartimentos diseñados en el programa Sharp3D para el aparato de administración extravasal con fantoma de glúteos

Parámetro	Compartimento A	Compartimento B	Compartimento C	Fantoma de glúteos
Alto (cm)	20	21	18	13
Diámetro (cm)	8,5	15	14	16
*Salida lateral	16	NA	NA	NA
Volumen (mL)	650	> 2500	> 2000	NA

* Se toma como referencia desde el fondo del recipiente hasta la altura total del orificio de salida lateral. Fuente: Elaboración propia.

Figura 36. Diagrama del diseño del aparato de administración extravasal en el programa Sharp3D

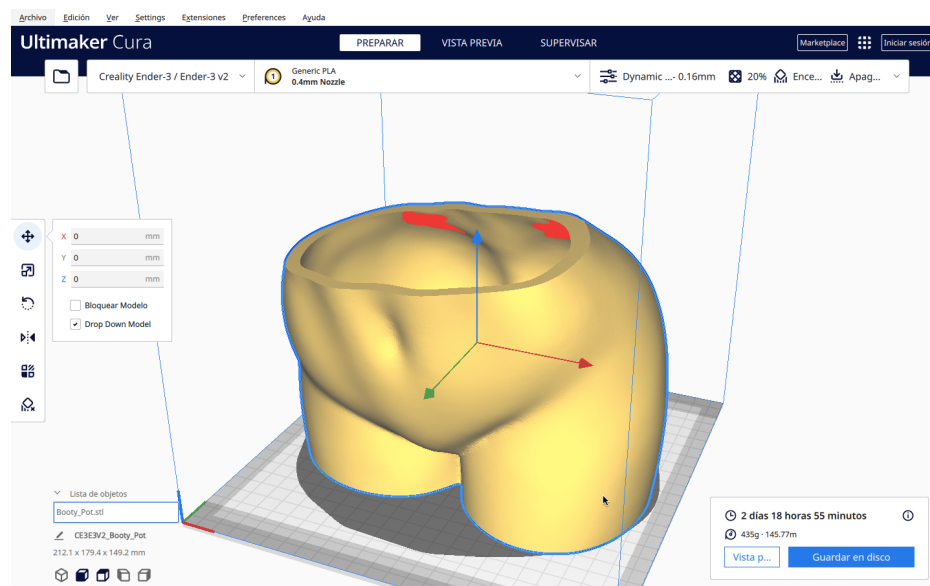


Fuente: Elaboración propia en el programa Sharp3D

Los diseños realizados en la aplicación para dispositivo móvil Sharp3D se descargaron uno por uno de la aplicación para poder acomodar y obtener un tamaño aceptable del aparato, ya que como se verá más adelante se tienen algunas restricciones de los materiales a imprimir por el tamaño de la impresora, por lo que cada archivo se descargó en formato de impresión .stl y se almacenaron por separado identificando cada uno para su posterior impresión.

Los diseños se acomodaron y se ajustó la escala de cada uno de ellos en el programa de corte Ultimaker-Cura versión 5.2.1; programa diseñado con la finalidad de servir de interfaz para impresoras de filamento fundido. Este programa se encarga de pasar de extensión .stl a un formato GCode, el cual es un formato donde se acomoda cada trazo diseñado en las aplicaciones de diseño en coordenadas XYZ, por lo cual genera un código para toda la plataforma dependiendo del área de la impresora a utilizar, una visualización del software Ultimaker-Cura para usuario Macbook se observa en la figura 37, en donde el mismo programa indica las horas de impresión así como la cantidad de material utilizado, cabe mencionar que estos datos son un promedio, pero el tiempo final puede depender de varios factores como limpieza del aparato, calidad del filamento PLA, entre otras.

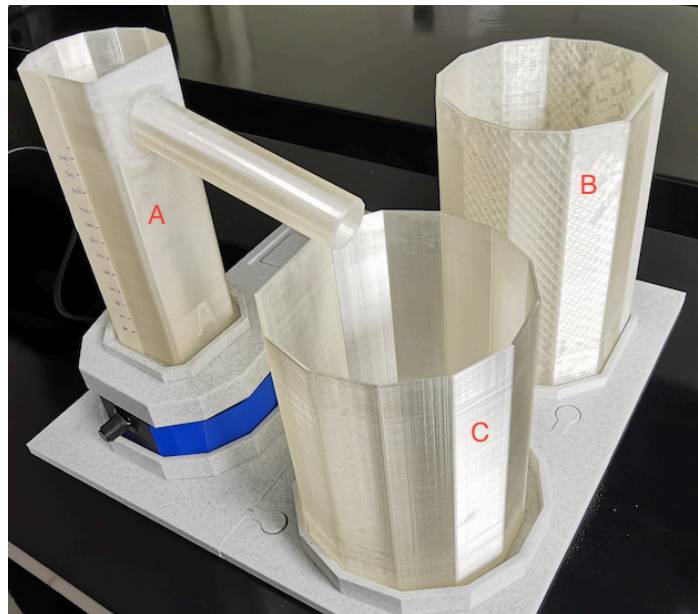
Figura 37. Visualización del software Ultimaker-Cura utilizado en el corte y escalado de las piezas diseñadas ajustada a una impresora Ender 3 V2 de filamento PLA



Fuente: Elaboración propia.

Se debe mencionar que se realizaron varios diseños con respecto al acomodo de los compartimentos, se nota en la figura anterior que los acomodos se realizaron de tal manera que se redujera el número de soportes necesarios para elaborar las piezas, pero se mantuvieron constantes algunas características como los volúmenes de los compartimentos, o las características de anchura y dimensión del fantoma. Lo anterior para partir de esta base y modificar las variables que posteriormente se mencionarán en la optimización del aparato, este resultado final se observa en la figura 38, la cual se basó en el diseño de la figura 36 como se mencionó anteriormente.

Figura 38. Modelo final luego de la impresión en 3D del aparato de administración extravasal ajustado a un modelo monocompartmental



Fuente: Elaboración propia.

4.2. Descripción del modelo anatómico y del sistema farmacocinético de modalidad abierta de un solo compartimento

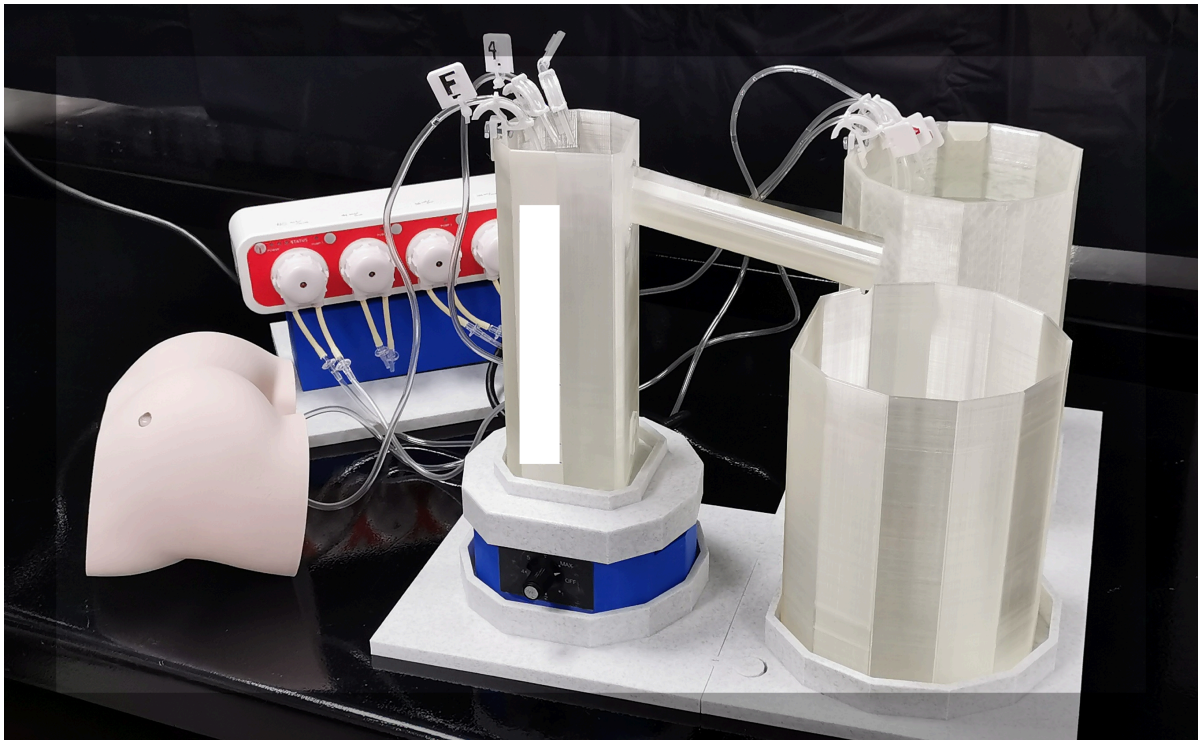
El sistema de administración extravasal y modelo abierto de un compartimento se compone de un fantoma con forma de glúteos, en donde la administración parenteral será en el cuadrante superior derecho del glúteo en el fantoma, este mismo está adaptado a un inyector de PET marca Nipro. Estos inyectores permiten la administración del parenteral con

alta fiabilidad y reproducibilidad simulando una administración real, ocasionando que el flujo que viene de la bomba permita tener una absorción adecuada para poder tener un correcto balance entre la absorción y la eliminación del fármaco (ABT).

4.2.1. Descripción del modelo abierto monocompartimental:

Para el diseño del modelo monocompartimental se tomó en cuenta características de funcionalidad tanto de las bases de los compartimentos, como de los compartimentos en sí, por lo que el sistema monocompartimental está conformado por tres componentes volumétricos con sus respectivas bases, una base para la bomba peristáltica, la bomba peristáltica y su sistema de mangueras, adjunto al sistema monocompartimental se coloca el fantoma de glúteos, todo el aparato se puede observar en la figura 39.

Figura 39. Fotografía del sistema de Administración de fármacos vía extravasal de un modelo abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.

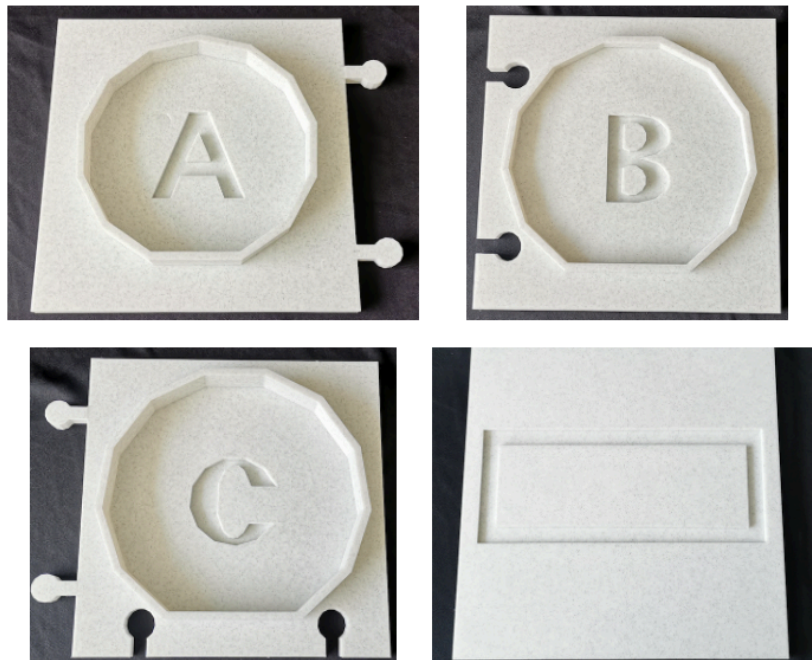


Fuente: Elaboración propia.

4.2.1.1. Bases del sistema de modelo abierto de un solo compartimento

En los diseños elaborados se consideró otorgar al modelo final de estos una forma octogonal con un corte vertical específico a cada pieza elaborada, esto para facilitar la manipulación del usuario, ya que las bases de cada sección están diseñadas para acomodar el componente volumétrico respectivo, por lo que no se puede colocar un componente en una base que no es la propia puesto que no calza en la misma. Además, se identificó cada base con la letra del componente volumétrico a ensamblar, dando la noción de asociación de letras entre estos componentes y las bases. Lo anterior buscó minimizar o eliminar errores por ensamblado por parte de los usuarios, además se colocó una barrera contenedora en las bases que cumple con dos funciones, la primera es evitar el desplazamiento del componente en la base que estos queden en un punto estático, lo cual es muy importante en el compartimento central puesto que posee agitación; y la segunda función es para retener una pequeña fuga o rebalse que se pueda tener en los compartimentos, las bases se pueden observar en la figura 40.

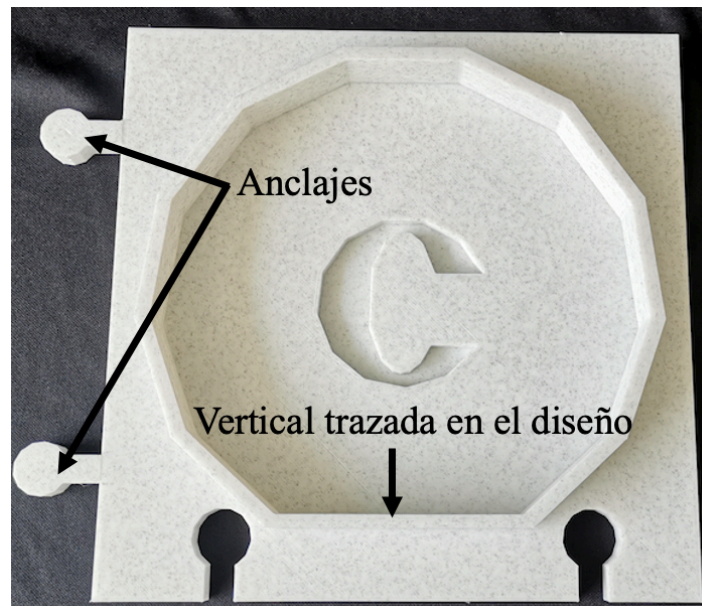
Figura 40. Bases diseñadas del modelo abierto de un compartimento para el aparato de administración extravasal



Fuente: Elaboración propia.

De la figura anterior se puede observar que cada base cuenta con una letra específica de tamaño grande en el centro de la misma, la cual es fácil de identificar, y estas tienen la forma específica de lo que se montará en ella, como se nota en la base de la bomba, la cual es cuadrada para la montura de la bomba peristáltica. En el caso de las otras bases se colocaron dimensiones de diámetro distintas, por lo que como se observa en la tabla 5 (tabla de dimensiones de compartimentos) no se puede colocar un compartimento en una posición que no es, ya que la vertical trazada en los diseños (figura 41) complica empatar el compartimento que no es propio de la base, de esta forma asegurando un correcto ensamblaje del equipo. Se observa también que las bases se imprimieron en filamento PLA de color mármol claro, dando una sensación de limpieza, con una coloración tenue y un vetado leve, ocasionando también que no se produzcan interferencias entre el color de las bases y las coloraciones que se desarrollan en los compartimentos.

Figura 41. Visualización de las verticales y los anclajes elaborados en el diseño de la base C



Fuente: Elaboración propia.

Así mismo en la figura 41 se observa que los pines que sobresalen de cada base tienen la funcionalidad de ser un anclaje entre ellas para que no haya movimientos indeseados,

dichos anclajes se diseñaron para estar a una distancia distinta entre las bases B y C que son las piezas hembra de dichos anclajes. Esto se realizó de esta forma para que las partes macho de los anclajes entren exclusivamente en la base que calzan (la base A con la C y la C con la B) y de esta manera evitar que haya confusiones al momento de ensamblaje del equipo, disminuyendo la posibilidad de tener errores por ensablado al momento de realizar la cinética establecida.

4.2.1.2. Compartimentos del sistema abierto monocompartimental

En el caso de los compartimentos se observa en la parte inferior de la región plana de cada uno la letra correspondiente al compartimento, estas letras son del mismo material del compartimento, y son de color negro para una mejor identificación, las letras de los tres compartimentos se pueden observar en la figura 42 y como se mencionó anteriormente la finalidad de esto es de hacer una relación entre compartimentos y bases, mejorando la identificación de cada parte y la ubicación de las mismas en el aparato completo.

Como se mencionó anteriormente para el diseño de los compartimentos se tomaron en cuenta dimensiones teóricas para obtener los volúmenes de los mismos, estos una vez impresos y curados se realizan mediciones de volumen de los compartimentos con probetas de 1000 mL, para conocer el volumen final real. El procedimiento realizado fue llenar los compartimentos B y C gradualmente, mediante mediciones de la probeta con hidróxido de sodio para marcar una escala volumétrica y llegar al volumen deseado, estos se ven en la tabla 5; seguidamente para el compartimento A lo que se realizó fue llenar el compartimento hasta el rebalse con hidróxido de sodio y luego medir en la probeta el volumen obtenido, en el caso de los tres compartimentos se obtuvo el volumen deseado que se calculó a la hora de realizar el diseño.

Figura 42. Identificación de los compartimentos por medio de letras en la sección plana del mismo



Fuente: Elaboración propia

Compartimento A: Compartimento central

El compartimento donde se realiza el intercambio del fármaco en la circulación sistémica es el compartimento denominado como A en el aparato, simula el sistema circulatorio donde se encuentra el plasma sanguíneo; este se diseñó con un grosor menor de diámetro en las paredes y se imprimió con un filamento transparente, con la finalidad de observar mejor el cambio de color que sucede cada vez que el fármaco (ABT) entra a circulación sistémica. El compartimento luego de impreso con las características mencionadas se puede observar en la figura 43.

Para la impresión de los compartimentos se utilizó una boquilla de 0,4 mm de diámetro, lo cual hace que el espaciado entre capa y capa sea muy pequeño permitiendo que no hayan filtraciones en los compartimentos ya que la deposición del material es muy cercana entre sí, esto permite cierto nivel de impermeabilidad y le brinda al modelo un acabado mejor ya que no se observan líneas muy gruesas en las paredes del compartimento.

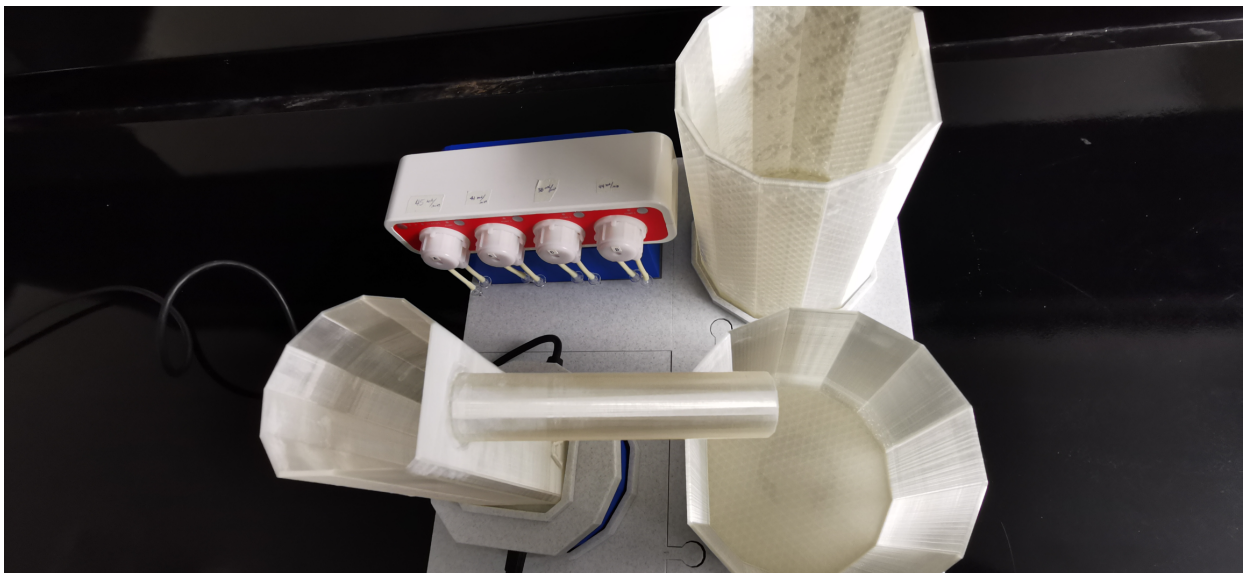
De la misma forma en el diseño del este compartimento se calculó que el largo del conducto de la salida de eliminación del compartimento central caiga en el centro y dentro del compartimento de eliminación (compartimento C), esto se puede observar en la figura 44. Con lo anterior se facilita observar el proceso de eliminación por depuración renal del sistema abierto de un compartimento.

Figura 43. Compartimento central, denominado como Compartimento A del sistema abierto monocompartimental



Fuente: Elaboración propia

Figura 44. Distancias de los compartimentos entre sí luego de la impresión en 3 dimensiones del sistema abierto de un compartimento



Fuente: Elaboración propia.

Compartimento B: Compartimento de abastecimiento

Para el compartimento de abastecimiento que se puede observar en la figura 45, se tuvo una consideración en particular con respecto a los otros dos compartimentos, la cual fue de utilizar el doble del grosor en las paredes del mismo, esto es debido a que este es el compartimento de mayor volumen, por lo que se elaboró más robusto para que tenga la capacidad de contener el líquido que se coloca en él. Este compartimento posee un volumen un poco mayor a los 2,5 litros, y en el sistema representa el abastecimiento de plasma hacia el corazón o sistema circulatorio central, en el sistema diseñado este abastece tanto a la eliminación como al fantoma, por lo que se puede observar un sistema circulatorio más afín a lo que ocurre a nivel corporal humano.

Figura 45. Compartimento de abastecimiento, denominado como compartimento B del sistema abierto monocompartimental



Fuente: Elaboración propia

Compartimento C: Compartimento de eliminación

El compartimento de eliminación es el encargado en el sistema de recibir la eliminación del compartimento central y su forma se puede observar en la figura 46. Este componente tiene el mismo grosor que el compartimento A, se nota de este que, como es el abastecimiento del flujo de la eliminación y que utiliza los canales 1 y 4, este flujo de líquido es constante, por lo que permite obtener una cinética de eliminación que se ajuste a un modelo de orden 1, lo cual se evidencia en los resultados que se expondrán más adelante. Este compartimento tiene un volumen un poco mayor a los 2,0 L y se le colocó dentro de él una placa elaborada del mismo material que tiene la función de servir como una barrera o resbaladilla que hace que el líquido que cae proveniente del compartimento central no choque directamente con el líquido que está dentro del compartimento de eliminación, impidiendo que haya salpicaduras de líquido y por lo tanto derrames indeseables, esto se puede observar en la figura 47.

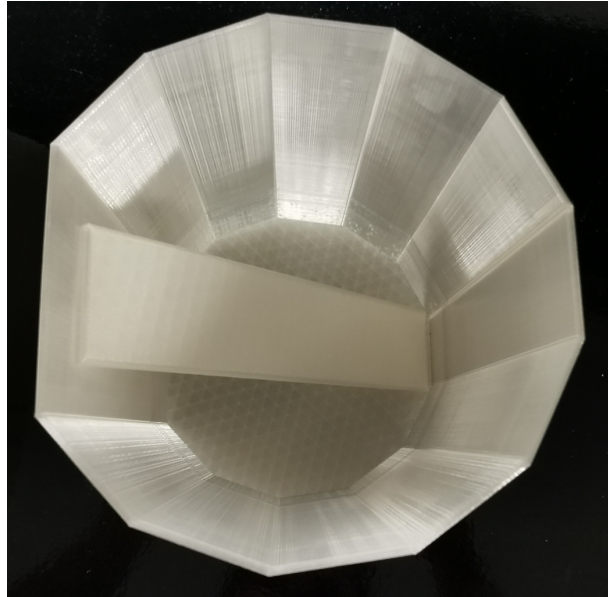
Con respecto a este componente volumétrico denominado C, podría adaptarse una salida de líquido, para simular la toma de muestras de orina y realizar un eventual análisis renal a través de método que corresponda, como por ejemplo los métodos de Acumulación de Residuales Excretados (ARE) o el método de Velocidad de Excreción Urinaria (VEU).

Figura 46. Compartimento de eliminación, denominado como compartimento C de sistema abierto monocompartimental



Fuente: Elaboración propia.

Figura 47. Pieza para evitar salpicaduras del compartimento C del sistema abierto monocompartimental



Pieza para evitar salpicaduras (parte interna del componente) y el compartimento de eliminación “C”. Fuente: Elaboración propia.

Agitador del compartimento central

Para la creación del agitador del compartimento central se tomó un sistema de imanes rotatorios y se diseñó un cuerpo para el mismo, tomando en consideración dejar en la tapa del agitador la identificación y la delimitación al igual que se hizo con las bases de los componentes volumétricos, se dejó una configuración con cortes en la tapa que ocasiona que el compartimento se pueda colocar de una única manera. En la pieza inferior del agitador se encuentra colocado el sistema electrónico que regula las revoluciones por minuto, este tiene una conexión de 110 V y salida a tierra, para el experimento de administración extravasal se optimizó a un nivel de 4, el cual otorgaba una agitación homogénea y constante a todo el compartimento, que permite que el fármaco (ABT) se distribuya mejor, simulando lo que sucede en el sistema circulatorio del cuerpo humano; todo el agitador se unió mediante tornillos que calzan ambas piezas, la imagen del agitador se puede observar en la figura 48.

Figura 48. Agitador magnético del modelo abierto de un compartimento elaborado

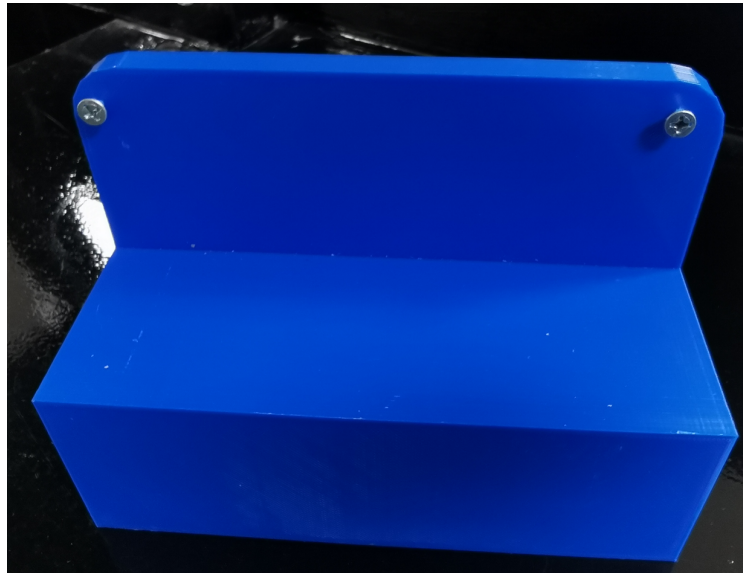


Fuente: Elaboración propia.

Montura de la bomba peristáltica

Debido a que se adquirió por aparte la bomba peristáltica, se diseñó a la medida tanto la montura como la base de la bomba luego de adquirida, en esta se tomó en consideración el alto de las mangueras de salida de la bomba, por lo que se realizó una base que soportara colocar la bomba como si estuviera sujeta a la pared. Este diseño reduce algún efecto que se pueda producir por vibraciones o movimientos indeseados, la medida de la montura es de 6 cm de alto x 17 cm de ancho para la parte frontal y la parte trasera tiene un alto total de 12 cm donde se coloca la bomba a los tornillos de sujeción, la montura de la bomba se observa en la figura 49, en donde se imprimió con un color azul para empatar el color del agitador y fuera armonioso con el resto del aparato.

Figura 49. Montura impresa de la bomba peristáltica elaborada por el modelo de FDM



Fuente: Elaboración propia

4.2.1.3. Bomba peristáltica (sistema cardiaco)

En el diseño del aparato, el sistema de bombeo es crucial para estandarizar la cinética de administración extravasal ya que debe de cumplir con varios requisitos, como lo es mantener un flujo constante en todos los compartimentos, tener un flujo peristáltico y ser fácilmente manipulable, esto se logró con la bomba adquirida, la cual es de marca Jebao. Cabe mencionar que el uso principal que le da el fabricante es la dosificación precisa para administrar nutrientes en sistemas de acuarios.

Aunque el fin de la bomba de acuerdo con el fabricante, no es el mismo que se le brinda en el dispositivo diseñado en este proyecto, con un ligero cambio en la programación y la calibración se logró optimizar las condiciones para que pudiera suplir un flujo fijo y durante un tiempo determinado en la cinética, y aunque no se pueda modificar los flujos de los canales en la bomba, la razón principal por la que se seleccionó la bomba es por ser de tipo peristáltico, ya que esta simula con más fidelidad el peristaltismo real ocurrido en el sistema sanguíneo y el bombeo que causa el corazón al inyectar y eyectar plasma del mismo.

Otra razón por la cual la bomba fue seleccionada es debido a su facilidad en la manipulación y conexión a cualquier dispositivo móvil con sistema operativo IOS o Android, lo cual baja el costo del aparato al no tener que utilizar una computadora ni un software para poder manipular el sistema de bombeo, bajando la dificultad de uso por parte de un primer contacto del usuario con el aparato.

Figura 50. Prensas elaboradas para sostener las mangueras en los compartimentos del sistema abierto monocompartmental, evitando salpicaduras o derrames



Fuente: Elaboración propia.

Para el sistema circulatorio se seleccionó las mangueras de equipos de infusión ya que tienen un calibre adecuado para simular el sistema circulatorio y son moldeables, y una de las razones principales es que son de medida estándar entre todas las bolsas de infusión por lo que son fáciles de reemplazar si se tornan opacas o sucede algún corte en el aparato. El intercambio de partes del dispositivo también es un requisito importante del mismo, ya que puede sufrir modificaciones dependiendo de lo que se desee realizar, las mangueras se observan en la figura 50, en donde se puede observar que la manipulación a través de las prensas de los canales es sencilla ya que la manguera toma la forma de la prensa y dirige el líquido hacia el compartimento evitando que haya salpicaduras o el líquido quede por fuera del compartimento.

4.2.2. Descripción del fantoma (región glútea)

Para la administración extravasal se consideró realizar un sistema donde el usuario pudiera tener una experiencia muy similar a aplicar un inyectable y la forma correcta de aplicar el mismo, por lo cual se elaboró un fantoma el cual es una pieza anatómica que toma en consideración desde la parte posterior de la cintura pélvica hasta la parte superior del muslo posterior visto de manera distal, el mismo se observa en la figura 51, este fantoma tiene varias características las cuales son:

- ✓ Coloración piel y textura rugosa: Debido a que se quiso dar una apariencia lo más cercano posible a la zona glútea del ser humano se realizó el diseño con curvaturas de la anatomía humana, por lo que el fantoma simula una versión en pequeño de esta zona muscular, así mismo se decidió dar una coloración piel clara a la pieza y con un pequeño grado de porosidad, dando la apariencia de una textura no uniforme como se puede presentar en zonas de la piel.
- ✓ Tamaño adecuado con respecto al aparato del sistema abierto monocompartimental: con respecto a las medidas del fantoma estas se observan en la tabla 5, en donde se decidió realizar una pieza pequeña para tener una manipulación más sencilla de la misma y de esta manera que pueda colocarse aunque sea en espacios reducidos con todo el sistema abierto monocompartimental, se obtuvo de la impresión en 3 dimensiones una pieza que refleja adecuadamente la zona deseada, ya que aunque fuese pequeña en comparación a la anatomía a escala humana, los detalles de la misma y la forma final hacen que sea adecuada para representar una administración de un inyectable.
- ✓ Capacidad de colocar el inyector en el cuadrante superior ya sea derecho o izquierdo dependiendo del glúteo seleccionado: Como se ve en la figura 51, el fantoma está provisto con un agujero en el cuadrante superior izquierdo del glúteo del fantoma (viéndolo de frente en una posición boca abajo del fantoma), que es donde se coloca

el inyector del sistema de mangueras. De esta forma el fantoma se puede dar al estudiante un refuerzo de la zona correcta de aplicación del inyectable y la forma adecuada de realizarlo (técnica propia de aplicación de inyectables), por lo tanto, con esta configuración no existe alguna otra posibilidad que se aplique el inyectable en una zona que no sea la correcta, esto se puede visualizar en la figura 52.

Figura 51. Vistas superiores del fantoma de glúteos elaborado para el sistema abierto monocompartimental

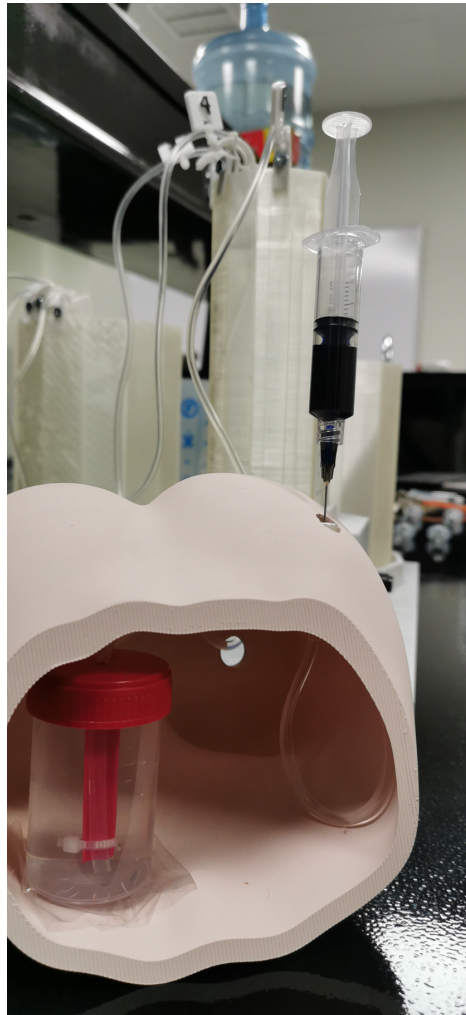


Fuente: Elaboración propia.

- ✓ Fácil de limpiar y secar: Debido a que el fantoma al igual que el aparato de sistema abierto monocompartimental son elaborados a base de PLA que es un plástico, son fáciles de limpiar, ya que solamente se limpia con agua y se seca para poder seguir utilizándolo, por lo que al finalizar el experimento solamente se seca y se almacena, no requiere de mucho mantenimiento y/o cuidados extra.

- ✓ Fácil de manipular, no se quiebra: Como se mencionó anteriormente debido al material del que está elaborado el fantoma, este es fácil de manipular debido a las curvaturas que presenta, dando facilidad al sostener y manipular, puesto que el tamaño del mismo ayuda a tomarlo con una sola mano y reduce el miedo de quebrar la pieza, por lo que da una sensación de confianza al momento de la manipulación.

Figura 52. Inyección de la solución de ABT en el sitio de aplicación en el fantoma de glúteos y visualización interna del fantoma



Fuente: Elaboración propia.

- ✓ Estructura rígida: debido a que se imprimió en una sola pieza, el fantoma es una estructura rígida, pero cuenta con un interior vacío, esto ayuda a poder observar el sistema interno de mangueras y los componentes internos. En la figura 52 se observa que por la rigidez del inyector se tiene una manipulación sencilla, aparte de que cuenta con una gran abertura cubierta por una tapa desmontable, al dejar el interior vacío permitió que la pieza tuviera poco peso, que es una característica que también brinda el material de confección, ocasionando que se tenga una mejor manipulación y sea de fácil movilización

Se nota en la figura 52 que dentro del fantoma se observa un recipiente plástico denominado “músculo”, del cual se hablará posteriormente, este se seleccionó debido a que permite visualizar el proceso de dilución del fármaco (ABT) a lo largo del compartimento ya que es transparente y permite observar el aclaramiento del recipiente plástico o músculo y como el compartimento central cambia de color por la acción del azul de bromotimol. Este compartimento extravasal tiene en el centro de la tapa una pequeña “espátula” que se utilizó como guía para colocar la manguera proveniente del inyector y de esta manera hacer que el ABT se incorpore en el compartimento desde el fondo hacia la superficie, provocando un efecto visual de absorción e intercambio entre el “músculo” y el sistema circulatorio.

Una de las ventajas de diseño del dispositivo es que el recipiente plástico al igual que las mangueras son insumos estándar elaborados en masa por lo que son fácil adquisición y de reemplazar si fuere necesario, aparte que como se mencionará posteriormente se pueden hacer modificaciones en este compartimento para poder medir otros parámetros farmacocinéticos como lo es el periodo de latencia.

4.3. Azul de bromotimol, calibración y determinación de longitud de onda

Para poder determinar las concentraciones en el sistema abierto de un compartimento se tuvo que realizar la curva de calibración previamente. Para esto se utilizó el reactivo azul de bromotimol, en donde se realizó una disolución madre de 0,5214 gramos del indicador en un volumen de 500 mL en total, para obtener una concentración de 1,0428 g/L de esta disolución, posteriormente se tomó una alícuota de 10 mL de la disolución madre y se disolvió en un volumen final de 100 mL, obteniendo por lo tanto una concentración de 104,28 mg/L en una disolución que se denominó intermedia. Para la curva de calibración se tomaron alícuotas de la disolución intermedia en balones aforados de 25 mL y se midieron las absorbancias en un espectrofotómetro ultravioleta visible, como se ve en la figura 53, luego de obtener las absorbancias se graficaron en función de la concentración de los patrones para obtener la recta de calibración.

Figura 53. Datos de las absorbancias de la curva de calibración de azul de bromotimol en el ultravioleta visible Agilent Cary-60

5/26/2023 6:06:11 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 5/26/2023 5:57:35 PM
Método:
Versión 5.0.0.999
Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0432)	615.0
1	0.0266	615.0
2	0.0816	615.0
3	0.1346	615.0
4	0.2685	615.0
5	0.4122	615.0
6	0.5427	615.0
7	0.6757	615.0
8	0.8161	615.0
9	0.9518	615.0
10	1.0861	615.0

Fuente: Elaboración propia basada en datos experimentales obtenidos.

Se realizaron por triplicado las curvas de calibración para obtener una mejor reproducibilidad de los resultados de los datos, las muestras de las réplicas se tomaron a partir de la disolución intermedia, por lo que se tuvieron 3 disoluciones intermedias y 30 disoluciones de patrones, estos se numeraron del 1 al 10 por cada curva. Los datos de las tres réplicas se observan en la tabla 6, obtenidos los datos mediante un espectrofotómetro ultravioleta visible a una longitud de onda de 615 nm.

Se observa de la tabla 6 que se tienen desviaciones muy bajas de las réplicas obtenidas mediante el análisis de las absorbancias, y se nota también que las desviaciones porcentuales son relativamente bajas indicando que la variación en las absorbancias son mínimas entre réplicas, ya que no se supera el 2,5 % (en la desviación más alta) con respecto a las absorbancias medidas y que la linealidad de los datos es bastante reproducible, los datos resumidos se observan en la tabla 7.

Tabla 6. Datos de las tres réplicas de las curvas de calibración de azul de bromotimol con NaOH 0,001 mol/L leídos en un ultravioleta visible Cary 60 a 615 nm.

Patrones	Concentración (mg/L)	Absorbancia			Promedio	Desviaciones	Desviación Porcentual
		Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3			
1	0,417	0,0266	0,0274	0,0274	0,0271	0,00046	1,70
2	1,251	0,0816	0,0850	0,0821	0,0829	0,00184	2,21
3	2,086	0,1346	0,1348	0,1353	0,1349	0,00036	0,27
4	4,171	0,2685	0,2685	0,2706	0,2692	0,00121	0,45
5	6,257	0,4122	0,4103	0,4095	0,4107	0,00139	0,34
6	8,342	0,5427	0,5502	0,5420	0,5450	0,00455	0,83
7	10,428	0,6757	0,6778	0,6826	0,6787	0,00354	0,52
8	12,514	0,8161	0,8142	0,8152	0,8152	0,00095	0,12
9	14,599	0,9518	0,9498	0,9509	0,9508	0,00100	0,11
10	16,685	1,0861	1,0906	1,0857	1,0875	0,00272	0,25

Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos.

Tabla 7. Datos de los promedios y desviación de los parámetros de regresión lineal obtenidos mediante las curvas de calibración del azul de bromotimol

Parámetros	Réplicas			Promedios	Desviación estándar
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
Pendiente	0,0652	0,00652	0,00651	0,0652	0,00003
Intercepto	-0,0006	0,0006	0,0003	0,0001	0,0006
Coefficiente correlación	0,99996	0,99993	0,99998	0,99996	0,00003

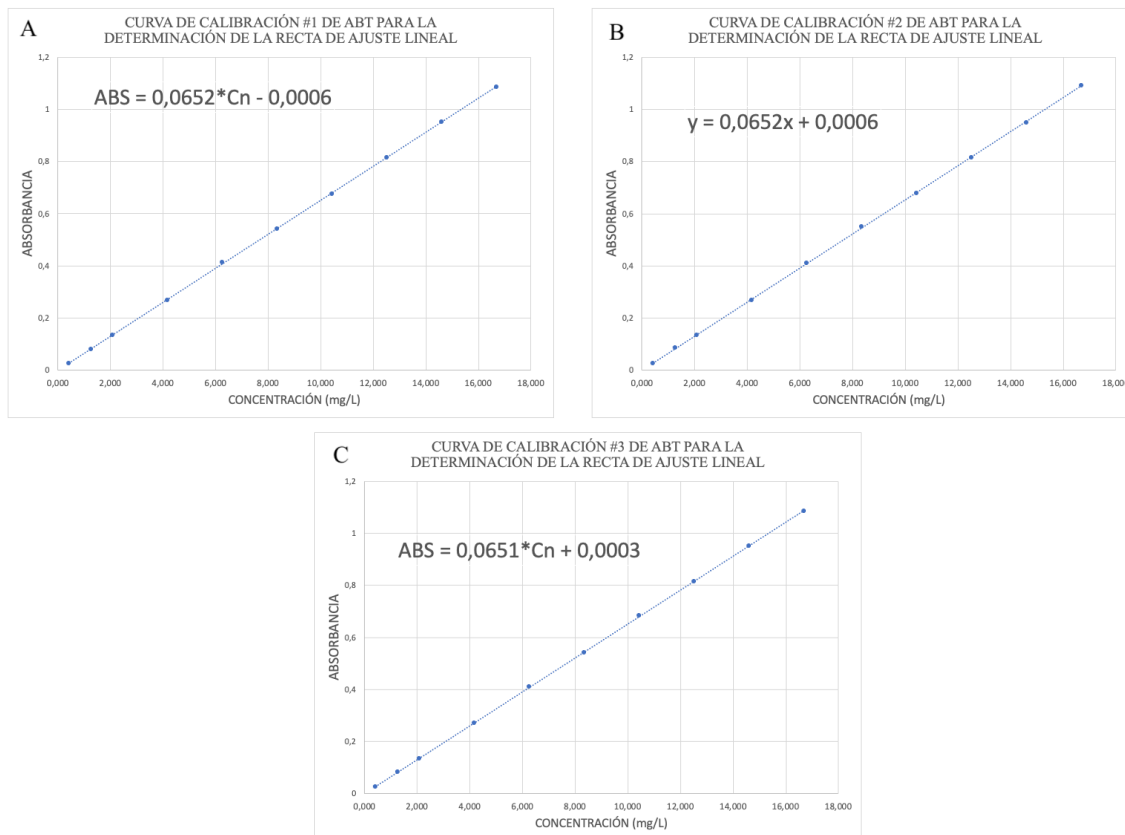
Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos.

Se nota en la tabla anterior que se tienen desviaciones estándar relativamente bajas, ya que los datos de la linealización de las concentraciones plasmáticas son muy constantes y por lo tanto la variación de los parámetros son muy bajas y el error de los mismos es mínimo. Solamente en las desviaciones del intercepto se observa un incremento con respecto al resto, esto se debe a que las concentraciones realizadas son muy bajas y una pequeña variación en la pendiente significa un cambio alto en el intercepto de los datos. Como resultado de los datos se obtiene la ecuación promedio de la recta de calibración obtenida para la interpolación de los datos extravasales, que se observa en la ecuación 21, de la misma manera las curvas de ajuste se observan en la Gráfica 1.

$$\text{Absorbancia} = (0,06516 \pm 0,00003) * Cn_{\text{muestra}} + (0,0001 \pm 0,0006)$$

Ecuación 21. Ecuación de la linealización promedio de los datos obtenido de las tres réplicas de la curva de calibración realizada

Gráfica 1. Curvas de calibración de los patrones de ABT para la determinación de los parámetros de linealidad



Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos.

4.4. Variables a optimizar según el modelo farmacocinético:

Debido a que se deseaba tener el efecto de un bombeo peristáltico como el que utiliza la bomba en el presente proyecto, se tuvo que trabajar con condiciones fijas con las que contaba la bomba, una de las cuales era mantener un flujo fijo (constante) en cada uno de los canales que posee. Por lo cual las condiciones a optimizar del dispositivo para poder tener un equilibrio entre la absorción la eliminación son las siguientes:

- ✓ Dosis a administrar
- ✓ Flujo de eliminación determinado en mL/min
- ✓ Longitud del sistema circulatorio de la administración extravasal
- ✓ Volumen del compartimento extravasal en el fantoma
- ✓ Tiempos de toma de muestras

4.4.1. Dosis a administrar

En el caso de la dosis a administrar, se tenía un rango de trabajo de 1 a 4 mL de una solución de ABT de concentración de 1 g/L para trabajar según cálculos teóricos elaborados. Este rango se determinó tomando en cuenta una concentración en el Compartimento central como si se realizara una administración intravenosa rápida, la cual sería el máximo que se pueda tener en cualquier momento del experimento, por lo que tomando en cuenta un rango de administración mínima de 1 mL y máxima de 4 mL de la solución de ABT 1 g/L, se tendrán concentraciones máximas en el compartimento central de 1,54 mg/L a 6,15 mg/L. Este intervalo de posibles concentraciones se encuentra dentro del rango de la curva de calibración mencionada.

Al inicio de esta etapa de la investigación se utilizaron 4 mL del ABT, teniendo concentraciones plasmáticas un poco bajas debido a que el tamaño del compartimento extravasal o músculo que se estaba utilizando se mostró relativamente grande para esta dosis de ABT administrada. De este resultado se dedujo que el tamaño del recipiente que simula el músculo o sitio de administración, es determinante en el establecimiento de la posible dosis del fármaco a administrar para que alcance concentraciones plasmáticas aceptables que permitan obtener los parámetros de absorción requeridos, principalmente la constante de velocidad de absorción. Al final de la optimización del aparato se administraron 3 mL de la concentración de ABT de 1 g/L, obteniendo por lo tanto una concentración plasmática máxima alrededor de 3 mg/L como se ve en la tabla 6.

4.4.2. Flujo de eliminación determinado en mL/min

Con la variable del flujo de eliminación se observó en pruebas de medición de caudal de flujo de los canales de la bomba peristáltica que este era muy lento comparado con el de absorción, por lo que la pendiente de la constante de eliminación era muy baja, dando en pruebas previas, una relación poco óptima para establecer las condiciones del aparato. En este punto se consideró aumentar este caudal, por lo que se colocaron dos canales para realizar el trabajo de la eliminación del sistema.

La bomba peristáltica, tal y como se ha mencionado, además de la eliminación del fármaco del compartimento central, se encarga de transportar el fármaco desde el sitio de administración hasta el compartimento central. Derivado de lo anterior debía determinarse cuáles canales se colocan de eliminación y cuáles de absorción, para esto se realizaron pruebas de flujo por separado a los canales de la bomba.

En la selección de los canales que se dispondrán para cada uno de los procesos, absorción y eliminación, se determinó que la velocidad teórica alcanzada por los canales 1 y 4 eran los más óptimos para colocar el flujo de eliminación ya que en promedio los flujos de cada uno eran de 44 y 42 mL/min respectivamente, y en conjunto alcanzaron flujos cercanos a los 80 mL/min. El canal 3 se seleccionó para el flujo que simulará el sistema circulatorio de la zona glútea, ya que se observó que este era el canal con el flujo menor y más estable de todos los canales, con un valor de 38 mL/min. Estos ajustes permitieron, desde el principio de los experimentos, que el flujo de eliminación fuese constante, lo que se reflejó en los valores de la constante de eliminación y las desviaciones relativamente bajas obtenidas en la determinación de este parámetro. Estos datos y valores de la constante de eliminación son reportados más adelante en el presente documento.

4.4.3. Longitud del sistema circulatorio de la administración extravasal

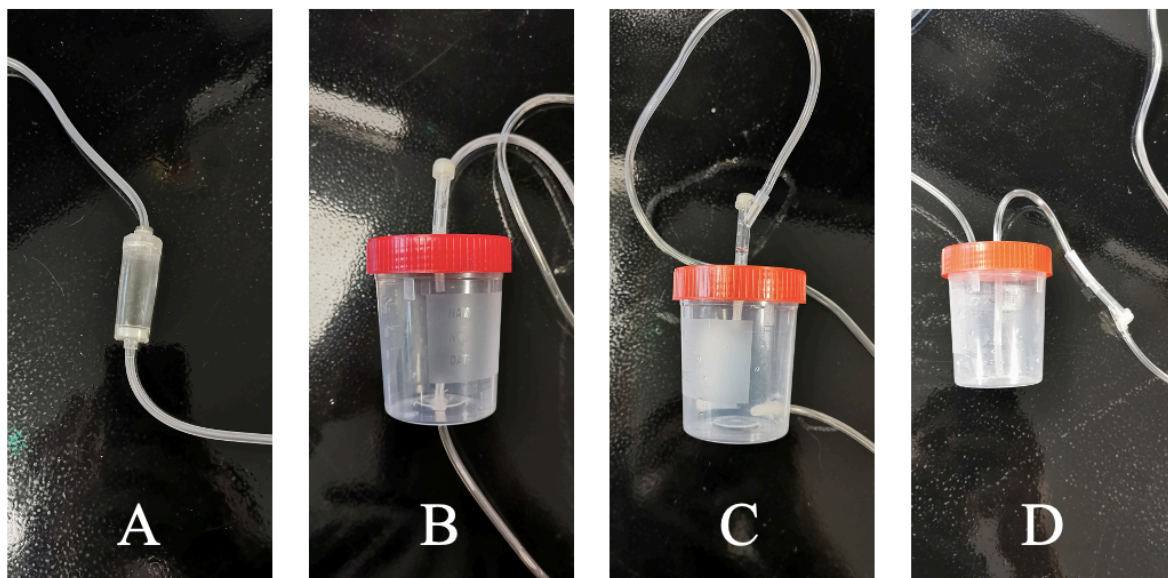
Para determinar la longitud de cada canal se observó el volumen teórico que contenía cada línea y las distancias de los compartimentos con respecto a la bomba peristáltica, por lo

que la longitud (53 y 78 cm) de los canales 1 y 4 tanto de entrada a la bomba como de salida se optimizaron dependiendo de la distancias elaboradas en el diseño del modelo y los compartimentos. Una vez optimizadas las longitudes de estas mangueras se mantuvieron fijas durante las pruebas, variando únicamente la manguera de entrada al fantoma y la salida de este. Tomando en cuenta que la posición del fantoma no es fija y los volúmenes del compartimento extravasal variaban con cada prueba realizada, se mantuvieron las longitudes de las mangueras para la entrada del fantoma fijas (alrededor de 80 cm), con esto mantener solamente una variable que era el cambio del volumen del “músculo” para establecer la relación del cambio del volumen de este con la absorción del ABT. Se pueden observar las distancias finales de todas mangueras de los canales en la sección 4,5 denominada condiciones optimizadas en el experimento.

4.4.4. Volumen del compartimento extravasal (músculo) en el fantoma

En el caso del volumen del compartimento extravasal o lo que también se visualiza como el músculo, se realizaron varias pruebas que pudieran determinar y ajustar las variables de absorción. Las pruebas se iniciaron empleando un compartimento accesible, tomando como recipiente un frasco de orina transparente, teniendo en mente la posibilidad de que estas pruebas indicaran la necesidad de variar este compartimento dependiendo de los resultados. Se observó que a mayor volumen de compartimento extravasal se obtiene una constante de absorción menor. Este resultado se asoció al mayor tiempo que tomaba en darse el intercambio del fármaco entre el músculo y el compartimento central. A mayor tamaño del sitio que simula el músculo, el fármaco tardará más en recorrer un mayor espacio y darse su transporte desde el sitio de administración hasta el compartimento central. También se observó que la configuración de la entrada y salida del compartimento extravasal influyó en gran parte en el intercambio.

Figura 54. Compartimentos extravasales probados en el experimento para determinar la constante de absorción.



A: Goteo de bolsa de infusión. B: Frasco de orina con entrada en la parte superior y salida en la parte inferior. C: Frasco de orina con la entrada en la parte superior y la salida al costado en la parte inferior. D: Frasco de orina con la entrada y salida en la parte superior.

Fuente: Elaboración propia.

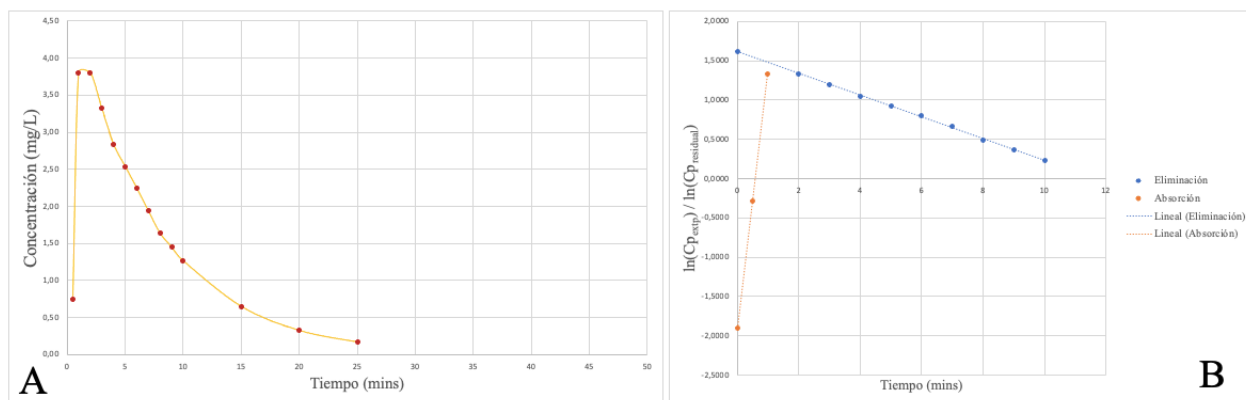
La primera prueba realizada con el aparato aplicando el ABT como inyectable se realizó con el goteador de infusión como compartimento extravasal (Fotografía A de la figura 54); el volumen de este era de 8 mL. Se notó en el experimento que el intercambio en el compartimento extravasal (C_{ext}) era muy acelerado, por lo que las concentraciones plasmáticas en el compartimento central eran muy altas desde tiempos bajos. En este experimento la concentración plasmática máxima se alcanzó en menos de 2 minutos, evidenciando que el volumen del C_{ext} que era el goteador de bolsa de infusión debe ser mayor para tener un mejor intercambio entre este y el compartimento central.

De forma adicional, se estableció la hipótesis de que aumentar el tamaño de este compartimento generaría un tiempo de absorción mayor y permitiría representar mejor el intercambio entre membranas que sucede en una aplicación extravasal. Se nota en la gráfica 2 que corresponde al análisis residuales obtenida para este experimento, que debido a la

rapidez del intercambio extravasal solo se obtuvieron 3 puntos para realizar la gráfica de absorción, por lo que no es factible este método para determinar la constante de absorción.

En este mismo experimento, se observó que, en el caso de la eliminación se obtienen resultados satisfactorios por que el flujo es constante y se cuentan con suficientes datos para realizar los cálculos respectivos. Esto se puede observar de las gráficas tanto de concentración plasmática en función del tiempo transcurrido luego de la administración (Figura A de la gráfica 2), como de la gráfica de linealización de las concentraciones extrapoladas menos los residuales ($\ln A^0$) en función del tiempo del experimento que se observan en la gráfica 2.

Gráfica 2. Curvas de los datos experimentales obtenidos en la prueba de compartimento extravasal para el compartimento del goteador de bolsa de infusión.



A: Gráfica de C_p vs tiempo de la administración. B: Linealización de $C_{p_{ext}}/C_{p_{res}}$ vs tiempo.

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos.

Debido a que el goteador de la bolsa de infusión no fue apto para un buen intercambio del fármaco con el sistema, se determinó que se debe de ampliar el volumen del compartimento extravasal para tener un mejor tiempo de absorción. Como consecuencia de esto, para las pruebas posteriores se utilizaron frascos de orina estériles comerciales de 100 mL de capacidad total. A los frascos se les realizó varias pruebas con respecto a la disposición de las mangueras de entrada y salida en cuanto a fugas y estabilidad, ya que se variaron las configuraciones al colocar las mangueras. Todas las entradas de las mangueras a los compartimentos extravasales se realizaron en el centro de la tapa del mismo, y para asegurar

una correcta administración del fármaco (ABT) se colocó la manguera hasta casi toda la profundidad del frasco, dejando el extremo de la manguera que se sumerge en este frasco a unos pocos milímetros del fondo. Lo anterior con el fin de que el líquido del inyectable se fuera mezclando con el hidróxido de sodio al 0,001 mol/L, simulando una difusión de un líquido coloreado (ABT) en una solución sin color (NaOH), dando un aspecto más visual de un intercambio del fármaco en todo el recipiente (músculo), simulando la absorción del fármaco de una manera más apegada al proceso fisiológico que ocurre en estas administraciones.

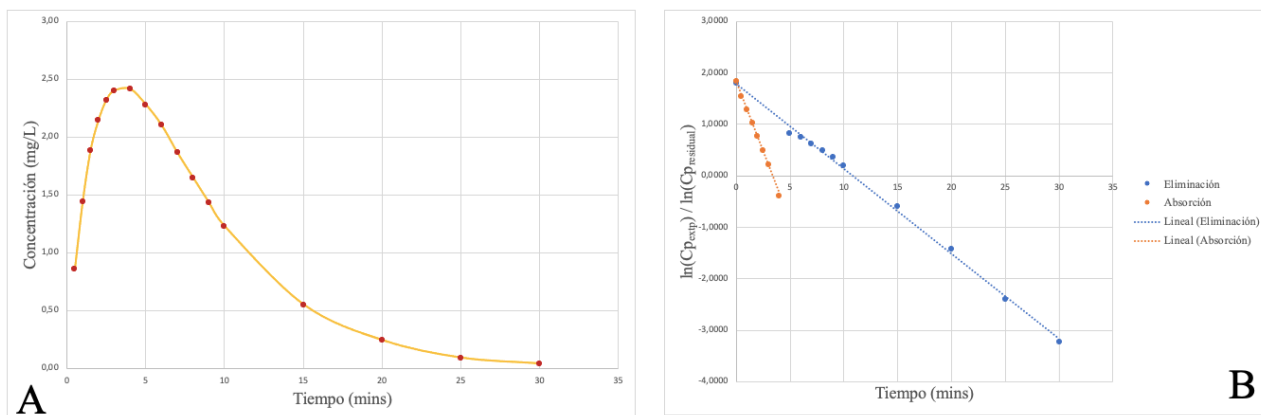
Las variaciones a los frascos de orina de 100 mL se realizaron en las salidas del frasco hacia el compartimento central, primeramente se realizó la salida en el centro del fondo del frasco, como se observa en la fotografía B de la figura 54, en esta configuración se obtuvo una buena respuesta en cuanto a la linealidad de los datos de eliminación y de absorción, pero con una relación matemática que no era óptima para la aceptación de los datos. Se observa también que el tiempo de concentración plasmática máxima se alcanza entre los 6 y 7 minutos luego de la administración del ABT, por lo que se dejan los tiempos de muestreo de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10; 15; 20; 25; 30 minutos, las gráficas de este experimento se observan en la gráfica 3, donde se obtiene la linealización de las concentraciones extrapoladas menos los residuales ($\ln A^0$) en función del tiempo del experimento, se observa en la figura B y la gráfica de concentraciones plasmáticas en función del tiempo transcurrido se observa en la figura A de la gráfica 3.

En la gráfica 3 se observa que los datos del experimento empezaron a tomar el comportamiento clásico de una curva de administración extravasal, mejorando los datos de la absorción al cambiar el compartimento extravasal. Como se determinó en la primera prueba con el contador de gotas que los puntos muestreados de la zona de absorción eran muy pocos se determinó que se deben de tomar puntos intermedios para mejorar tanto la curva de concentración plasmática en función del tiempo como la linealización de estos datos. Al tener más puntos para el cálculo de la k_a se espera tener una representación más aceptable del proceso de absorción, de los datos obtenidos se demostró que la no se alcanza

un valor de la linealidad de los datos no alcanza un valor tan alto como para cumplir con el criterio que indica la teoría de la relación entre ambas constantes mayor a 3.

Debido a las razones mencionadas, se determinó que se debía de realizar una variación en la configuración de las mangueras en el compartimento extravasal, justamente por dos motivos, el primero de ellos era para observar si se obtenía un mejor ajuste en los datos del modelo abierto de un compartimento y obtener una relación aceptable de las variables, y el segundo fue mejorar la forma de llenado del compartimento extravasal, ya que para llenar este frasco de 100 mL de orina se debía de volcar el fantoma y esperar a que se llenara debido a que si no se procedía de esta manera no se ocupaba todo el volumen del compartimento y se tenía un intercambio menor del esperado.

Gráfica 3. Curvas del experimento de administración extravasal para el compartimento extravasal de 100 mL con entrada arriba y salida abajo.

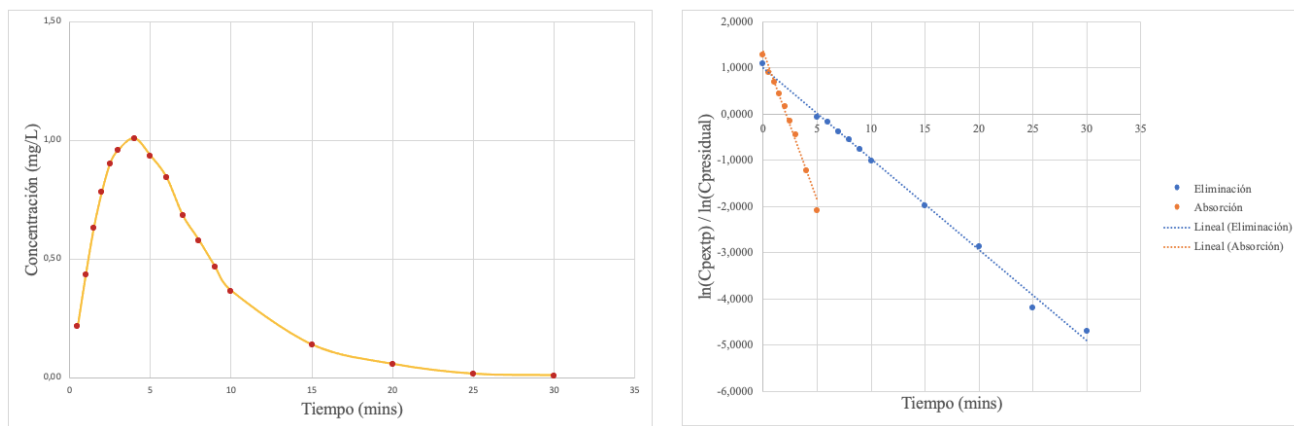


A: Gráfica de C_p vs tiempo de los datos experimentales. B: Gráfica de linealización de $C_{p_{ext}}/C_{p_{res}}$ vs tiempo de los datos experimentales. Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos.

En la tercera prueba del experimento en el cambio del compartimento extravasal o músculo se modificó la salida en la parte inferior del frasco, por lo que se colocó de medio lado (fotografía C en la figura 54). Se notó de la prueba que hubo un comportamiento parecido al experimento con la salida en la parte inferior al centro (prueba anterior), se observó en esta prueba que los valores de la constante de absorción se mantuvieron parecidos con la prueba de la entrada arriba y la salida abajo, debido a que se mantuvieron cercanos a los $0,5 \text{ min}^{-1}$, pero la relación entre ambas constantes disminuyó a un valor de 2,8.

Con el resultado de la relación de las constantes se determina que queda por abajo del límite establecido como aceptable, las gráficas de dicho experimento se observan en la gráfica 4, donde se observa también que el valor de las concentraciones plasmáticas disminuyen (ya que las concentraciones medidas llegan a un máximo de 1,0 mg/L en la gráfica; pero el comportamiento de administración extravasal se mantiene.

Gráfica 4. Curvas del experimento de administración extravasal para el compartimento extravasal de 100 mL con entrada arriba y salida debajo de medio lado.



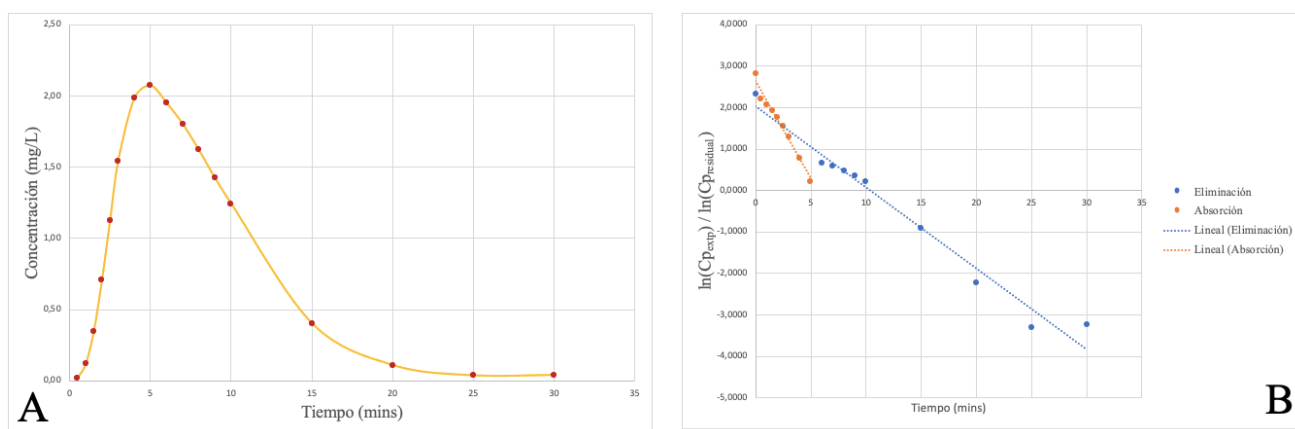
A: Gráfica de C_p vs tiempo de los datos experimentales. B: Gráfica de linealización de C_{pext}/C_{pres} vs tiempo de los datos experimentales. Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos.

Debido a que la relación y los parámetros farmacocinéticos del tercer experimento no fue satisfactoria, se realizó un cuarto experimento variando el compartimento extravasal (músculo), colocando la entrada y la salida en la parte superior del frasco. Esta modificación se realizó principalmente porque de esta manera no es necesario voltear el fantoma como se había hecho en las dos ocasiones anteriores para poder llenar el compartimento, y así poder simplificar el proceso de preparación del dispositivo para realizar las mediciones pertinentes. De la misma forma se dedujo que colocar las mangueras en esta configuración hará que se tenga un tiempo de difusión del ABT mayor, mejorando la constante de absorción del fármaco, lo que se deseaba ya que las absorciones anteriores no eran recomendables.

La configuración de las mangueras en esta prueba del frasco se puede observar en la fotografía D de la figura 54, en donde también se deja un poco más larga la entrada del inyector al compartimento para poder asegurar “sentar” el frasco o músculo dentro del fantoma, las gráficas de esta administración se pueden observar en la gráfica 5, en donde se nota que la interacción del ABT en el compartimento se retrasa en comparación con las configuraciones anteriores, ocasionando un efecto de tiempo de latencia en la absorción del fármaco.

Este tiempo de latencia tuvo un valor de 1,716 minutos, representando un 5,7% de todo el tiempo total de cinética realizada para este experimento, siendo un valor considerable debido a la cantidad de minutos totales, también se observa que la concentración plasmática máxima alcanzada en el sistema fue a los 5 minutos con un valor cercano a los 2 mg/L, obteniendo por lo tanto más puntos para graficar en la zona de absorción, tomando más tiempo para la absorción como se mencionó, por lo tanto disminuyendo la k_a , implicando esto en una disminución de la relación de las constantes, obteniendo un valor de 2,3 para este experimento.

Gráfica 5. Curvas del experimento de administración extravasal para el compartimento extravasal de 100 mL con entrada y salida arriba.

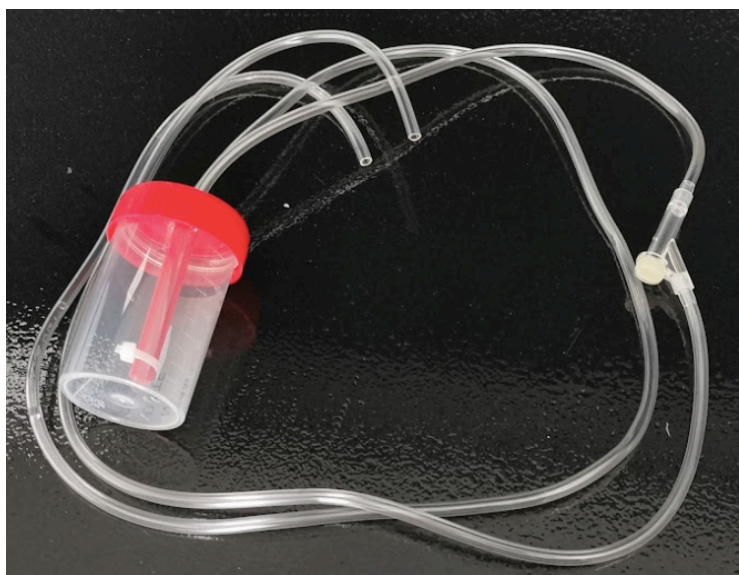


A: Gráfica de C_p vs tiempo de los datos experimentales. B: Gráfica de linealización de $C_{p_{ext}}/C_{res}$ de los datos experimentales. Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos.

Debido a que en las pruebas se observaba una constante de absorción indeseable, ya que es muy baja en comparación con la eliminación, se consideró disminuir el volumen del compartimento extravasal con el supuesto de que a menor volumen de intercambio se tendrá una absorción más rápida y un paso a circulación sistémica en menor tiempo. Lo anterior provocaría en principio un aumento de la constante de absorción, no obstante, deberá tomarse en consideración que un posible aumento de la absorción acelere la constante de eliminación del sistema.

Con la idea de que el volumen del recipiente de muestras orina de 100 mL, fue muy grande, en una nueva aproximación este se cambió por un recipiente estándar para muestras de heces de 60 mL. En este punto solo se cambió el volumen del recipiente ya que la disposición de las mangueras de entrada y salida mostraron la misma disposición. Esto es que al igual que en los experimentos anteriores se conservó la entrada en la parte superior de la tapa del frasco y la salida a un lado de la entrada en la tapa del recipiente como se ve en la figura 55. Los resultados datos obtenidos de la cinética con este nuevo frasco de compartimento extravasal (músculo) se observan en la tabla 8, y su comportamiento se puede observar en la gráfica 5.

Figura 55. Configuración del compartimento extravasal realizado con un frasco estándar de muestras de heces de 60 mL de capacidad



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 8. Datos obtenidos de la cinética de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos con un frasco de 60 mL como compartimento extravasal

Tiempo (mins)	Absorbancia (615 nm)	Concentración (mg/L)	C _p extrapol (mg/L)	C _p res (mg/L)	Ln(C _p res) (mg/L)
0,5	0,0083	0,1257	5,8189	5,6932	1,7393
1	0,0717	1,0987	5,2409	4,1422	1,4212
1,5	0,1269	1,9459	4,7204	2,7745	1,0205
2	0,1557	2,3879	3,8293	1,4414	0,3656
2,5	0,1689	2,5905	3,4490	0,8585	-0,1526
3	0,1723	2,6427	3,4490	0,8063	-0,2153
4	0,1614	2,4754			
5	0,1420	2,1776			
6	0,1198	1,8369			
7	0,1041	1,5960			
8	0,0827	1,2675			
9	0,0668	1,0235			
10	0,0526	0,8056			
15	0,0163	0,2485			
20	0,0057	0,0858			
25	0,0027	0,0397			
30	0,0019	0,0275			

Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos

4.4.5. Tiempos de toma de muestras

Con el análisis cinético empleando el frasco de 60 mL, se obtuvo una concentración plasmática máxima a los 3 minutos luego de haber administrado el inyectable. Esto permitió contar con un número superior de muestras en la zona donde la velocidad de absorción es mayor que la de eliminación, por lo que podría calcularse la constante de absorción con mayor información. Debido a lo anterior los tiempos de muestreo se mantuvieron en los valores siguientes: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10; 15; 20; 25 y 30 minutos. Los datos tanto de las constantes de eliminación y de absorción se pueden observar en la tabla 9, la cual es un resumen de dichas constantes de todas las pruebas realizadas.

Tabla 9. Datos de la variación del compartimento extravasal del aparato de administración para determinar la mejor relación de las constantes del experimento

Prueba con el tipo de compartimento	Volumen (mL)	Parámetros		Relación constantes
		Constante de absorción (min ⁻¹)	Constante de eliminación (min ⁻¹)	
Goteador de bolsas de infusión	8	-3,2411	0,1380	-23,5
Frasco orina entrada arriba y salida abajo	100	0,5472	0,1651	3,3
Frasco orina entrada arriba y salida al medio	100	0,5669	0,2060	2,8
Frasco orina entrada y salida arriba	100	0,5157	0,2236	2,3
Frasco heces entrada y salida arriba	60	0,7188	0,2092	3,4

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos

Con los resultados de la tabla anterior se puede observar que para la última prueba se tiene un aumento considerable de la constante de absorción con respecto a las pruebas anteriores, ya que se observó una mejoría con respecto a la primera prueba que dio 0,5472 min⁻¹ siendo el último valor para el frasco de 60 mL con un valor de k_a de 0,7188 min⁻¹, y manteniendo con poca variación la constante de eliminación que es cercana a 0,200 min⁻¹ en comparación con los compartimentos extravasales; ocasionando por lo tanto un aumento de la relación de las constantes con un valor de 3,4 siendo apto para poder optimizar estas condiciones en la cinética de administración extravasal.

La morfología de los niveles plasmáticos de ABT del experimento con el compartimento extravasal (músculo) de 60 mL se pueden observar en la gráfica 6, en donde en la figura B, se muestra la inclinación de ambas pendientes en la linealización de los datos. Se observa que la linealización de la absorción (en naranja) es mucho más pronunciada que

la de los datos de eliminación (en azul), resultado que es el esperado puesto que estas inclinaciones están asociadas a las magnitudes de las constantes de absorción y eliminación de forma respectiva, siendo la primera mayor que la de eliminación. Con estos resultados también se reafirman los tiempos de muestreo de la cinética los cuales fueron mencionados con anterioridad, así mismo se observa que la gráfica de concentración plasmática en función del tiempo muestra una morfología clásica de una administración extravasal.

En el caso de las linealizaciones observadas en la gráfica 6, se nota que los coeficientes de correlación de los datos se intentan mejorar cada vez más, estandarizando el obtener un valor aceptable para las linealizaciones (arriba de 0,995). Se observa en la tabla 10 que los ajustes representados por el coeficiente de correlación para la zona de eliminación se mantenía en un valor muy cercano entre sí en las pruebas con las distintas variaciones en los recipientes. Los resultados de estos ensayos evidenciaron que la eliminación era un proceso muy robusto del experimento, lo que puede atribuirse al flujo de los canales que se mantuvieron constantes para todas las pruebas por igual. En el valor de las condiciones optimizadas (compartimento extravasal de 60 mL con las salidas en la parte superior) se nota que el coeficiente de correlación para la eliminación fue de 0,9963, tomando en consideración 9 puntos de la cinética, los cuales son bastantes puntos aumentando el rango de la zona de eliminación por lo que se obtendrán datos con mayor significancia.

Para la zona de absorción se tuvo un coeficiente de linealización de los datos de 0,9956, estos se tomaron con un total de 4 puntos, se utilizan menos puntos debido a que en esta zona el intercambio ocurre a mayor velocidad, por lo tanto la pendiente es más inclinada, lo que refuerza los resultados representados en la gráfica de linealización. Tanto para la absorción, como para la eliminación se obtienen coeficientes de correlación aceptables según el parámetro establecido, y se hace la aclaración de que se eliminan datos debido al comportamiento propio de la administración extravasal, además que la teoría indica que los valores cercanos al punto de concentración máxima llegan a tener una tendencia constante, por lo que no deberían de considerarse para realizar los cálculos tanto de eliminación como de absorción, todos los datos de coeficientes de correlación se ven en la tabla 10 y los

parámetros farmacocinéticos de interés obtenidos de la prueba de optimización se observan en la tabla 11.

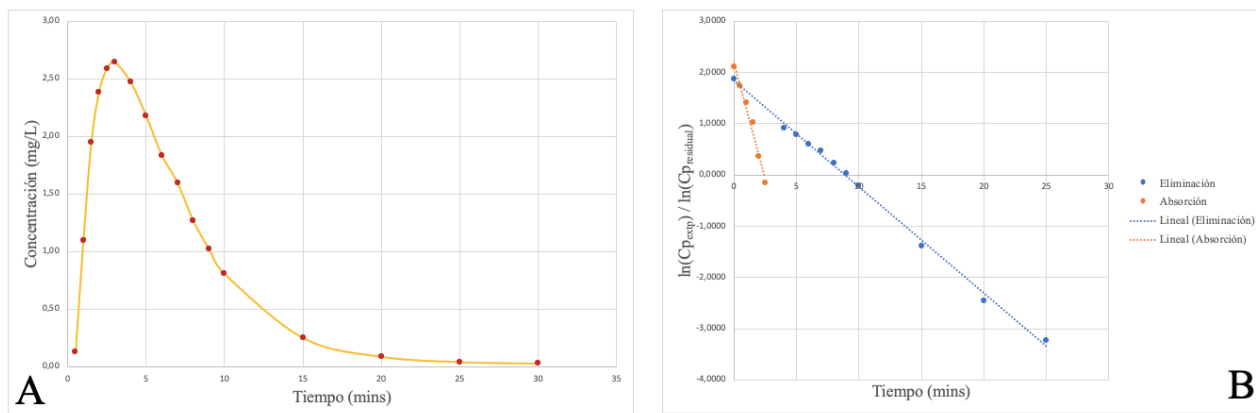
Tabla 10. Datos de los valores de coeficientes de correlación obtenidos por medio de la linealización de los datos de $C_{p_{ext}}/C_{p_{res}}$ contra tiempo de administración para todas las pruebas realizadas con el fin de determinar la optimización del aparato de administración extravasal de un solo compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.

Prueba con el tipo de compartimento	Coeficiente de correlación		Número de puntos considerados	
	Eliminación	Absorción	Eliminación	Absorción
Goteador de bolsas de infusión	0,9987	1,000	9	2
Frasco orina entrada arriba y salida abajo	0,9987	0,9984	8	7
Frasco orina entrada arriba y salida al medio	0,9968	0,9978	8	5
Frasco orina entrada y salida arriba	0,9950	0,9984	7	5
Frasco heces entrada y salida arriba	0,9963	0,9956	9	4

Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos

Se nota de la tabla 10 que los puntos de muestreo utilizados para cada administración se fueron cambiando dependiendo de los valores de los coeficientes de correlación de las linealizaciones, ya que se buscaba como criterio de aceptación un coeficiente de correlación mayor de 0,9950. Y como dato estandarizado se puede tomar como mínimo 3 puntos para realizar la linealización de los datos, esto se cumple para la última prueba realizada con el frasco de heces de 60 mL, ya que para la zona de absorción se utilizaron 4 datos y en la zona de eliminación se utilizaron 9 datos.

Gráfica 6. Curvas del experimento de administración extravasal para el compartimento extravasal de 60 mL con entrada y salida arriba.



A: Gráfica de C_p vs tiempo de los datos experimentales. B: Gráfica de linealización de $C_{p_{ext}}/C_{res}$ de los datos experimentales. Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos

Tabla 11. Parámetros obtenidos de la cinética con la prueba de administración extravasal con el compartimento de 60 mL para un sistema abierto de un compartimento

Parámetro farmacocinético	Valor obtenido
Constante de eliminación (min^{-1})	0,2092
Concentración inicial de eliminación (mg/L)	6,4605
Tiempo de vida media (min)	3,3131
Constante de absorción (min^{-1})	0,7188
Concentración inicial de absorción (mg/L)	8,2685
Volumen de distribución (L)	1,805
Tiempo para $C_{m\acute{a}xima}$ (min)	2,42
Periodo de latencia (min)	0,4842
Concentración plasmática máxima (mg/L)	4,98
Relación (k_a/k_e)	3,4

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales.

Basado en los datos de la tabla anterior se nota que los resultados calculados con las fórmulas de un sistema abierto de un compartimento, son congruentes con las gráficas obtenidas, ya que los valores de los parámetros calculados se reflejan tanto en el comportamiento como en los límites de las gráficas, solamente se hace la salvedad de que en cuanto al volumen de distribución del sistema el cual toma un valor promedio de 1,805 litros.

Con respecto al valor del volumen de distribución obtenido se puede deducir que es un valor mayor que el real del sistema, esto es debido a el ABT se distribuye de manera constante e inmediata en el compartimento interno en el fantoma. Así mismo por la solubilidad del ABT y por la difusión en los compartimentos (extravasal y central), matemáticamente se detecta que se tiene un volumen mayor ya que el fármaco (ABT) accede rápidamente a los compartimentos (extravasal “músculo” y central), ocasionando que se interprete como un aumento en el volumen de distribución del fármaco en comparación con el volumen real del sistema, ya que este sistema no presenta desplazamientos del fármaco por unión a proteínas plasmáticas o barreras semipermeables como las que ocurren a través del organismo⁷².

4.5. *Condiciones de medición optimizadas en el experimento*

Con las pruebas realizadas tanto de control de flujos de eliminación y de absorción provistos por la bomba peristáltica, así mismo como los volúmenes de los compartimentos y distancia de mangueras se pudo optimizar las condiciones del experimento para obtener una cinética con valores aceptables según los datos teóricos, las condiciones establecidas del experimento son las siguientes:

a. Volúmenes:

- ✓ Compartimento central: 650 mL
- ✓ Compartimento extravasal: 60 mL
- ✓ Compartimento de abastecimiento: > 2500 mL
- ✓ Compartimento de desecho: 2000 mL

b. Distancias de mangueras:

- ✓ Canal 1 entrada desde el compartimento de abastecimiento: 86 cm
- ✓ Canal 1 salida de la bomba al compartimento central: 57 cm
- ✓ Canal 3 entrada desde el compartimento de abastecimiento: 69 cm
- ✓ Canal 3 salida de la bomba hacia el fantoma: 81 cm

- ✓ Canal 3 salida del fantoma hacia el compartimento central: 73 cm
 - ✓ Canal 4 entrada desde el compartimento de abastecimiento: 78 cm
 - ✓ Canal 4 salida de la bomba al compartimento central: 57 cm
- c. Flujos:
- ✓ Eliminación: 80 mL/min
 - ✓ Absorción: 42 mL/min
- d. Revoluciones por minuto: 4 RPM
- e. Dosis administrada: 3 mL de una solución de ABT al 1,0 g/L.
- f. Tiempos de muestreos: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10; 15; 20; 25; 30 minutos
- g. Tiempo de corrida: 30 minutos
- h. Solución simuladora de plasma: Hidróxido de sodio a una concentración de 0,001 mol/L

4.6. *Valores obtenidos en las pruebas realizadas*

Con las condiciones del aparato optimizadas se realizaron las pruebas respectivas para observar la repetibilidad de la cinética y la reproducibilidad de la misma, por lo que para esto se elaboran tres cinéticas con las condiciones establecidas durante un mismo día para determinar la repetibilidad de los datos y tres mediciones realizadas una durante días distintos para observar la robustez de la cinética y por lo tanto del aparato, todas se corrieron bajo las mismas condiciones optimizadas del aparato de administración extravasal de un sistema abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.

Para comprobar las condiciones de medición con el aparato junto con el fantoma optimizado se realizaron varias pruebas para determinar los límites de robustez y reproducibilidad del sistema. Para medir la reproducibilidad se realizaron 3 mediciones bajo las condiciones finales optimizadas en un mismo día intentando que el tiempo de análisis sea el menor. Así mismo para determinar la robustez del análisis y el aparato se realizaron tres mediciones durante distintos días cada una para observar la variabilidad de los parámetros obtenidos en el experimento, los datos de la repetibilidad se observan en la tabla 12, mientras que los datos de la robustez se observan en la tabla 13.

4.6.1. Comprobación de la repetibilidad de las condiciones de medición:

El objetivo de determinar la repetibilidad del aparato es para observar que tanta variación se tiene entre mediciones y que, aunque se tengan algunas variaciones en los datos de absorbancia (concentraciones plasmáticas), las variables farmacocinéticas y el comportamiento de la administración extravasal se mantengan. Para lo anterior se realizaron 3 cinéticas de administración extravasal en el sistema de administración extravasal integrado al fantoma y se obtuvieron los datos de la tabla 12. Las curvas de niveles de ABT en función del tiempo y los ajustes lineales se observan en las gráficas 7 y 8 respectivamente.

Los datos de las absorbancias obtenidas mediante ultravioleta visible y de las concentraciones alcanzadas en los ensayos se pueden observar en los anexos. A partir de estos datos se calculan los parámetros farmacocinéticos de la tabla 12, en donde se muestra que este análisis de repetibilidad de los tres experimentos indican que las variaciones de los datos son muy bajas para todos los parámetros, lo que refleja una reproducibilidad de los datos aceptable. De aquí se deduce que el dispositivo de administración extravasal con el fantoma integrado presenta estabilidad suficiente para considerarse confiable para realizar la cinética para la cual fue diseñado. Cabe destacarse que el componente que más error podría introducir es la bomba peristáltica, ya que esta es la que dicta los flujos tanto de eliminación como de absorción de todo el experimento.

Tabla 12. Datos obtenidos de las tres réplicas de las cinéticas realizadas en el aparato para determinar la repetibilidad de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con un sistema abierto de un solo compartimento

Parámetro	Repetibilidad			Promedio	Desviación estándar	Desviación Porcentual
	1	2	3			
Constante de eliminación (min^{-1})	0,2105	0,2109	0,2092	0,210	0,001	0,4
Constante de absorción (min^{-1})	0,7499	0,7773	0,7852	0,771	0,019	2,4
A° (mg/L)	8,9204	9,1236	9,0086	9,018	0,102	1,1
C° (mg/L)	6,9079	6,9829	6,8480	6,913	0,068	1,0
T _{máx} (min)	2,36	2,30	2,30	2,31	0,032	1,4
C _{p máx} (mg/L)	3,0259	3,1309	3,1072	3,088	0,055	1,8
V _d (L)	1,796	1,793	1,793	1,794	0,001	0,1
T _o (min)	0,47	0,47	0,48	0,47	0,002	0,4
t _{1/2 el} (min^{-1})	3,29	3,29	3,31	3,29	0,014	0,4
t _{1/2 abs} (min^{-1})	0,92	0,89	0,88	0,90	0,022	2,4
Relación K's	3,56	3,69	3,75	3,67	0,097	2,7
% de latencia /30 mins	1,58	1,57	1,59	1,580	0,007	0,4

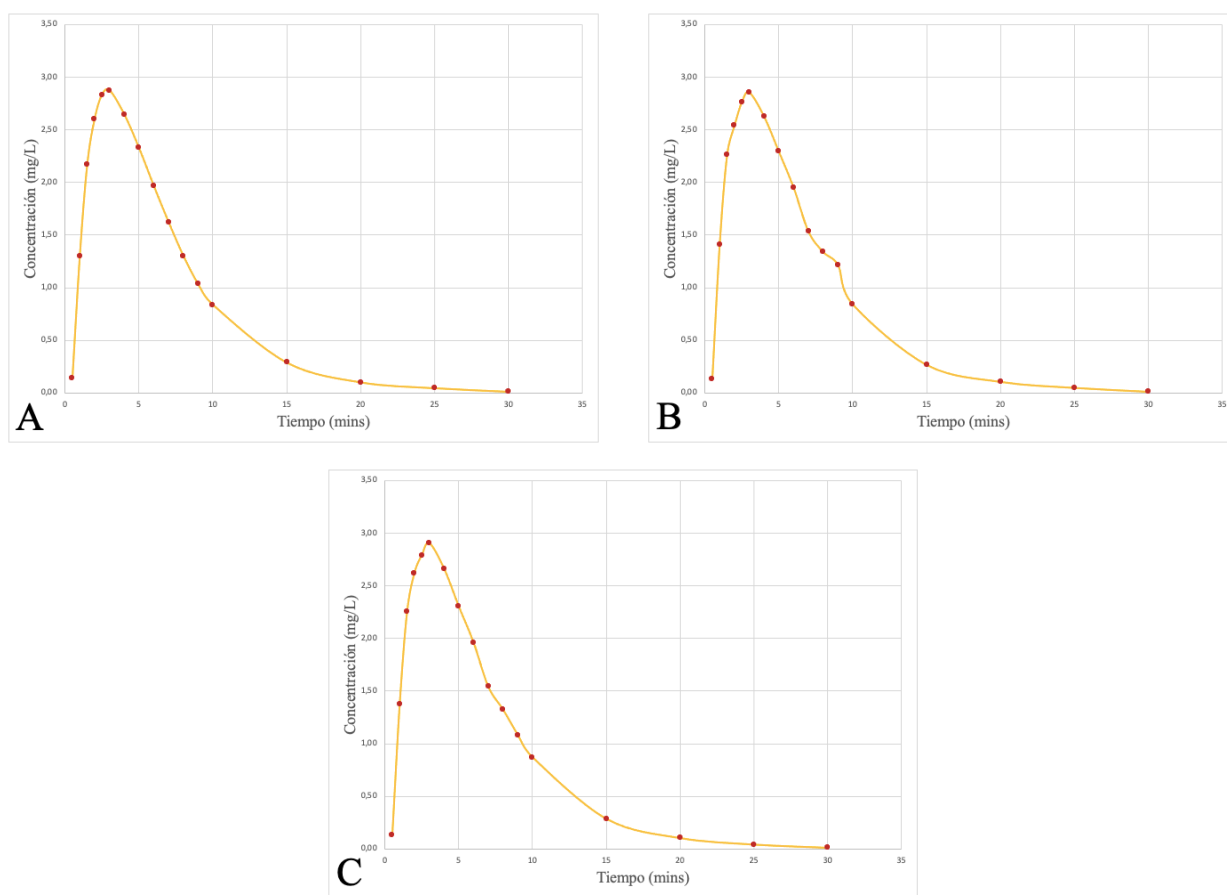
Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos.

Se nota que en promedio se tiene una constante de eliminación de $(0,210 \pm 0,001) \text{ min}^{-1}$, la cual no es un dato fijo puesto que se ajusta con las condiciones del aparato, de este dato es importante reconocer que como se observa en la gráfica 8 de la linealización del valor de los datos residuales (línea en color naranja) en función del tiempo, que la linealización de los datos es buena y sigue la cinética de eliminación de orden uno, obteniendo coeficientes de correlación de 0,9997; 0,9950 y 0,9991, para las tres réplicas en el respectivo orden del 1 al 3, se nota que en la gráfica B (concentración en función del tiempo) de la gráfica 7 se tiene una desviación en un punto en la eliminación, razón por la cual se tuvo una pequeña desviación de la linealización bajando el coeficiente, pero aun así dicho valor es aceptable, estando por lo tanto los tres valores por encima del límite establecido.

En el caso de los coeficientes de correlación para la linealización de los datos de $C_{p\text{ext}}/C_{p\text{res}}$ contra tiempo para la zona de absorción se tienen los valores de 0,9982; 0,9994 y 0,9986 para las repetibilidades 1, 2 y 3 respectivamente, obteniendo un alto valor de

coeficiente el cual fue muy similar entre las tres repetibilidades. Esto evidenció que el proceso de absorción ocurre de una manera rápida (lo que se puede observar gráficamente en la gráfica 8 de linealización de los datos) y continua en el sentido que no se frena en ningún momento el flujo del canal 3 que pasa físicamente del inyector al compartimento extravasal (músculo) y luego al compartimento central, poniendo en evidencia que el compartimento extravasal propuesto (frasco de 60 mL) es apto para este tipo de administraciones parenterales y no tiene grandes desviaciones en el sistema.

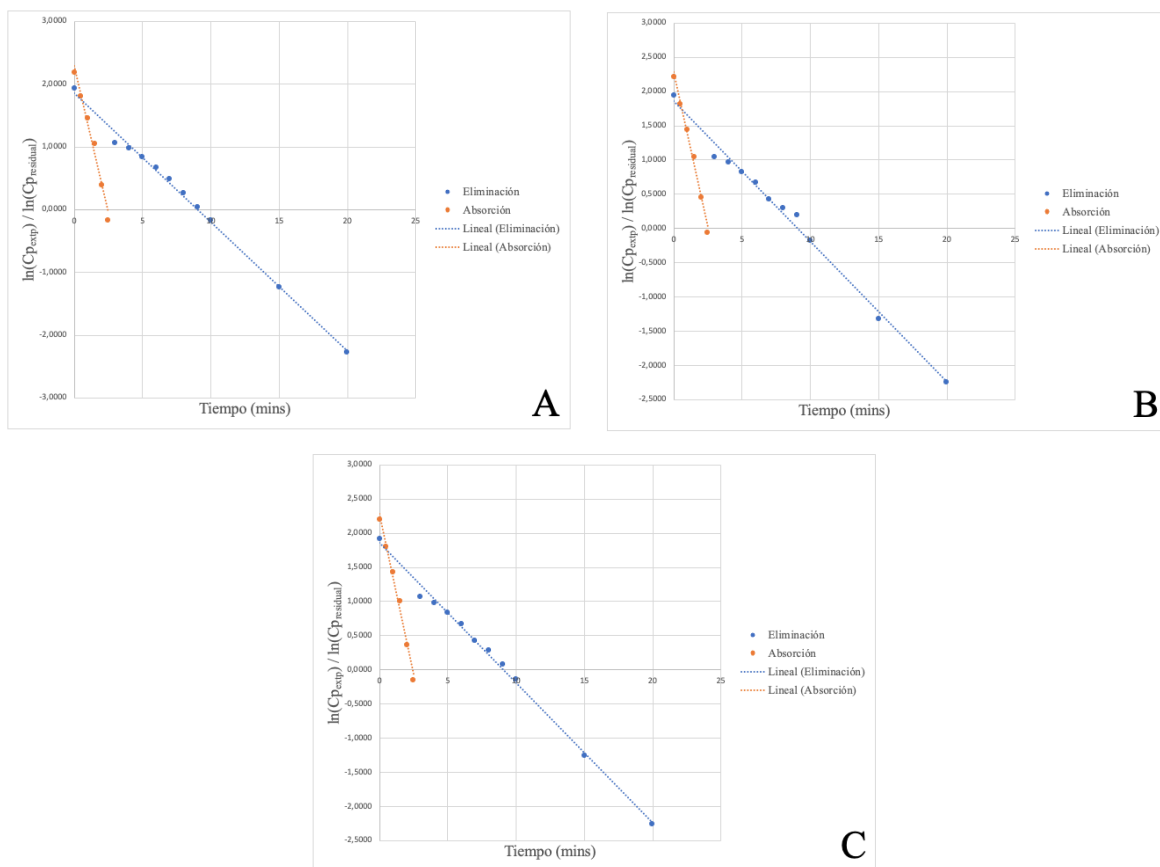
Gráfica 7. Curvas de las cinéticas extravasales de Concentración plasmática contra tiempo de administración del sistema de compartimento abierto para las pruebas de repetibilidad con los valores optimizados.



A: Gráfica de la primer réplica de repetibilidad. B: Gráfica de la segunda réplica de repetibilidad. C: Gráfica de la tercera réplica de repetibilidad. Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos.

Para el compartimento extravasal o músculo como se mencionó se utiliza un frasco estéril de heces y por lo tanto hermético, por lo que al tener la configuración de las mangueras tanto de entrada como de salida en la parte superior necesariamente el frasco llena totalmente su capacidad, de esta manera el flujo que entra al frasco desplaza al flujo de líquido que se encuentra dentro del mismo. De la premisa anterior se puede decir por lo tanto que la velocidad de “plasma” que entra al compartimento es la misma que la que sale del mismo, comportándose por lo tanto como un sistema continuo.

Gráfica 8. Linealización de las cinéticas extravasales de $C_{pext}/C_{presiduales}$ contra tiempo de administración del sistema de compartimento abierto para las pruebas de repetibilidad con los valores optimizados.



A: Gráfica de la primer réplica de repetibilidad. B: Gráfica de la segunda réplica de repetibilidad. C: Gráfica de la tercer réplica de repetibilidad. Fuente: Elaboración propia basada en los resultados experimentales obtenidos

En cuanto a la continuidad del flujo en el compartimento extravasal o músculo se puede observar también en la tabla 12 la representación de estos valores, en donde el periodo de latencia fue muy baja en las tres administraciones realizadas, dando como promedio de 0,47 minutos. El dato anterior representado en porcentaje de tiempo para toda la cinética realizada en promedio refleja un valor de 1,6 %, siendo un valor bajo y aceptable que se puede por lo tanto despreciar; lo mismo lo confirman las gráficas de la gráfica 7, en donde ninguna de las 3 evidencia un retraso en la absorción del fármaco (ABT).

De los parámetros obtenidos en el análisis de la repetibilidad se observa que la constante de absorción tuvo un promedio de $(0,77 \pm 0,02) \text{ min}^{-1}$, dando como es de esperar una incertidumbre mayor que para la eliminación, debido a la velocidad con que se da el proceso, se puede observar en el dato de vida media que absorción, el cual es promedio de las tres es de 0,90 minutos y el de eliminación es de 3,29 minutos, así mismo esto dictará la inclinación de la pendiente de los datos, dando por lo tanto que la k_a es 3,6 veces mayor que la k_{el} , lo que permite tener una buena relación de las constantes.

Se observa tanto en la tabla 12 como en las gráficas que el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima es de 2,3 minutos y una concentración plasmática máxima de 3,09 mg/L, estos valores se perciben en las gráficas de concentración plasmática en función del tiempo transcurrido desde la administración. Cabe destacar el valor de la concentración plasmática máxima se obtiene por medio de la ecuación de Bateman en función del tiempo máximo, por lo cual son resultados numéricos que no representan necesariamente los puntos muestreados durante la elaboración de la cinética, por lo que la forma de la curva real puede variar un poco a la obtenida mediante el modelo de un solo compartimento propuesta en el presente experimento.

El hecho de tener el valor de concentración plasmática máxima en tiempos de estadio temprano permite que se desarrolle el análisis cinético de la simulación de la administración extravasal en aproximadamente 30 minutos. Esto evita tener un tiempo de muestreo muy alto para observar concentraciones por aclaramiento a tiempo infinito, ya que como se observó en el ultravioleta, las absorbancias medidas a tiempos entre 25 a 30 minutos eran muy

cercanas al blanco, implicando que el sistema aclaró por completo el fármaco y solamente corría por el mismo el hidróxido de sodio al 0,001 mol/L que simula el plasma.

4.6.2. Comprobación de la robustez de las condiciones del método

Al igual que en la repetibilidad de las condiciones optimizadas para el aparato de administración extravasal de modelo abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos, se realizaron tres cinéticas para determinar la robustez del método, pero en este caso se realizaron en tres días distintos. Las absorbancias medidas en un espectrofotómetro ultravioleta de las muestras analizadas a partir de las cinéticas desarrolladas en este análisis de robustez se encuentran en el anexo 7.2; mientras que los parámetros farmacocinéticos obtenidos y calculados por medio de Excel se pueden observar en la tabla 13.

En este análisis de robustez se emplearon las mismas hojas de cálculo desarrolladas para el análisis de la repetibilidad estableciendo las fórmulas farmacocinéticas necesarias, en el programa Excel. En el caso de las constantes se nota que se tiene el patrón anterior, donde la desviación de los datos es mayor para la absorción que para la eliminación, dando como valores de $(0,79 \pm 0,03) \text{ min}^{-1}$ y de $(0,24 \pm 0,01) \text{ min}^{-1}$ respectivamente. Se esperaba que estos resultados tuvieran dicho comportamiento, ya que se verificaron en el diseño las condiciones del dispositivo y la precisión de los flujos en el comportamiento de la bomba peristáltica.

Se notó de los datos obtenidos de las 3 pruebas que las desviaciones fueron mayores para la robustez que para los datos obtenidos de repetibilidad, pero aun así son datos aceptables ya que los resultados de las constantes son muy similares entre las pruebas. De la misma forma se observó en los datos de las 3 cinéticas que se mantiene una relación similar entre ellas, ya que se obtuvo que la constante de absorción es mayor unas 3,3 veces en comparación para la constante de eliminación según los datos obtenidos de robustez.

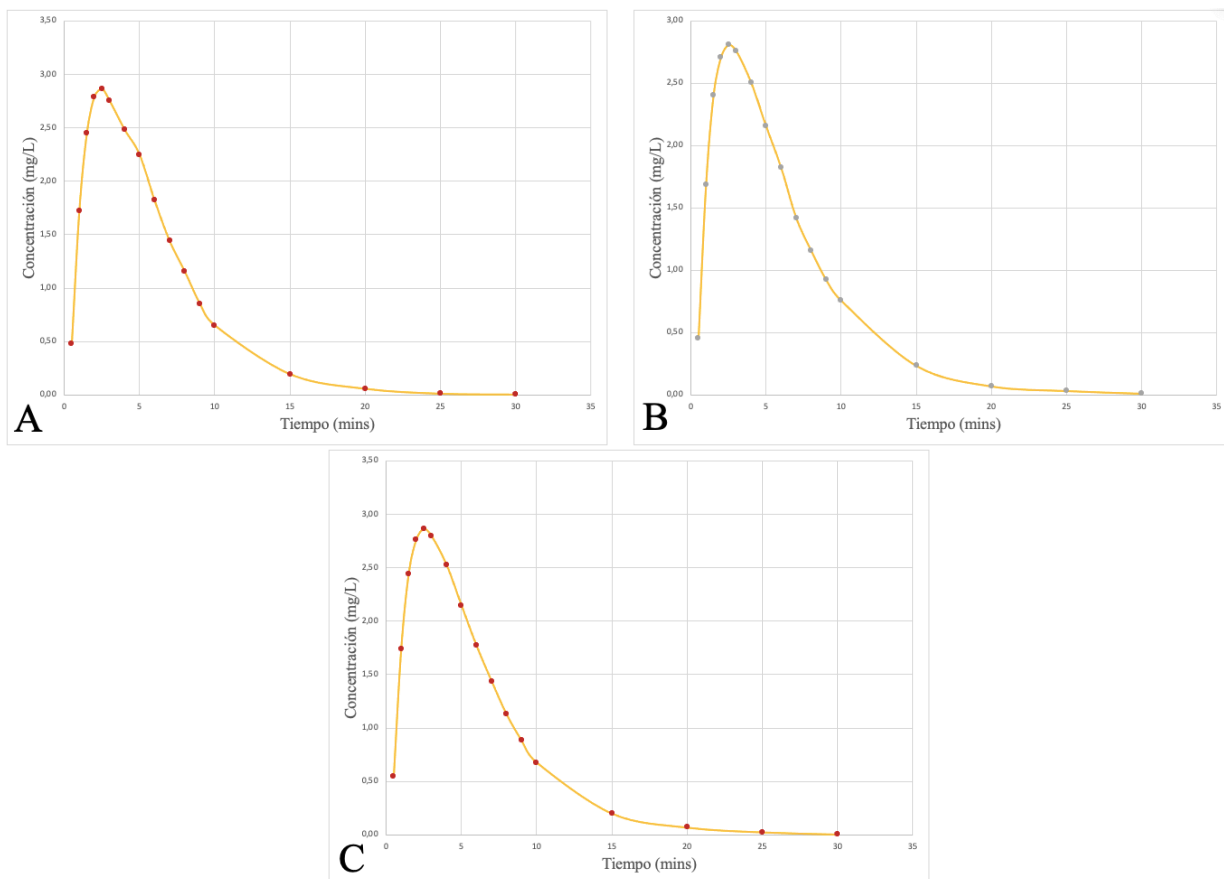
Tabla 13. Datos obtenidos del experimento para determinar la robustez de los parámetros farmacocinéticos obtenidos por el sistema con fantoma

Parámetro	Robustez			Promedio	Desviación estándar	Desviación Porcentual
	1	2	3			
Constante de eliminación (min^{-1})	0,2477	0,2293	0,2325	0,237	0,010	4,2
Constante de absorción (min^{-1})	0,7637	0,7966	0,8152	0,792	0,026	3,3
A° (mg/L)	9,6713	8,8620	8,6631	9,065	0,534	5,9
C° (mg/L)	8,0038	7,1661	7,0682	7,413	0,514	6,9
T _{máx} (min)	2,18	2,20	2,15	2,18	0,021	1,0
Cp _{máx} (mg/L)	3,1497	3,0847	3,0628	3,099	0,045	1,5
Vd (L)	1,79	1,74	1,71	1,75	0,038	2,2
T _o (min)	0,37	0,37	0,35	0,36	0,013	3,6
t _{1/2 el} (min^{-1})	2,80	3,02	2,98	2,93	0,120	4,1
t _{1/2 abs} (min^{-1})	0,91	0,87	0,85	0,88	0,029	3,3
Relación K's	3,08	3,47	3,51	3,35	0,236	7,0
% de latencia /30 mins	1,22	1,25	1,16	1,21	0,043	3,6

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales obtenidos.

Se observa de la gráfica 9 que la morfología de las curvas presenta un mejor comportamiento que las obtenidas en la prueba de repetibilidad, esto se consideró como evidencia de un agotamiento mínimo de la bomba peristáltica por haber realizado los tres análisis cinéticos de forma consecutiva. Lo anterior se consideró de alta relevancia para tomarse en cuenta en el diseño del manual de uso del aparato. Adicionalmente, en esta gráfica se observa que las curvas de niveles plasmáticos de ABT, obtenidas en las tres pruebas de robustez mostraron la forma típica de una administración extravasal.

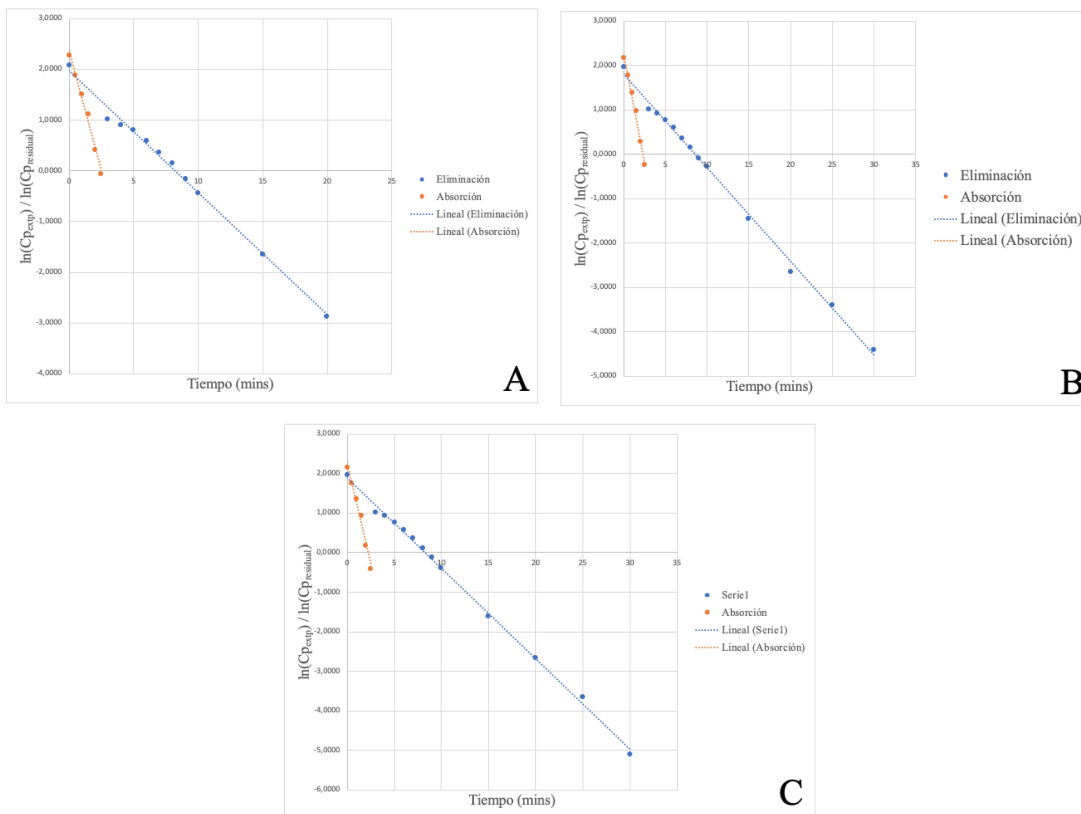
Gráfica 9. Curvas de las cinéticas extravasales de Concentración plasmática contra tiempo de administración del sistema de compartimento abierto para las pruebas de robustez con los valores optimizados.



A: Gráfica de la primer réplica de robustez. B: Gráfica de la segunda réplica de robustez. C: Gráfica de la tercera réplica de robustez. Fuente: Elaboración propia basado en los resultado experimentales obtenidos.

En el caso de los valores de A^0 y C^0 estos son parámetros que se ajustan dependiendo de los datos obtenidos. Se observa que estos datos tanto de la repetibilidad como de la robustez tienen valores muy cercanos entre las pruebas, y las desviaciones de los mismos son relativamente bajas. Se puede observar de las tablas tanto de repetibilidad como de robustez que las variaciones porcentuales en desviación de todos los parámetros resultaron bajas, inclusive ninguna supera el 7 % en desviación porcentual, lo cual indica que es un método robusto y el equipo es confiable para realizar la función para la cual fue diseñado y elaborado.

Gráfica 10. Linealización de las cinéticas extravasales de $C_{pext}/C_{presiduales}$ contra tiempo de administración del sistema de compartimento abierto para las pruebas de robustez con los valores optimizados.



A: Gráfica de la primer réplica de robustez. B: Gráfica de la segunda réplica de robustez. C: Gráfica de la tercera réplica de robustez. Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos.

En la tabla 14 se pueden observar las variaciones en los parámetros farmacocinéticos de las pruebas realizadas para determinar la eficacia del dispositivo, por lo que los valores presentados son los promedios obtenidos de las pruebas, se nota que las variaciones entre las pruebas son muy pocas, siendo el valor máximo de variación en un rango de 0,5 en el caso de C^0 . Esta variación es muy baja inclusive para un parámetro que se modifica con facilidad y no es totalmente fijo; en el caso de los otros parámetros como k_{el} ; k_a ; $t_{1/2el}$; $t_{1/2a}$; $t_{m\acute{a}x}$; $C_{p\acute{m}\acute{a}x}$; no se presenta mucha variación entre cada uno de estos datos, lo que evidencia que aunque se modifique el día de elaboración del experimento, si se estandarizan todas las condiciones

como lo establece el manual del dispositivo se pueden obtener resultados muy precisos y confiables.

Tabla 14. Comparación de los datos de las pruebas de repetibilidad y reproducibilidad realizadas en el aparato de administración extravasal de modelo monocompartimental acoplado a un fantoma de glúteos.

Parámetro	Robustez		Repetibilidad		Variación (absolutos)
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	
Constante de eliminación (min^{-1})	0,237	0,010	0,2102	0,0009	0,03
Constante de absorción (min^{-1})	0,792	0,026	0,7708	0,0185	0,02
A° (mg/L)	9,065	0,534	9,0176	0,1019	0,05
C° (mg/L)	7,413	0,514	6,9129	0,0676	0,50
T _{máx} (min)	2,177	0,021	2,3182	0,0322	0,14
C _{p máx} (mg/L)	3,099	0,045	3,0880	0,0551	0,01
Vd (L)	1,747	0,038	1,7939	0,0013	0,05
T _o (min)	0,363	0,013	0,4741	0,0020	0,11
t _{1/2 el} (min^{-1})	2,934	0,120	3,2974	0,0139	0,36
t _{1/2 abs} (min-1)	0,876	0,029	0,8996	0,0219	0,02
Relación K's	3,354	0,236	3,6670	0,0973	0,31
% de latencia /30 mins	1,212	0,043	1,5803	0,0067	0,37

Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos.

4.7. Comprobación de las condiciones de uso del aparato (entendimiento por parte de los estudiantes)

El estudio de la comprensión de los estudiantes del sistema se evaluó por medio de una encuesta que se les aplicó a los participantes del curso de Farmacocinética y del nivel de comprensión reflejado al manipular el aparato luego de una explicación intensiva de su ensamblaje del mismo y el funcionamiento. Se pretendió con esto que el estudiante pueda observar los recursos que están presentes en el laboratorio actualmente y que tomen en consideración si el aparato funciona como un refuerzo en el aprendizaje debido a que se tiene una manera más representativa como lo es el uso del modelo monocompartimental acoplado al fantoma de glúteos.

Se realizaron dos calificaciones para observar la comprensión de los usuarios y la aceptabilidad del aparato, la primera es la que se mencionó anteriormente, aplicando una encuesta luego del uso del instrumento, mientras que la segunda es una evaluación presencial no participativa para calificar el desempeño del estudiante al momento de replicar las condiciones de uso que se le darán a conocer al utilizar el dispositivo. La población a tomar en consideración fueron 21 estudiantes de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas; esto debido a que las condiciones tanto de uso del aparato como comprensión del sistema implican un conocimiento de términos básicos de farmacocinética.

Se necesitó realizar la demostración a esta población en específico, debido a que al ser una población expuesta a la práctica de administración extravasal en el Laboratorio de Farmacocinética tienen una base teórica y podrán contrastar entre el aparato propuesto y la práctica de administración extravasal elaborada normalmente. De esta manera se pretendió dar con la demostración del dispositivo una perspectiva diferente que se acople con mayor exactitud a los parámetros que ocurren en el proceso a nivel corporal y todos los mecanismos que se desarrollan para determinar la cinética extravasal.

Para realizar la evaluación de desempeño por parte del estudiante se tomaron los parámetros que se observan en la tabla 15, en donde la práctica de laboratorio se elaboró en una sesión en un solo día, realizando la demostración en grupos pequeños (4-5 personas) para obtener una mejor comprensión de uso del aparato. Para esto se inició dando una explicación del uso y finalidad del sistema, así como una correcta forma de ensamblaje de las piezas del aparato y las posibles fuentes de error al momento de realizar tanto el ensamblaje como la administración del fármaco, las variables que afectan a la cinética y las condiciones de optimización; en el caso en cuestión se recordó la manera de realizar una correcta administración del parenteral en la región glútea, los volúmenes que soporta el músculo, entre otras indicaciones.

Tabla 15. Criterios de la evaluación observacional no participativa realizada a los estudiantes del curso de Farmacocinética y los resultados de los mismos

Punto	Criterio	Porcentaje de efectividad
1	Identifica el orden correcto de las bases de los compartimentos	90,5
2	Identifica correctamente el agitador magnético	95,2
3	Identifica correctamente los compartimentos	66,7
4	Identifica correctamente la bomba peristáltica y sabe que simula	100,0
5	Identifica correctamente las mangueras de la bomba (entrada y salida)	61,9
6	Identifica correctamente el fantoma	90,5
7	Identifica el “músculo” en el fantoma y su significado	61,9
8	Enlaza y enciende correctamente la bomba mediante la aplicación Aqua en el dispositivo móvil	95,2
9	Identifica correctamente los canales de eliminación	81,0
10	Controla y programa correctamente las revoluciones por minuto	95,2
11	Manipula correctamente el fantoma y la forma de aplicar el inyectable	100,0
12	Reconoce el sitio de realizar los muestreos y los tiempos en los cuales se debe de realizar	100,0

Fuente: Elaboración propia basado en datos recolectados.

Con el objetivo de determinar una correcta comprensión de la explicación dada previamente sobre el ensamblaje y uso del aparato, se hará una evaluación observacional no participativa, en donde cada estudiante por individual será evaluado con los criterios de identificación, ensamblaje correcto y aplicación del parenteral de la manera adecuada. Esta evaluación completa se puede observar en el anexo 7.3, donde los parámetros de evaluación se dividieron en si cumple o no cumple con la tarea propuesta, teniendo como se mencionó anteriormente un total de 21 evaluaciones, por lo que para cada criterio se tomó la suma de los que si cumplían para sacar el porcentaje respectivo, lo mismo sucedió con los criterios que no cumplían; todo este tratamiento de datos se realizó en hojas de Excel.

Con los resultados obtenidos de la evaluación observacional no participativa se realizó un seccionamiento de los datos para determinar los porcentajes de efectividad de cada objetivo propuesto, que también se observan en la tabla 15. En esta tabla se nota que los porcentajes más bajos de efectividad de cumplimiento son los de los puntos que implican el conocimiento del significado de los compartimentos (compartimento central, de abastecimiento y de eliminación); la conexión de los canales de la bomba e identificación del músculo en el fantoma y su significancia, obteniendo porcentajes de efectividad de 66,7; 61,9 y 61,9 respectivamente, los otros porcentajes se encuentran arriba del 80 % de efectividad.

Los parámetros anteriores denotan que falta reforzar en el estudiante el significado de los espacios físicos que ocupa el volumen en el aparato, siendo los compartimentos y el músculo en el fantoma. Para solventar esta necesidad se consideró elaborar una introducción teórica de estos parámetros como medida de refuerzo en el manual de uso del aparato y se recomendará reforzar los conceptos en la teoría y el laboratorio de Farmacocinética.

En el caso de la bomba peristáltica, se observó que el estudiante necesita un poco más de práctica con la misma para generar confianza al momento del uso, puesto que la introducción de un nuevo aparato electrónico siempre causa precaución en el usuario. Se observó que el 100% visualizó el concepto simulado de la bomba peristáltica, y el porcentaje que no cumplió con el objetivo se pudo deber que le costó la visualización debido a la cantidad de canales que tiene la bomba, aspecto que podría mejorar con la práctica y uso más prolongado del dispositivo. Cabe destacar que en el apartado “Enlaza y enciende correctamente la bomba mediante la aplicación Aqua en el dispositivo móvil”, el 100 % de los estudiantes lograron intuitivamente utilizar la aplicación móvil y encender la bomba peristáltica, por lo que la parte de uso de la misma estuvo totalmente clara para el usuario.

De los datos de la tabla 15 se observó que en el criterio de “Identifica correctamente el agitador magnético” y “Controla y programa correctamente las revoluciones por minuto”, se obtuvo un porcentaje de eficacia del 95,2 %, siendo solamente un estudiante el que no pudo identificar el agitador magnético, en este punto se observa un fenómeno interesante, ya que adrede en la introducción del aparato no se mencionó que existía un agitador magnético, y

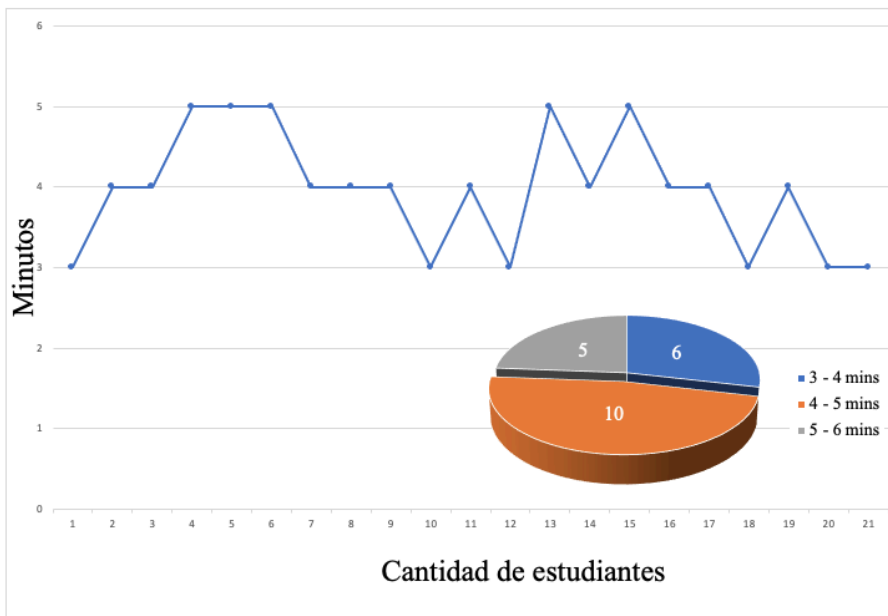
aun así 20 de los 21 estudiantes evaluados identificó intuitivamente el agitador y pudo programar las revoluciones por minuto.

En la determinación de la comprensión en el proceso de aplicación del parenteral, se observa que según la evaluación realizada se tiene que el 100 % de los estudiantes pudo aplicar correctamente el inyectable en la zona del glúteo en el fantoma. Se observó que es un proceso más integral ya que estos necesitaban alistar el inyectable desde cero, por lo que se practicó la forma correcta de aplicar el inyectable, así mismo se obtuvo una respuesta positiva al momento de ver como se llenaba el músculo dentro del fantoma y observar el movimiento del fármaco por el sistema.

Al momento de realizar la evaluación observacional no participativa se realizó también una monitorización de los tiempos que les tomaba a los estudiantes completar la prueba, incluido la parte de preguntas de simulación. Se observa en la gráfica 11 el comportamiento en torno al tiempo promedio de duración, siendo que todos los estudiantes se encontraron en un periodo entre los 3 minutos hasta los 6 minutos, en un rango que se tomó de 3 a 4 minutos; 4 a 5 minutos y 5 a 6 minutos; obteniendo que se tuvo un grueso de los estudiantes que completaron la prueba entre los 4 a 5 minutos con un valor del 48 % del total.

Los tiempos de respuesta no indican necesariamente que la mayoría de estudiantes respondió correctamente en este tiempo, sino que hace referencia de forma exclusiva a la duración de los estudiantes en la prueba. De lo obtenido en esta etapa del estudio se resalta que el armado y uso del aparato se puede realizar en un periodo corto de tiempo para empezar a realizar la cinética respectiva, así mismo de esto se nota que con la información obtenida en la encuesta que se observará más adelante, si se tuviera más exposición al estudiante del aparato tuvieran un mejor desempeño tanto en la encuesta como la evaluación.

Gráfica 11. Tiempos de duración de los estudiantes del curso de Farmacocinética de la UIA para completar la evaluación observacional no participativa



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos.

Luego de la evaluación observacional no participativa y con el fin de determinar, por medio de una encuesta, el nivel de conocimiento teórico de los estudiantes y también para conocer la percepción individual en cuanto al uso del dispositivo diseñado, que corresponde al aparato de administración extravasal integrado a un fantoma de glúteos y ajustado a un modelo abierto de un compartimento. Para lograr lo anterior que se les brindó a los estudiantes un código QR, este se puede escanear en la figura 56, este código redirigía a los estudiantes a una encuesta en línea, donde las preguntas se pueden observar en las siguientes imágenes.

Figura 56. Código QR para el escaneo de la encuesta en línea.



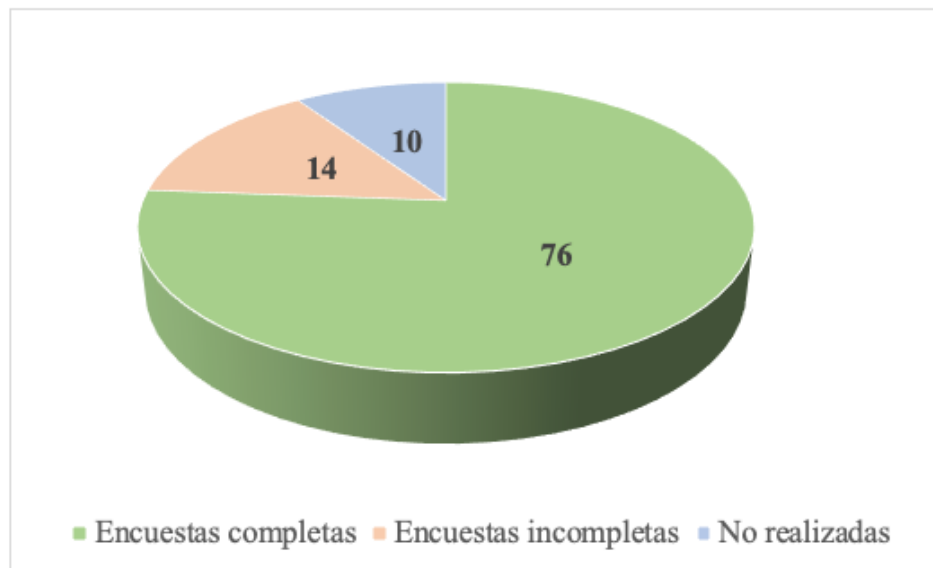
Fuente: elaboración propia

La encuesta elaborada como se mencionó se realizó en línea mediante la página www.encuestas.com, esta encuesta se diseñó basada en criterios teóricos y prácticos. Como se mencionó en la metodología esta encuesta consta de 4 apartados (A, B, C y D); donde el primer apartado se basa en los datos personales de los estudiantes, en la parte B se tomaron en cuenta el conocimiento por parte del estudiante en las partes del aparato; en el tercer apartado se desea evaluar el conocimiento de las variables que afectan al aparato y en la última sección se desea conocer mediante una escala de opinión la experiencia que tuvo el estudiante utilizando el aparato.

Para la recolección de los datos de la encuesta se accedió a la página en la que se elaboró mediante la dirección <https://www.encuesta.com> en donde en la pestaña de resultados se puede consultar las estadísticas y obtener los datos en archivo PDF de las respuestas de los estudiantes. Considerando que se requería observar algunos detalles de la encuesta se descargaron los archivos en PDF y se realizaron las estadísticas en el programa de Excel, obteniendo que de los 21 estudiantes a los cuales se les otorgó el código QR, todos lo accedieron, pero solamente 16 de los 21 completaron la encuesta correctamente. El análisis mostró que 3 participantes no completaron la encuesta y 2 personas que no la realizaron del todo. Los porcentajes correspondientes a esos números se observan en la gráfica 12 en donde son 76%, 14% y 10% respectivamente, observando que la mayoría de estos realizaron la encuesta.

En el caso de la primera pregunta (figura 57) se desea conocer el género simplemente para tener una estadística de la cantidad y nivel de comprensión dependiendo del género, siendo 17 mujeres y 2 hombres los que llenaron la pregunta de género, como se observa en la gráfica 13. Así también con la pregunta #2 que se observa en la figura 58, se desea conocer la cantidad de estudiantes que ya han elaborado la práctica de administración extravasal, esto con el objetivo de saber en qué aparato el estudiante prefiere elaborar el experimento de administración extravasal. Esta es una pregunta vital ya que se desea conocer cómo refuerza el aparato impreso a la comprensión del estudiante del modelo farmacocinético estudiado con las preguntas que se realizarán posteriormente.

Gráfica 12. Estadística del porcentaje de estudiantes que realizaron la encuesta en línea mediante el dispositivo móvil



Fuente: elaboración propia basada en los datos experimentales

Figura 57. Encabezado de la encuesta en línea realizada en la página www.encuesta.com y pregunta #1 de la encuesta

UIA

Encuesta sobre el uso de la práctica administración extravasal

Parte A. Información general

1 Género*

Masculino

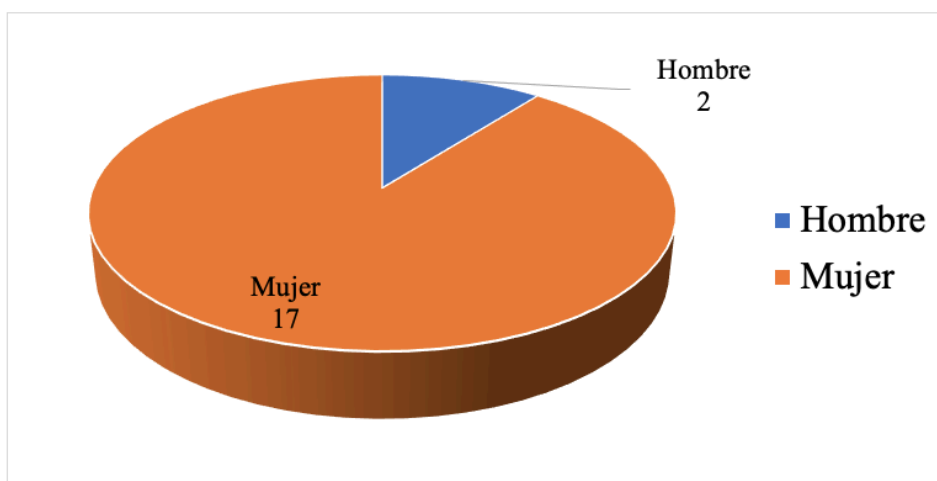
Femenino

No indica

Fuente: Elaboración propia.

Como se mencionó anteriormente de los 19 estudiantes que realizaron las encuestas, 17 son mujeres y 2 hombres, esta pregunta solamente se tomará para conocer la distribución de género entre los encuestados, y no se tendrá relación alguna entre la preferencia del aparato y la mejoría del entendimiento que tiene el mismo con el género de los estudiantes. Así mismo en la pregunta #2 se observa que todos los estudiantes realizaron el mismo día de la evaluación la práctica de administración extravasal en el laboratorio de Farmacocinética, se nota que solamente una persona colocó la respuesta negativa, por lo cual no es significativo ya que se conocía de antemano que los estudiantes ya habían realizado la práctica.

Gráfica 13. Distribución por género de los estudiantes encuestados del curso de Farmacocinética de la UIA durante el segundo cuatrimestre del 2023



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos.

Figura 58. Pregunta #2 de la encuesta realizada en línea mediante la página www.encuesta.com para la evaluación de los usuarios

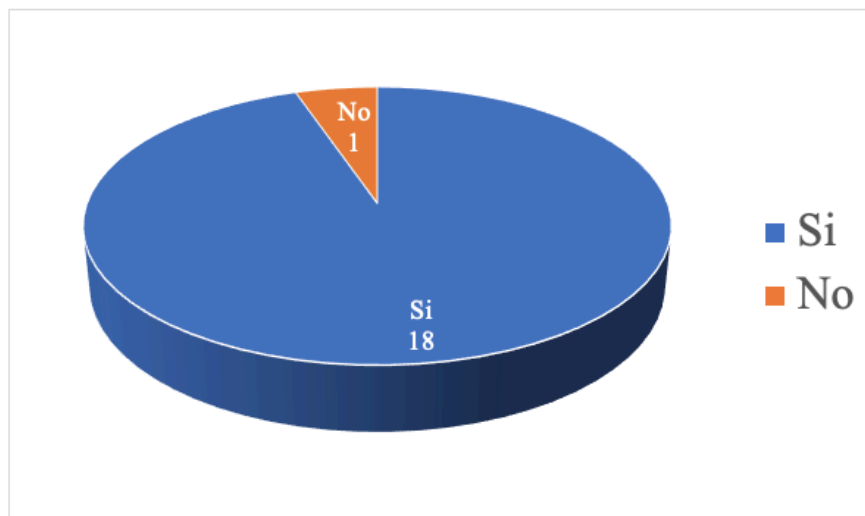
2 En las prácticas de laboratorio de Farmacocinética ya elaboró la práctica de administración extravasal?

Si No

[SIGUIENTE](#)

Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 14. Respuesta a la pregunta #2 de la encuesta sobre la elaboración de la práctica de administración extravasal



Fuente: elaboración propia basado en los datos obtenidos

Figura 59. Encabezado de la segunda página de la encuesta en línea realizada en la página www.encuesta.com y pregunta #3 de la encuesta

Encabezado de la segunda página de la encuesta en línea. Incluye el logo de UIA, el título de la encuesta, la descripción de la sección B y la pregunta 3 con tres imágenes de compartimentos A, B y C.

UIA

Encuesta sobre el uso de la práctica administración extravasal

Parte B. Componentes del aparato: En esta sección se dará a conocer el entendimiento en términos de ensamblaje del aparato mediante la experiencia obtenida por el estudiante

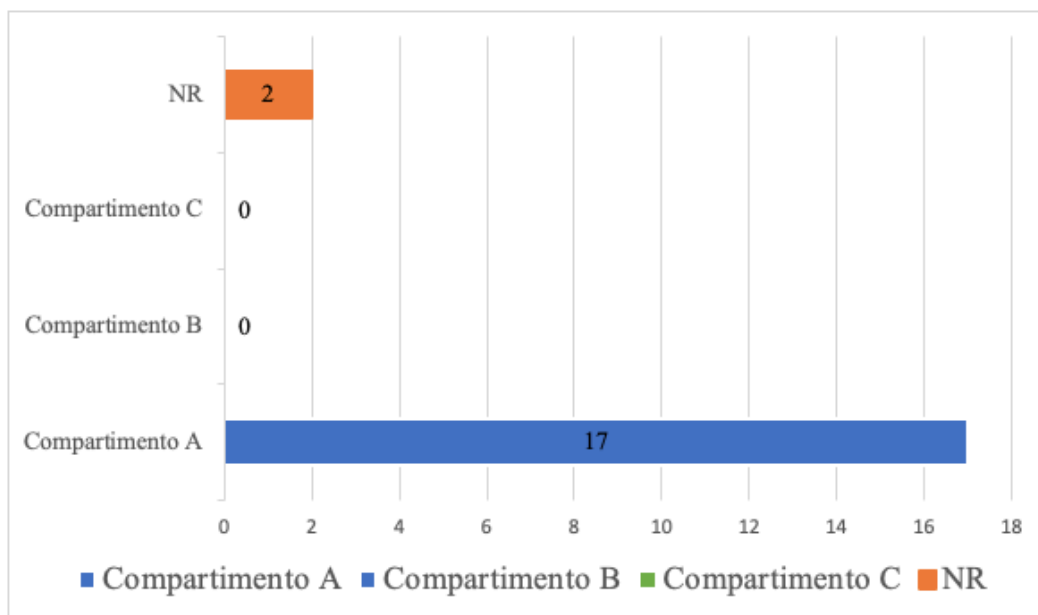
3 Según la imagen que se presenta en la pregunta a continuación, cuál de los compartimentos es el compartimento central que simula la acción de distribución del fármaco en el organismo?

Compartimento A Compartimento B Compartimento C

Fuente: Elaboración propia.

Para las preguntas 3, 4 y 5 que se observan en las figuras 59, 60 y 61 respectivamente se deseaba conocer el grado de entendimiento por parte de los estudiantes hacia los componentes del aparato, basándose primeramente en los compartimentos del equipo. Para esta sección se programó la encuesta para que el estudiante reconociera el compartimento por medio de las imágenes, donde se etiquetaron las preguntas con los nombres de los compartimentos como se ve en la pregunta 3 (figura 59), donde se consultó acerca del compartimento central, el cual era el compartimento denominado como “A”, se observa en la gráfica 15 que 17 de los 19 estudiantes respondieron correctamente, teniendo un porcentaje de acierto del 89 % y se tuvieron 2 personas que no respondieron la pregunta.

Gráfica 15. Resultados de la pregunta #3, en donde se consultó sobre el compartimento central denominado como “A” en la encuesta realizada a los estudiantes de Farmacocinética de la UIA



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos

Para la pregunta #4 (figura 60) se consultó sobre el compartimento de eliminación, el cual simula el compartimento de almacenamiento del fármaco luego de la eliminación del organismo, se observa en la gráfica 16 los resultados de la pregunta.

Figura 60. Pregunta #4 de la encuesta realizada en línea mediante la página www.encuesta.com para la evaluación de los usuarios

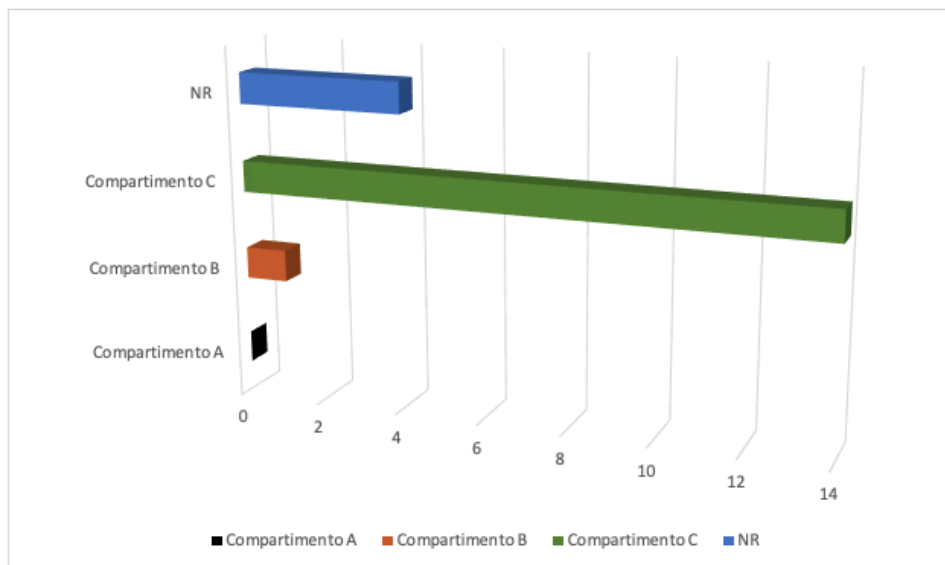
4 Según la imagen que se presenta en la pregunta continuación, cuál de los compartimentos es el compartimento de eliminación que simula la acción de eliminación y almacenamiento del fármaco luego de la eliminación en el organismo?



Fuente: Elaboración propia.

En la gráfica 16 se nota que la mayoría de los estudiantes seleccionaron el compartimento C, el cual es el compartimento que simula el almacenamiento de la eliminación, teniendo un porcentaje del 74 % de respuestas correctas, habiendo 4 personas que no respondieron la pregunta, teniendo un alto porcentaje (21 %) en comparación con la respuesta correcta.

Gráfica 16. Resultados de la pregunta #4, en donde se consultó sobre el compartimento de eliminación denominado como “C” en la encuesta realizada a los estudiantes de Farmacocinética de la UIA



Fuente: elaboración propia basada en los datos experimentales.

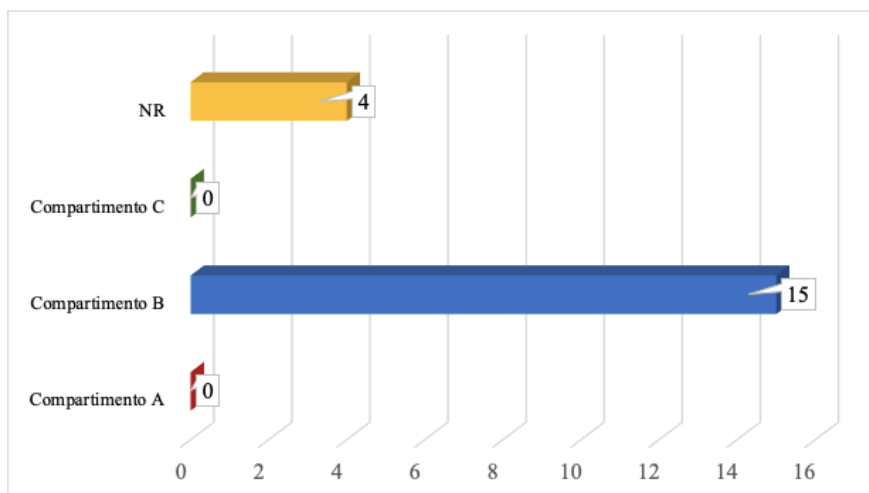
En la figura 61 se observa el planteamiento de la pregunta 5, en donde se pretendía que el estudiante identificara el compartimento B o compartimento de abastecimiento, se observa que sigue el mismo formato de las preguntas 3 y 4, los resultados de la encuesta se observan en la gráfica 17, en donde se nota que el 79 % de los estudiantes contestaron correctamente, de estas preguntas se nota que es importante que no se obtuvieron respuestas incorrectas, sino que la mayoría de respuestas son por no responder la pregunta indicada.

Figura 61. Pregunta #5 de la encuesta realizada en línea mediante la página www.encuesta.com para la evaluación de los usuarios



Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 17. Resultados de la pregunta #5, en donde se consultó sobre el compartimento de abastecimiento denominado como “B” en la encuesta realizada a los estudiantes de Farmacocinética de la UIA



Fuente: elaboración propia.

En la pregunta 6 que se observa en la figura 62 se desea conocer que tan claro quedó el concepto en cuanto a la simulación de la bomba peristáltica y su funcionamiento como el flujo circulatorio en el organismo, representando el “corazón” que bombea peristálticamente el líquido por el sistema. En esta pregunta se colocan todas las partes del aparato, tanto los compartimentos como la bomba y el fantoma, las respuestas de esta pregunta están en la gráfica 18, donde la mayoría de los encuestados contestaron correctamente, teniendo un porcentaje de efectividad del 63 % de los estudiantes (12 estuvieron en lo correcto), 4 respuestas incorrectas y 2 respuestas sin contestar.

Figura 62. Pregunta #6 de la encuesta realizada en línea mediante la página www.encuesta.com para la evaluación de los usuarios

6 Según la información detallada en la introducción del equipo, cuál es la parte del aparato que simula la circulación en el organismo?

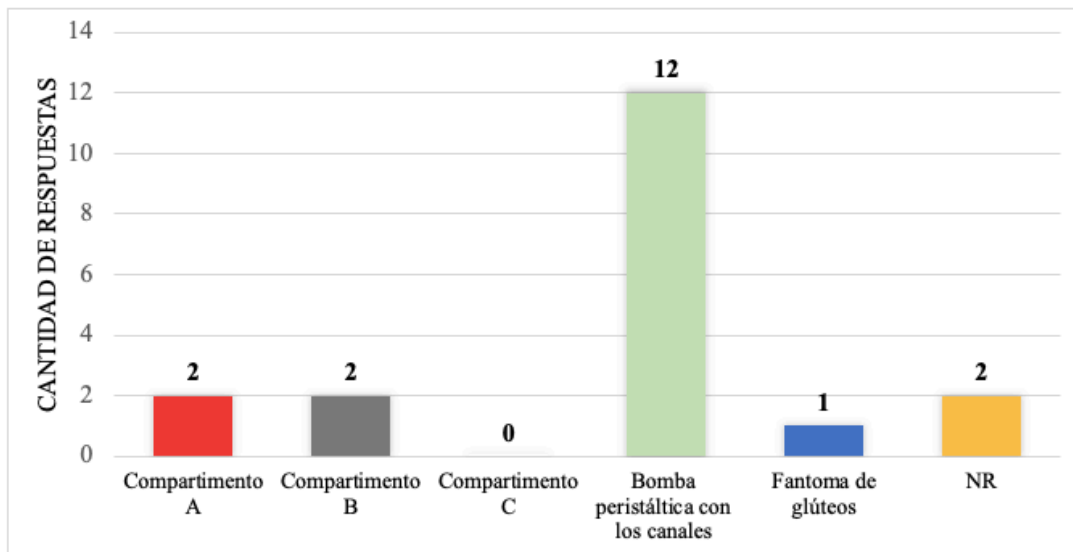
- Compartimento A
- Compartimento B
- Compartimento C
- Bomba peristáltica con los canales
- Fantoma de glúteos

Fuente: Elaboración propia

Para finalizar la segunda sección de la encuesta o la parte B, se desea conocer si se debe de reforzar la parte del manejo de los canales de la bomba peristáltica y su significado, se dividieron por lo tanto las preguntas en dos partes, las cuales se ven en las preguntas 7 y 8 de las figuras 63 y 64 respectivamente, en donde la primera es la identificación de los canales que brindan líquido al fantoma de glúteos y el significado fisiológico de los mismos, siendo la respuesta correcta: “Canal #3: circulación arterial hacia la zona glútea”, ya que el canal 3 era el único que entraba al fantoma y significaba una irrigación hacia la zona glútea donde

se dará el intercambio de fármaco entre el músculo y la circulación que desemboca en el sistema central.

Gráfica 18. Resultados de la pregunta #6, en donde se consultó sobre la bomba peristáltica en la encuesta realizada a los estudiantes de Farmacocinética de la UIA



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos.

Figura 63. Pregunta #7 de la encuesta realizada en línea mediante la página www.encuesta.com para la evaluación de los usuarios

7 Según la imagen a continuación, cuál sería el canal de ingreso de líquido al fantoma y que significado fisiológico tiene este canal?



Canal #1:
circulación arterial
hacia la zona
glútea



Canal #3:
circulación arterial
hacia la zona
glútea



Canal #3:
circulación
sistémica del
compartimento
central

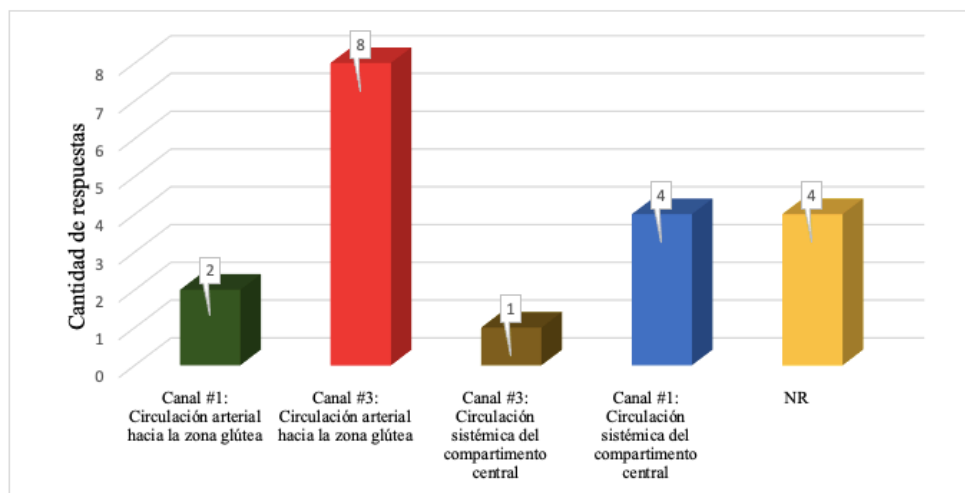


Canal #1:
circulación
sistémica del
compartimento
central

Fuente: Elaboración propia.

La estadística de la pregunta 7 se observa en la gráfica 19, en donde se nota que la mayoría de los estudiantes seleccionaron la respuesta correcta antes mencionada, se observa que el porcentaje de estudiantes que marcaron correctamente es del 42 %, obteniendo para esta pregunta respuestas muy variadas con respecto al total. Esto se pudo deber, como se mencionó a que se necesita un refuerzo en la parte del uso de la bomba peristáltica, ya que era un aparato nuevo que el estudiante no conocía y no estaba familiarizado con el mismo.

Gráfica 19. Resultados de la pregunta #7, en donde se consultó sobre los canales de administración de líquido al fantoma de glúteos en la encuesta realizada a los estudiantes de Farmacocinética de la UIA



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos.

Se observa en la figura 64 la pregunta #8, en donde se consulta sobre los canales que alimentan el compartimento central, los cuales eran los canales 1 y 4 de la bomba peristáltica y el significado fisiológico sería el funcionamiento circulatorio venoso, por lo que se observa la estadística de dicha pregunta en la gráfica 20.

En cuanto a la gráfica 20 se observa que la mayoría de los estudiantes encuestados seleccionó la respuesta correcta, representando un 68 % de efectividad, por lo que se nota que el concepto de canales que alimentan el compartimento central y tienen la función de eliminación queda claro en la mayoría de estos, de las estadísticas se tienen 3 respuestas

incorrectas y 3 sin responder. De la misma manera, el significado fisiológico, el funcionamiento y el ensamble de los canales en la bomba se desarrollarán en el manual del usuario para tener una mejor comprensión de los fenómenos fisiológicos que representa del organismo las partes mecánicas del aparato.

Figura 64. Pregunta #8 de la encuesta realizada en línea mediante la página www.encuesta.com para la evaluación de los usuarios



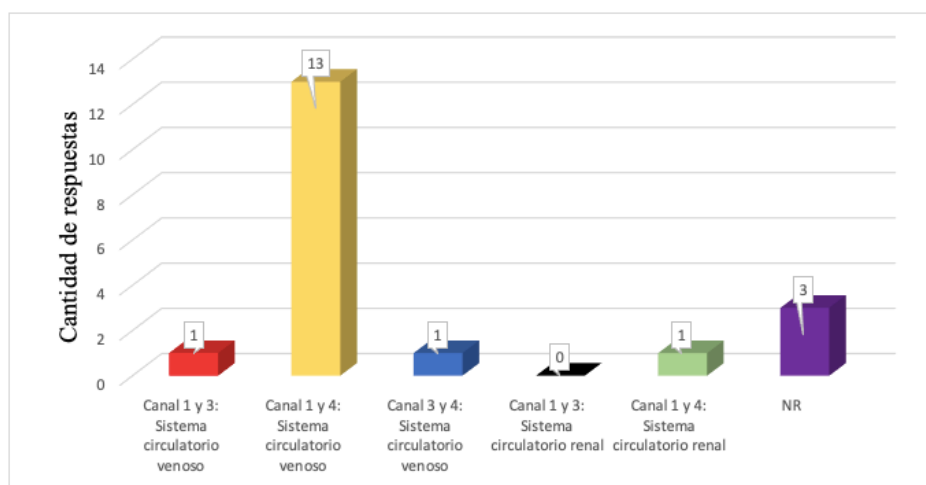
Fuente: Elaboración propia.

Se nota con los datos obtenidos de la sección de partes del aparato de la encuesta que los estudiantes lograron identificar fácilmente todas las partes del dispositivo para el ensamble, incluida la bomba peristáltica y el fantoma, esto se debe a los etiquetados tanto de las bases como de los compartimentos, así como el empate de letras de estos, se nota que el fantoma de glúteos se reconoce fácilmente y es de sencilla manipulación, logrando una mejor visualización del proceso de aplicación del parenteral.

De la presente sección de la encuesta se visualiza que las piezas que componen el aparato son fácilmente identificables por los estudiantes, y que en la gran mayoría lograron identificar y saber la simulación de estas piezas en relación al organismo humano. Se logró ver que en algunos casos los estudiantes no tenían tanta afinidad a la bomba porque era un aparato nuevo y no estaban familiarizados con él, pero concordaban que el uso de la bomba es más sencillo ya que no requiere sumergirla en el líquido y por lo tanto no hay que limpiar y secar posteriormente los componentes, lo cual es una gran ventaja ya que no se expone al estudiante a reactivos directamente de forma innecesaria.

Se nota también que en el caso de los canales de entrada y salida de la bomba la identificación de canales por colores apoyó en la identificación en la mayoría de los estudiantes, ya que reconocieron fácilmente que los canales con la etiqueta de número de color rojo son los que entran a la bomba y los de número en color negro son los que salen de la bomba. Siendo por lo tanto la identificación por números y letras de los canales una manera sencilla que hizo reconocer a los estudiantes el flujo “circulatorio”; por lo que se supone según el comportamiento observado que con un mayor tiempo de manipulación del aparato por parte del estudiante se puede llegar a reconocer y realizar la práctica de una manera más representativa.

Gráfica 20. Resultados de la pregunta #8, en donde se consultó sobre los canales de administración de líquido al compartimento central en la encuesta realizada a los estudiantes de Farmacocinética de la UIA



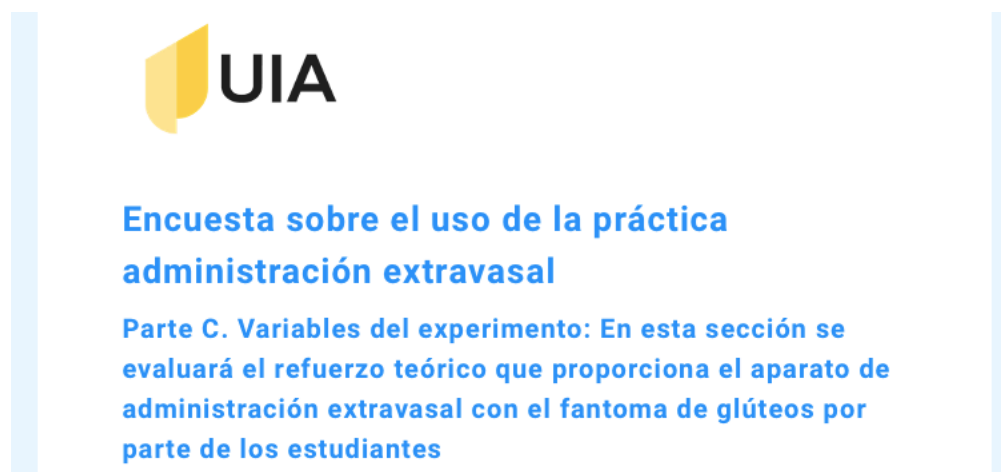
Fuente: Elaboración propia basada en los datos obtenidos.

En la tercera parte de la encuesta se deseaba saber la comprensión que tienen los estudiantes en cuanto a la optimización de las condiciones y las variables del equipo a manejar. En las figuras 65 y 66 se observan los objetivos de esta sección y la primera pregunta de esta parte. En la pregunta 9 se colocaron algunas de las variables que se deben de controlar al momento de utilizar el equipo, estas se mencionaron en el momento de realizar la demostración del mismo, por lo que en esta pregunta se tenían como variables a controlar:

- ✓ Revoluciones por minuto: para controlar una correcta distribución del fármaco en el CC.
- ✓ Tiempos de muestreo: para controlar la cinética elaborada
- ✓ Dosis aplicada del fármaco
- ✓ Flujo de eliminación del fármaco
- ✓ Flujo de absorción del fármaco

Teniendo los resultados que se observan en la gráfica 21.

Figura 65. Encabezado de la tercera página de la encuesta en línea realizada en la página encuesta.com: sección variables del experimento.



Fuente: Elaboración propia.

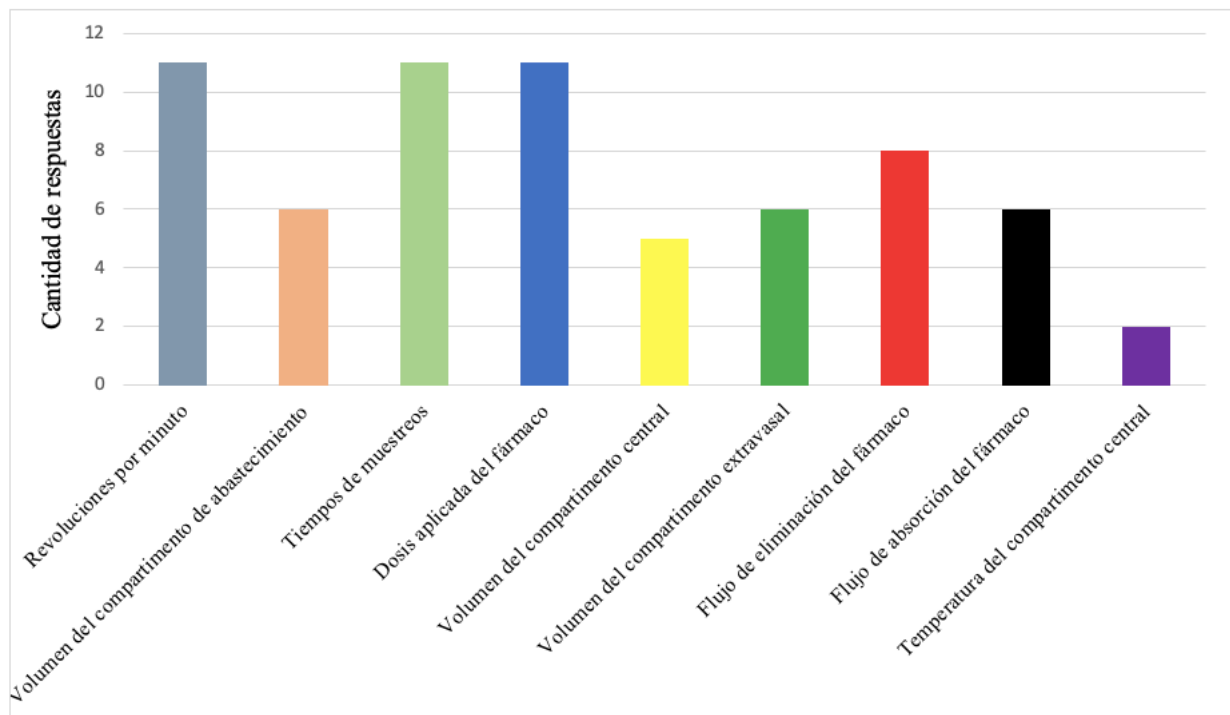
Figura 66. Pregunta #9 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de los criterios a controlar por los usuarios

9 Según la teoría explicada por el docente y al momento de mostrar el aparato, cuales son las variables a controlar durante el experimento de administración extravasal? (Puede seleccionar varias)

<input type="checkbox"/> Revoluciones por minuto	<input type="checkbox"/> Volumen del compartimento extravasal
<input type="checkbox"/> Volumen del compartimento de abastecimiento	<input type="checkbox"/> Flujo de eliminación del fármaco
<input type="checkbox"/> Tiempos de muestreos	<input type="checkbox"/> Flujo de absorción del fármaco
<input type="checkbox"/> Dosis aplicada del fármaco	<input type="checkbox"/> Temperatura del compartimento central
<input type="checkbox"/> Volumen del compartimento central	

Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 21. Resultados de la respuesta 9 sobre las variables a controlar del experimento de administración extravasal



Fuente: elaboración propia basada en datos obtenidos.

De los datos obtenidos en la gráfica 21 se nota que las respuestas son altamente variadas, pero las respuestas con mayor puntaje son las respuestas acertadas para la pregunta, siendo por lo tanto que la mayoría de estudiantes acertaron las respuestas correctas de esta sección, se nota que las respuestas de la variación de los volúmenes y la temperatura son menos, ya que estas no son variables a controlar puesto que son fijas en todo momento.

En la figura 67 se observa la pregunta 10 de la encuesta en donde se consulta sobre el efecto que confiere la variación del flujo de eliminación a la cinética propuesta. Las estadísticas obtenidas de la pregunta se observan en la gráfica 22; se nota que la respuesta correcta era: modifica el valor de la constante de eliminación; se ve que se obtuvo un 53 % de respuestas acertadas, así mismo al dejar abierta la pregunta y no especificar si era un aumento o disminución del flujo de eliminación la respuesta de: disminuye el tiempo total de análisis también es correcta, por lo que se tuvo por lo tanto un 18 % de respuestas acertadas correctas, teniendo una efectividad por lo tanto de 71 % de respuestas correctas para la pregunta 10, observando que el entendimiento por parte del estudiante sobre el flujo de eliminación se refuerza al tener una bomba física por aparte en el sistema.

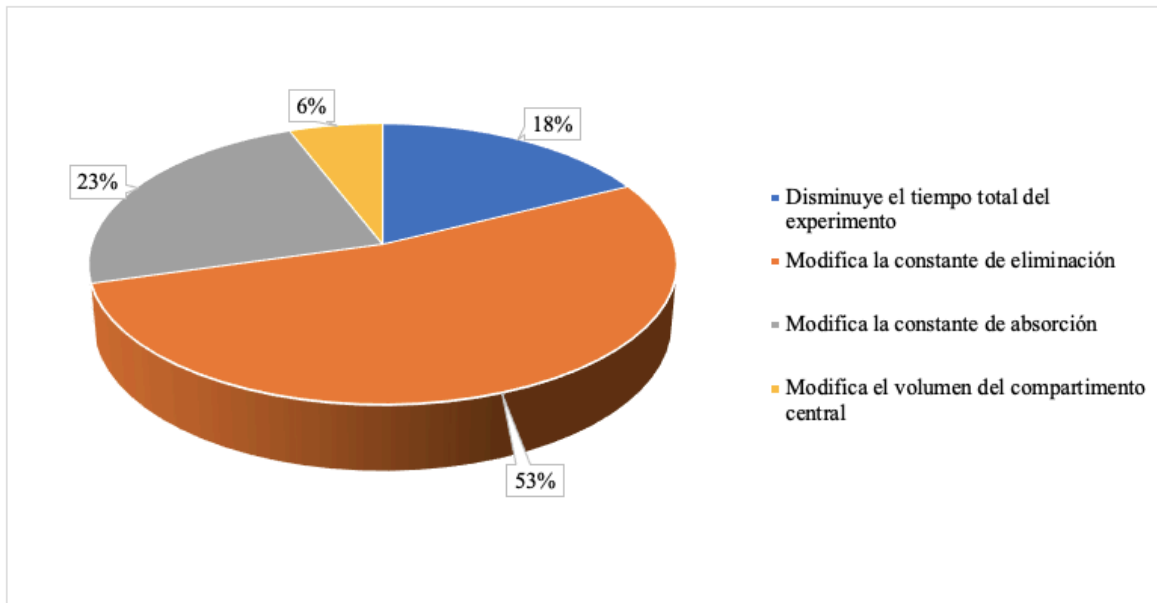
Figura 67. Pregunta #10 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la disminución del flujo de eliminación

10 Según lo mostrado con el aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos, que efecto tiene la variación de los flujos de eliminación?

- Disminuye el tiempo total del experimento
- Modifica la constante de eliminación
- Modifica la constante de absorción
- Modifica el volumen del compartimento central

Fuente: Elaboración propia.

Gráfica 22. Resultados de la pregunta 10 de la encuesta para observar los efectos de la variación del flujo de eliminación



Fuente: elaboración propia basada en datos obtenidos.

En la figura 68 se observa la pregunta 11, en donde al igual que la anterior se consulta sobre la variación del aumento del flujo de administración del fármaco, en donde al tener un aumento del flujo de administración se tendrá un aumento en la constante de absorción. Las respuestas a dicha pregunta se observan en la gráfica 23, donde se nota que se tuvo mucha variación en las respuestas, teniendo el mayor porcentaje en la respuesta correcta la cual era el aumento de la constante de absorción (k_a), con un 32 %, se nota que la mayoría de las respuestas son en porcentajes parecidos en la gráfica, se tiene por lo tanto que se debe de reforzar dichos conceptos posteriormente en el manual propuesto.

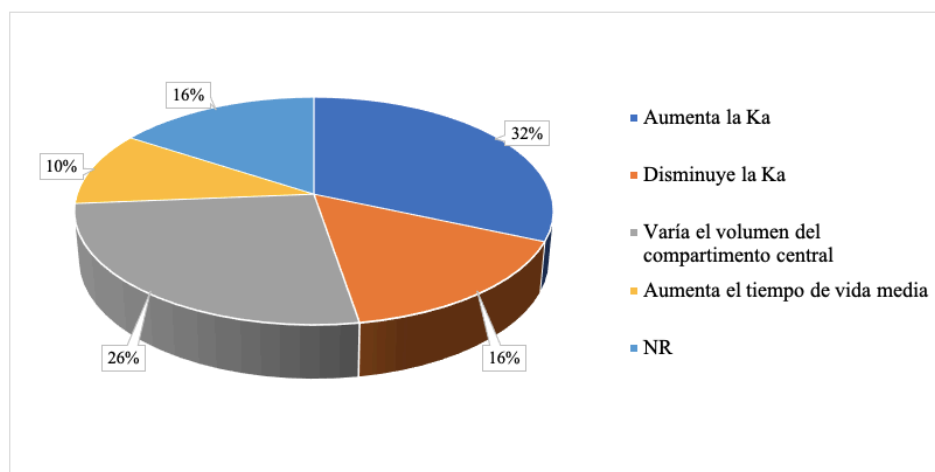
Figura 68. Pregunta #11 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación la variación de la variación del flujo en el fantoma

11 Según lo mostrado con el aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos, que efecto tiene un aumento del flujo de administración del fármaco parenteral?

- Aumenta la Ka
- Disminuye la Ka
- Varía el volumen del compartimento central
- Aumenta el tiempo de vida media

Fuente: Elaboración propia

Gráfica 23. Resultados de la pregunta 11 para la determinación de la variación del flujo de absorción en la bomba peristáltica



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos.

En la figura 69 se observa la pregunta # 12 de la encuesta en donde se consulta sobre la disminución del “compartimento extravasal” o músculo dentro del fantoma de glúteos, en donde se observa en la gráfica 24 el porcentaje de respuestas correctas e incorrectas, se nota que se tiene un 21 % de respuestas acertadas. La respuesta correcta es el aumento de la constante de absorción, esto debido a que si se disminuye el tamaño del recipiente que simula músculo, se tiene un menor volumen en donde distribuir el fármaco y por lo tanto se va a absorber más velozmente, por lo que se daría el respectivo aumento de la constante.

Figura 69. Pregunta #12 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación del cambio en el volumen del “músculo” en el fantoma

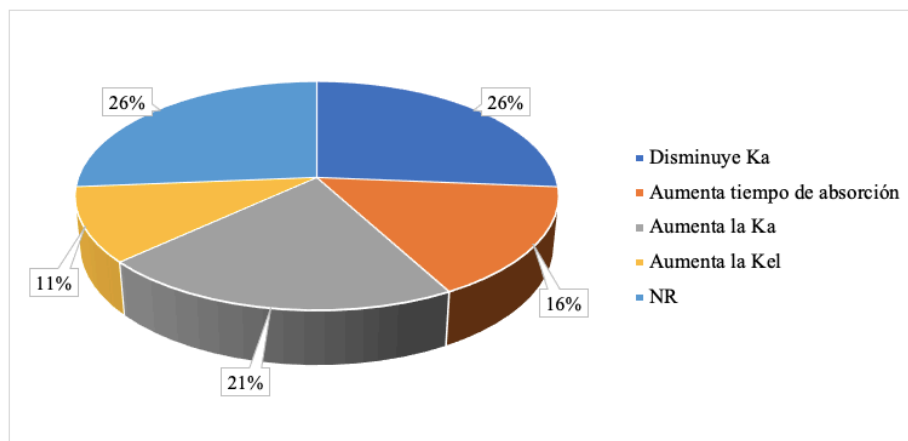
12 Según lo mostrado con el aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos, que efecto tiene el disminuir el volumen del compartimento extravasal en el fantoma?

- Disminuye la Ka
- Aumenta el tiempo de absorción
- Aumenta la Ka
- Aumenta la Kel

Fuente: Elaboración propia

En la gráfica 24 de las respuestas de la pregunta 12 se nota que estas fueron muy variadas entre sí, esto se debe a que los estudiantes en la parte práctica del equipo extravasal utilizado normalmente en laboratorio no tienen una parte física que observar que pueda representarse como la zona donde se hace el intercambio de absorción del fármaco. Esto les dificulta a los estudiantes observar el proceso farmacocinético que ocurre, también el concepto puede tender a ser confuso.

Gráfica 24. Resultados de la pregunta 12 donde se consulta por el efecto de la disminución del músculo en el fantoma de glúteos

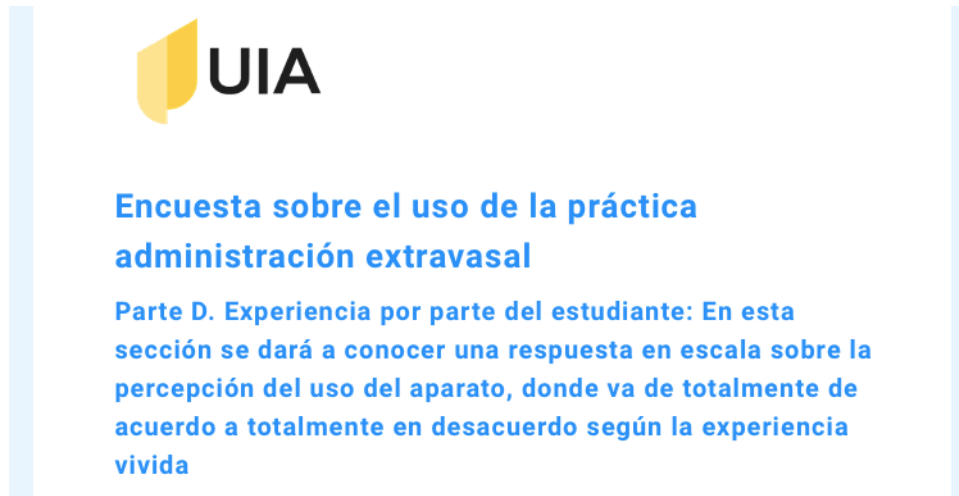


Fuente: elaboración propia basado en los datos obtenidos.

Este aspecto de no tener una parte física se puede mejorar acercando más al estudiante al uso del aparato propuesto, ya que el porcentaje del 21 % que seleccionó la respuesta correcta pertenece al mismo grupo de estudiantes que se les mostró el aparato y pudo comprender desde la primera ocasión el concepto de la simulación de este músculo. Derivado de lo anterior se establece que el equipo complementa los aspectos conceptuales y favorece el aprendizaje y visualización del proceso.

Continuando con la encuesta, en la figura 70 se observa el encabezado de la última sección de la misma, en donde se basa en una sección de opinión por parte de los estudiantes, de la introducción y el posterior uso que le dieron al aparato, por lo que se tuvieron preguntas de selección única que iban en una escala de opinión de Totalmente de acuerdo a totalmente en desacuerdo, por lo que los resultados de las preguntas observadas en las figuras de la 71 a la 77 se pueden observar en la gráfica 25.

Figura 70. Encabezado de la cuarta página de la encuesta en línea realizada en la página encuesta.com, sección experiencia del usuario



Fuente: Elaboración propia.

Figura 71. Pregunta #13 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato



Fuente: Elaboración propia

Figura 72. Pregunta #14 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato



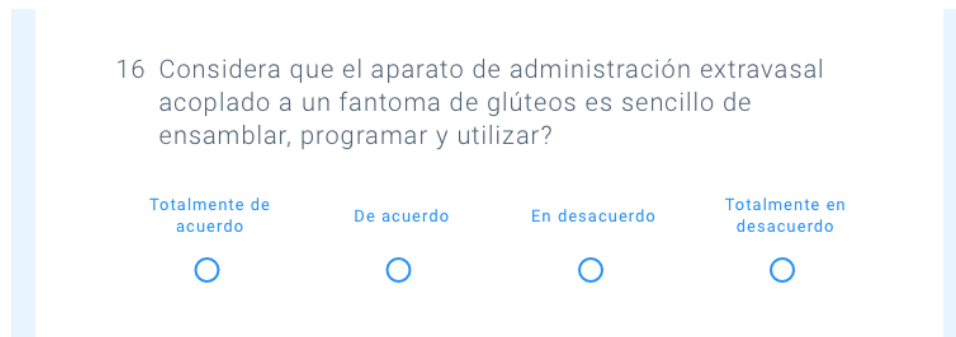
Fuente: Elaboración propia

Figura 73. Pregunta #15 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato



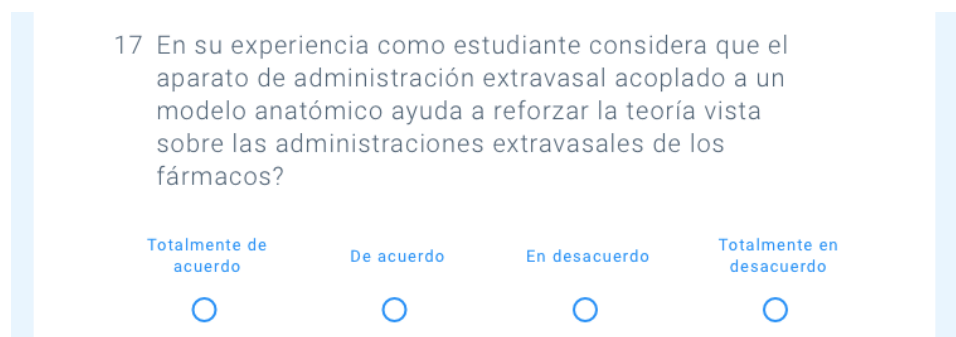
Fuente: Elaboración propia

Figura 74. Pregunta #16 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato



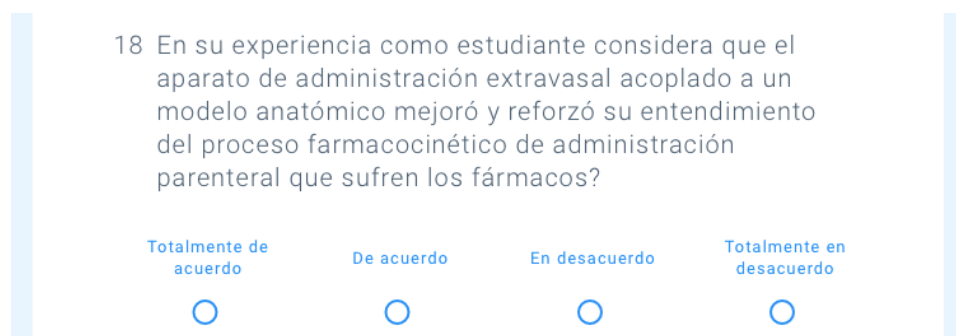
Fuente: Elaboración propia

Figura 75. Pregunta #17 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato



Fuente: Elaboración propia

Figura 76. Pregunta #18 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato



Fuente: Elaboración propia

Figura 77. Pregunta #19 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para la evaluación de la opinión de los usuarios acerca del aparato

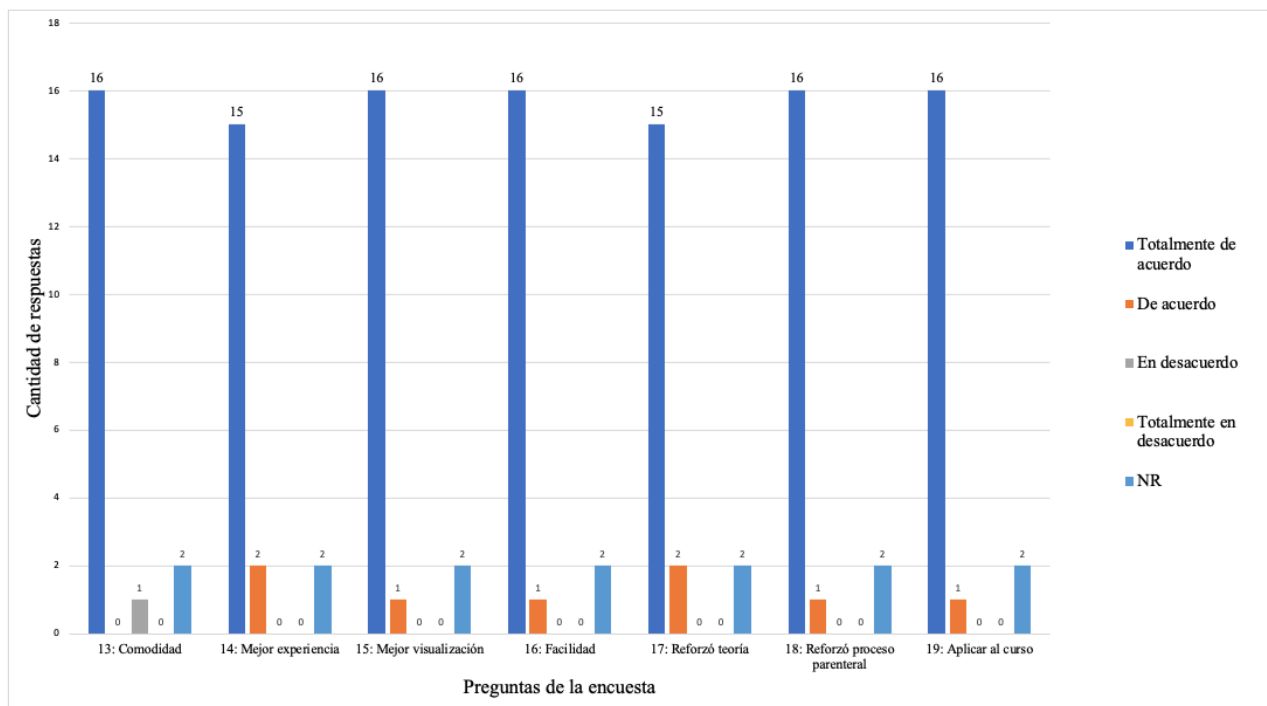


Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a las preguntas realizadas en esta etapa de la encuesta, se observa en la gráfica 25 que es el resumen de las 7 preguntas, se nota que para todas se tuvo mayoritariamente una buena aceptación del apartado propuesto, dado a que se tiene un 94 % de aceptación (se encuentran totalmente de acuerdo) para las preguntas 13, 15, 16, 18 y 19, y se tiene un 88% para las preguntas 14 y 17, esto en base al total de encuestas completadas que fueron 17. En la pregunta 13 se consultó acerca de la comodidad que brinda el aparato al ser totalmente impreso mediante filamento PLA, lo que implica que es una pieza plástica que soporta más roce y golpes que el vidrio de laboratorio, por lo que todos los estudiantes concordaron que permitía una manipulación más cómoda y era más sencillo de utilizar debido a las aperturas de las embocaduras de los compartimentos.

En la pregunta 14 se consultó acerca de si el aparato permite una mejor visualización y uso de un sistema abierto de un solo compartimento en la administración extravasal de un fármaco, obteniendo que hay un 88 % de aceptación en cuanto a la visualización de este sistema. Estos números representan a 15 estudiantes totalmente de acuerdo con el enunciado propuesto, y a 2 personas de acuerdo y 2 personas que no contestaron la pregunta. Estas 2 personas corresponden a las encuestas que no se completaron y no se tomaron en cuenta para la estadística. Se nota que la mayoría de los estudiantes manifestaron una mejor experiencia en la visualización del proceso farmacocinético asociado al modelo abierto de un compartimento tras una administración extravasal; así mismo observándose buena aceptación del dispositivo diseñado para el análisis de este modelo farmacocinético.

Gráfica 25. Estadística de las preguntas 13 a la 19 de la encuesta, sobre la opinión por parte de los estudiantes del aparato



Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos.

Para la pregunta 15, la cual proponía que el aparato mejora la visualización y la experiencia en la aplicación de un parenteral de manera extravasal, el 94 % de los estudiantes concordaron completamente que el sistema mejora la visualización, teniendo 16 respuestas positivas. Los resultados anteriores evidencian que el fantoma en forma de glúteos es un modelo que permite al estudiante visualizar un modelo anatómico mental a partir de la pieza física en cuanto a dirección del fármaco en el organismo. Así mismo se pudo observar mediante la evaluación observacional no participativa que el hecho de tener una pieza en físico que permita visualizar el cuadrante superior del glúteo y un “músculo” donde se intercambia el fármaco, así como aplicar el ABT en esta zona aumenta la capacidad de visualización tanto del avance del fármaco como de la aplicación del mismo vía extravasal.

En la pregunta 16 de si los estudiantes consideran que el aparato es sencillo de armar, programar y usar, la mayoría concordó completamente (94 %), esto porque el uso de una

bomba que no es sumergible ayuda a prevenir derrames y contacto con reactivos como se mencionó anteriormente, lo que indica que el sistema realizado de asociar tanto de las bases como de los compartimentos por medio de letras resultó ser efectivo, así como el hecho de que todas las piezas se elaboraron con medidas distintas para que cada una entre solamente en la sección que corresponde. De la misma forma el uso de una aplicación en dispositivo móvil que controla la bomba peristáltica simplifica en gran proporción el uso del aparato, al ser un sistema de bombeo interno de líquido se evitan salpicaduras o derrames, solamente se debe de tener cuidado con el orden de los canales, los cuales se realizaron con etiquetas de colores para facilitar el proceso de conexión.

En la pregunta 17 donde se consulta si el aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos refuerza la teoría vista en clase, un 88 % (totalmente de acuerdo) de los estudiantes declararon que el modelo práctico apoyó la visualización de la cinética observada en teoría, se tuvieron 2 estudiantes que estuvieron de acuerdo, este objetivo se podrá observar a largo plazo al colocar al estudiante en contacto con el aparato y realizar una evaluación más a fondo de los temas observados en teoría acerca de la administración extravasal. En la pregunta 18 en la cual se preguntó si aumenta el entendimiento del proceso farmacocinético se tuvo un resultado parecido a la pregunta 17, en donde la mayoría estuvieron totalmente de acuerdo en que el aparato reforzó el proceso de aprendizaje.

En la pregunta 19 se consultó si el estudiante a opinión personal consideraría que se debe de utilizar el aparato propuesto en futuras prácticas del curso de farmacocinética clínica, obteniendo que un 94 % de estos estuvieron totalmente de acuerdo en que se debería de aplicar en sesiones futuras para aumentar el aprendizaje, una persona estuvo de acuerdo y 2 personas no respondieron. Estos datos refuerzan el hecho de que el dispositivo recibió una buena aceptación por parte de los usuarios, en este caso los estudiantes del segundo cuatrimestre del 2023 del curso de Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas, por lo que se concuerda con los estudios realizados en otros estudios al tener que un modelo impreso puede dar al estudiante una visualización más activa y por lo tanto participar de manera más segura en futuros procedimientos, o prácticas experimentales⁷³.

La última pregunta de la encuesta se basó en recibir una retroalimentación sobre la percepción de los estudiantes, dejando libertad de escritura para determinar el grado final de aceptación del dispositivo propuesto y su implementación en términos propios de los estudiantes. Esta pregunta se observa en la figura 78, en donde se recopilaban respuestas como las que se observan más adelante, de las 19 encuestas completas se recibieron 9 comentarios, los cuales se colocan a continuación.

Figura 78. Pregunta #20 de la encuesta realizada en línea mediante la página encuesta.com para conocer la opinión personal final por parte de los usuarios



20 En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Escribe tu respuesta aquí

ANTERIOR FINALIZAR

Fuente: Elaboración propia.

Se citan textualmente las respuestas recopiladas, ya que se desea dar a conocer la opinión y perspectiva por parte de los estudiantes acerca del uso en general del aparato de administración extravasal acoplado a un sistema monocompartimental acoplado a un fantoma de glúteos, por lo que se tienen las siguientes respuestas:

1. “Es una manera más fácil de visualizar y comprender el proceso”
2. “Sería un éxito ya que es un modelo más explicativo”
3. “Un excelente trabajo que facilita la visualización como es un modelo extravasal”
4. “Sería muy útil, ya que esta simulación evitaría la problemática del sistema actual,

ya que en ocasiones si algo no está bien colocado con las mangueras o la presión, hace que estas se salgan y haya que volver a desarmar y armar el sistema”

5. “Una idea bastante innovadora, práctica y fácil de usar, mejoraría el desempeño y aprendizaje del estudiante en el laboratorio”
6. “Sería bueno que se integre a los laboratorios”
7. “Me parece una buena idea para lograr visualizar mejor el proceso farmacocinético de un fármaco extravasal”
8. “Ofrece una perspectiva más real del proceso de administración de un fármaco, con mayor facilidad de ensamble y con menor probabilidad de errores en los procedimientos”
9. “Considero que este equipo es de gran ayuda para el curso ya que es un sistema que se puede usar de muchas maneras en los diferentes laboratorios”

Por lo que de esta última parte de la encuesta se puede determinar que la aceptación por parte de los usuarios que en este caso fueron los estudiantes del Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas del segundo cuatrimestre del 2023 es de total aceptación, ya que la mayoría de estos estuvo totalmente de acuerdo en que es un sistema sencillo, seguro, práctico, ilustrativo y que guía al estudiante paso a paso para elaborar una práctica de administración extravasal de modelo abierto monocompartimental más didáctica que puede reforzar el aprendizaje de estos por medio del apoyo visual que brinda el aparato.

Estos comentarios se observan en el anexo 7,4 en forma de imágenes recopiladas de las encuestas aplicadas, estos resultados como se dijo con anterioridad refuerzan algunos estudios realizados donde se ha demostrado que los sistemas obtenidos por medio de impresión en 3D usados para la simulación han demostrado que mejora la educación de los adultos y rinden un aprendizaje pasivo para la potenciación a largo plazo de modelos ya sea anatómicos o de otro tipo⁷⁴.

4.8. Elaboración de un manual de uso para el aparato de administración extravasal de un modelo abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.

Para el uso del aparato de un sistema abierto de un compartimento aplicado a una administración extravasal con un fantoma de glúteos por parte de los estudiantes se elaboró un manual del equipo conforme se iban elaborando los diseños y las partes del mismo, por lo que se da una breve introducción al uso del equipo al inicio, así como los requerimientos que tiene el aparato y las precauciones de su uso; el manual se divide en secciones. En la primera sección del manual se enfoca en el ensamblaje de todo el dispositivo, como se mencionó anteriormente el objetivo de realizar el aparato por piezas era brindar un sistema de tamaño adecuado para la fácil manipulación, por lo que el ensamblaje es una parte vital del uso correcto del mismo.

En la segunda parte del manual se desarrolla la conexión de la bomba peristáltica al dispositivo móvil, se evidencia que es un proceso sencillo y muy común en la población estudiantil, ya que se basa en descargar una aplicación por el dispositivo móvil y seguir los pasos de instalación que indica el manual, de igual manera en el manual se detalla paso a paso este proceso.

En la tercera parte del manual se dan las instrucciones de uso para la práctica de determinación de la cinética de administración extravasal de un fármaco bajo un modelo de un sistema abierto monocompartmental acoplada a un fantoma de glúteos, detallando paso a paso el procedimiento a elaborar. En la última sección se da una breve explicación de la limpieza del aparato para su almacenamiento, por lo que la elaboración de este manual cumple con el objetivo de tener un instructivo que brinde las características básicas de funcionamiento del aparato, teniendo este como finalidad evitar que el usuario tuviera dificultades o errores en la elaboración de la cinética extravasal debido a errores de acondicionamiento del equipo y condiciones de optimización, este manual estuvo a disposición del estudiantado y se reforzó con los datos recolectados de las encuestas

realizadas, el manual completo como se mencionó anteriormente se puede observar en el apartado de anexos.

4.9. Costo de fabricación del aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos.

Debido a que el experimento está adaptado específicamente para el uso simulando un sistema monocompartimental, tanto los diseños como las piezas elaboradas son exclusivas y originales elaboradas específicamente para cumplir la función antes mencionada, por lo que los costos de los mismos serán como es de esperar elevados, por lo que en las tablas 16 y 17 se observan los costos tanto de la producción como la adquisición de material ya fabricado para la construcción de todo el aparato. El costo final del aparato se puede separar en dos partes, una en donde se parte de cero con respecto a la adquisición tanto de materiales como de equipos electrónicos y la segunda es con los aparatos (equipos electrónicos) ya adquiridos, por lo que el proceso de fabricación sería el costo grueso de la producción en este segundo costo calculado.

Tabla 16. Datos de los costos en colones de la impresión de los materiales mediante una impresora Ender 3 V2 con material PLA estándar

Componente	Cantidad elaborada	Tiempo de diseño (h)*	Filamento PLA		Tiempo de impresión				Costo final
			Cantidad usada (g)	Gastado por kg	Días	Horas	Minutos	Total (h)	
Base A	1	0,5	217	0,217	0	23	3	23,1	€11.104,00
Base B	1	0,5	200	0,2	0	21	3	21,1	€10.215,00
Base C	1	0,5	218	0,218	0	23	28	23,5	€11.246,00
Base de la bomba	1	0,5	187	0,187	0	18	54	18,9	€9.349,00
Tapa del agitador	1	1	144	0,144	0	18	17	18,3	€8.933,00
Base del agitador	1	1,5	123	0,123	0	16	26	16,4	€8.521,00
Montura de la bomba	1	0,5	330	0,33	1	13	1	37,0	€17.215,00
Compartimento A	1	0,75	136	0,136	0	17	9	17,2	€8.207,00
Compartimento B	1	0,75	397	0,397	2	5	18	53,3	€23.489,00
Compartimento C	1	0,75	378	0,378	1	20	8	44,1	€20.416,00
Prensas de las mangueras	7	0,5	21	0,021	0	5	15	5,3	€17.024,00
Identificadores de las mangueras	6	0,5	6	0,006	0	1	30	1,5	€6.312,00
Fantoma	1	2	354	0,354	2	7	22	55,4	€24.628,00
Totales	24	10,25	2711	2,711	6	187	234	334,9	€176.659,00

* Se toma como tiempos de diseño un costo base de 1000 colones la hora de diseño. Fuente: Elaboración propia con base los costos experimentales

Como se nota en la tabla 16, el costo de fabricación de las 24 piezas que componen el aparato es de 176.659,00 colones, tomando factores como el tiempo de diseño, en donde se estableció en ¢ 1.000,00; aunque también se invirtió tiempo en aprender a utilizar el software de Sharp3D, y todas las funcionalidades del programa. Así mismo se tomó un costo de impresión de las piezas con un consumo de la impresora de 300 W/h y un costo de consumo de luz de 14 colones/Watt, tomando como base un consumo en una zona rural sin excesos de consumo y sin tomar en cuenta las horas pico de consumo nacional que establece la Compañía Nacional de Fuerza y Luz de Costa Rica.

En la tabla 16 se observa que los costos mayores de las piezas obtenidas son las del fantoma, ya que este presenta más contornos para simular la curvatura del cuerpo humano y por lo tanto requiere más soportes para su impresión, por lo tanto el costo es mayor que el resto de las piezas impresas, le siguen los compartimentos (A, B y C) ya que el filamento gastado es mayor por el volumen de los mismos. En comparación con materiales como por ejemplo el vidrio que es el tradicional para elaborar recipientes de laboratorio, se nota que los materiales elaborados a base de PLA son más costosos, pero evitan el peligro de quebrarse o rayarse con el uso, así mismo realizar un compartimento con una salida lateral de vidrio como lo es el compartimento central, se requiere un costo alto ya que debe de realizarse contra pedido e implicaría un consecuente soplado del vidrio.

Tabla 17. Datos de los costos totales de elaboración del aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos*

Rubro	Costo desde cero aproximado (colones)	Costo aproximado (colones)
Adquisición de la impresora 3 D	¢ 265.000,00	¢ 0
Impresión de las piezas	¢ 176.659,00	¢ 176.659,00
Pegamento	¢ 2.600,00	¢ 2.600,00
Bomba peristáltica	¢ 90.000,00	¢ 90.000,00
Kits de infusión	¢ 2.700,00	¢ 2.700,00
Prensas plásticas	¢ 600,00	¢ 600,00
Tornillos	¢ 1.200,00	¢ 1.200,00
Total	¢ 538.759,00	¢ 273.759,00

* Costo elaborados con base en precios de los insumos en el año 2023.

Fuente: Elaboración propia basado en los costos experimentales.

De la tabla 17 también se pueden notar los costos por individual de todas las piezas, estos cálculos se elaboraron de dicha manera debido a que se puede conocer el costo individual de las piezas por si fuese el caso de reemplazo de alguna por algún deterioro o mal manejo de la misma, cabe destacar que el costo no es fijo, ya que puede variar dependiendo del costo de hora luz y el lugar de impresión; así como también en la tabla 17 se nota lo costos solamente de producción, lo cual es importante para determinar el costo de producción solamente del aparato para una posible venta.

CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

1. Se logró desarrollar un dispositivo de administración extravasal que integra un componente anatómico que es capaz de realizar la simulación de la administración de un fármaco mediante una vía parenteral que se ajusta a un modelo abierto de un solo compartimento, el cual se sometió a una evaluación para utilizarse como herramienta de aprendizaje.
2. Se concluye que el dispositivo de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos es una herramienta que complementa la visualización y la comprensión de los conceptos teóricos asociados al modelo abierto de un compartimento cuando se administra una dosis única extravasal, ya que el 88% de los estudiantes declararon que mejoró su comprensión con el modelo propuesto
3. Mediante la tecnología de impresión en tres dimensiones se logró obtener las piezas por separado para formar un aparato a medida que permitió simular la administración de un fármaco vía parenteral, específicamente una administración extravasal en el cuadrante superior del glúteo y realizar una cinética de sistema abierto de un solo compartimento que reforzó la confianza y visualización por parte de los usuarios del aparato.
4. El dispositivo elaborado bajo las condiciones optimizadas de las variables necesarias de un modelo abierto de un monocompartimento, demostró ser un sistema robusto y de repetibilidad importante, ya que en los análisis respectivos de estos parámetros se obtuvieron desviaciones que no superaron más de un 10% como máximo para los parámetros farmacocinéticos como lo fueron k_{el} , k_a , $C_{p_{máx}}$, $t_{1/2el}$; $t_{1/2a}$.
5. El dispositivo de administración extravasal diseñado generó un mayor interés por parte de los estudiantes en cuanto a los conceptos asociados a la administración extravasal de fármacos ya que se pudo ver mediante la evaluación observacional aplicada que el interés

del estudiante tuvo un registro de un 94% de efectividad en cuanto al reconocimiento del fantoma y la aplicación del parenteral.

6. Por medio de la encuesta elaborada se concluye que los estudiantes tuvieron una buena aceptación del aparato y del fantoma ya que la mayoría de estos estuvieron totalmente de acuerdo en que el aparato mejora la experiencia visual y el aprendizaje, así mismo como de representar mejor el proceso de aplicación del parenteral y el camino fisiológico que conlleva la administración del fármaco.
7. Se logró elaborar un instructivo de uso y ensamblaje del aparato, dando énfasis en el orden de los compartimentos y el uso de la bomba peristáltica, ya que en la evaluación no participativa y en la encuesta realizada a los estudiantes se detectaron algunas deficiencias en la comprensión por parte de los estudiantes con respecto a los compartimentos del sistema y la simulación de la bomba peristáltica, siendo los porcentajes más bajo obtenido en las evaluaciones (67 y 62 % de comprensión respectivamente).
8. Se observó que la impresión en 3 dimensiones es un método viable para obtener piezas específicas para desarrollar sistemas en farmacocinética, principalmente por el material PLA utilizado, ya que es un material liviano, resistente, inerte, fácil de limpiar y con la característica que puede dar cierto nivel de transparencia, lo que permite utilizarlo en amplios experimentos con un costo relativamente bajo, así como de brindar al estudiante una sensación de confianza al manipular una pieza plástica en comparación con una de vidrio.
9. Se observa que la forma física del fantoma refuerza el entendimiento por parte del estudiantado ya que permite tener la facilidad de palpar tanto la zona de aplicación del inyectable como las texturas de una forma más fidedigna por lo que se apega más a la realidad de los glúteos del cuerpo humano, reforzando el entendimiento del proceso de absorción del fármaco en la zona muscular en una administración extravasal.
10. Debido a la configuración del aparato se pueden realizar distintas modificaciones para

poder observar algunos fenómenos fisiológicos de pacientes con patologías específicas como lo son disfunciones renales o hepáticas, así como poder introducir conceptos como el periodo de latencia, liposolubilidad del fármaco, infusión, volumen de distribución, entre otros.

11. Se concluye que por medio de la introducción realizada al aparato y las evaluaciones realizadas a los estudiantes del curso de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas se tiene una comprensión de las funciones del aparato y la manera de visualización del fantoma de glúteos, así como una forma más cómoda de ver el proceso parenteral ya que pueden aplicar el inyectable en la zona correcta siguiendo todas las técnicas de inyectables para la aplicación del fármaco.
12. El modelo propuesto del aparato de administración extravasal y el fantoma de glúteos demostraron ser una herramienta de simulación efectiva como modelo de aprendizaje ya que el 94 % de los estudiantes visualizó una administración extravasal de una manera integral con el sistema de compartimentos, visualizando la absorción, la distribución y la eliminación del fármaco según las encuestas realizadas y la evaluación no participativa efectuada.

5.2. RECOMENDACIONES

A la Universidad Internacional de las Américas se les recomienda abrir y hacer más inclusiva a toda la población estudiantil el laboratorio de impresión en 3 dimensiones, con el fin de generar nuevas herramientas para la comprensión por parte del estudiante, lo cual es vital en aquellas carreras de ciencias de la salud relacionadas con estructuras corporales o para la fabricación de herramientas como el presente caso de la investigación.

Se recomienda a la carrera de Farmacia junto con la Universidad Internacional de las Américas en la inversión de este tipo de materiales e insumos, así como en brindar tiempo para realizar mejoras en los cursos prácticos de la carrera, involucrando estas nuevas herramientas para brindar al estudiante mejores habilidades prácticas y que puedan realizar investigaciones con alto nivel internacional.

Se recomienda a la carrera de Farmacia y a la Universidad Internacional de las Américas en la inversión del modelo propuesto para aplicarlo en los cursos de Laboratorio de farmacocinética, así como otros como Biofarmacia o el centro de simulación, de esta manera tener una herramienta más para apoyar la comprensión por parte de la población estudiantil y hacer un proceso más visual en aquellas personas que no tienen una curva de aprendizaje sin un objeto tangible.

A los docentes y estudiantes se les insta a realizar investigaciones y a capacitarse para poder poner en práctica este nuevo tipo de herramientas y de esta manera poder desarrollar proyectos de alto nivel que puedan ayudar no solo como herramientas de aprendizaje, sino también en desarrollar maquinaria o material que pueda ayudar a mejorar la salud humana y la calidad de vida del paciente.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaintza-Jauregi Z. La simulación como estrategia metodológica en la Facultad de Educación de la Universidad del País Vasco. *Rev Electrónica Educ.* 2020; 24(3): 1–18.
2. Oliva SV. La impresión 3D como Tecnología de uso general en el futuro. 2018; 407: 123-135.
3. Tudosie MS, Dănciulescu R, Negulescu V, Ionică M, Stefan D, Corlan G, et al. Evaluation and Modeling of Pharmacokinetics of Copper Iron During Hemodialysis. 2013; 61(1). 53-65
4. de Oliveira MH, Ferreira PC, Carlos G, Salazar FR, Bergold AM, Pechansky F, et al. Pharmacokinetics study of mazindol in plasma, oral fluid, and urine of volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(8): 945–51.
5. Liu Q, Shan Q. A Stochastic Analysis of the One Compartment Pharmacokinetic Model Considering Optimal Controls. *IEEE Access.* 2020; 8: 181825–34.
6. Arce L, Mejías R. Control de calidad de imagen y dosimetría, para mamografía digital, utilizando el fantoma Normi Mam Digital. *Uniciencia.* 2018; 32(2): 70.
7. Garcia J, Yang Z, Mongrain R, Leask RL, Lachapelle K. 3D printing materials and their use in medical education: a review of current technology and trends for the future. *BMJ Simul Technol Enhanc Learn.* 2018; 4(1): 27–40.
8. Romero M, Quesada A. Nuevas tecnologías y aprendizaje significativo de las ciencias. *Enseñ Las Cienc Rev Investig Exp Didácticas.* 2014; 32(1): 101–15.
9. Arriasecq I, Santos G. Nuevas tecnologías de la información como facilitadoras de Aprendizaje significativo. *Arch Cienc Educ.* 2017; 11(12): 20-30.
10. Egbelowo O. Nonlinear Elimination of Drugs in One-Compartment Pharmacokinetic Models: Nonstandard Finite Difference Approach for Various Routes of Administration. *Math Comput Appl.* 2018; 23(2): 27.
11. Issenberg B, Gordon MS, Gordon DL, Safford RE, Hart IR. Simulation and new learning technologies. *Med Teach.* 2013; 23(1): 16–23.
12. Singh M, Singh HR, Kumar A, Singh VR, Pant K, Sethi P. Development of tissue-equivalent phantoms for biomedical ultrasonic applications. *Int J Biomed Eng Technol.* 2008; 1(3): 273.
13. Hernández P, Odriozola JM, Maestre JM, López M, Del Moral I, De Miguel JR. Entrenamiento de equipos interdisciplinarios en urgencias obstétricas mediante simulación

clínica. *Prog Obstet Ginecol.* 2021; 54(12): 618–24.

14. Urrea E, Sandoval S, Irribarren F. El desafío y futuro de la simulación como estrategia de enseñanza en enfermería. *Investig En Educ Médica.* 2017; 6(22): 119–25.

15. Kröger E, Dekiff M, Dirksen D. 3D printed simulation models based on real patient situations for hands-on practice. *Eur J Dent Educ.* 2017; 21(4): 119–25.

16. Centella T, Hornero F. Entrenamiento basado en la simulación: un cambio necesario en la formación de nuestra especialidad. *Cir Cardiovasc.* 2017; 24(4): 187–190.

17. Rosenbaum S. *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2da ed. Estados Unidos: John Wiley & Sons; 2017.

18. Leslie Escobar QF. Monitorización Terapéutica de Fármacos Y Aspectos Prácticos de Farmacocinética. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2016; 27(5): 605–14.

19. Guido PC, Pavan CH, Otamendi E, Bramuglia GF. Principios de estadística Bayesiana y su relación con la farmacocinética aplicada. *Rev Chil. Pediatr.* 2020; 91(5): 828-837.

20. Haberer JP. Principios de farmacocinética aplicados a la anestesia. *EMC - Anest-Reanim.* 2016; 42(3): 1–15.

21. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Volume of Distribution in Drug Design: Miniperspective. *J Med Chem.* 2015; 58(15): 5691–8.

22. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol.* 2018; 58: S10–25.

23. Stepensky D. Prediction of Drug Disposition on the Basis of its Chemical Structure. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52(6): 415–31.

24. Jones H, Chen Y, Gibson C, Heimbach T, Parrott N, Peters S, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(3): 247–62.

25. Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, Rammaert B, Couet W, Marchand S. Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. *Clin Pharmacokinet.* 2021; 60(3): 271–81.

26. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015; 39(7): 512–9.

27. Doménech J, Martínez J, Péraire C. *Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I LADME. Análisis Farmacocinético. Biodisponibilidad y*

bioequivalencia. Vol. Volumen I. España: Síntesis; 2013.

28. Grau S, Sorlí L, Luque S. Farmacocinética y farmacodinamia de ceftarolina. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014; 32: 15–20.
29. Macheras P, Karalis V. A non-binary biopharmaceutical classification of drugs: The ABΓ system. *Int J Pharm*. 2014; 464(1–2): 85–90.
30. Daousani C, Macheras P. Biopharmaceutic classification of drugs revisited. *Eur J Pharm Sci*. 2016; 95: 82–87.
31. Rodieux F, Wilbaux M, Van Den Anker JN, Pfister M. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(12): 1183–204.
32. Thabet Y, Klingmann V, Breitzkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58: S26–35.
33. Ogston-Tuck S. Subcutaneous injection technique: an evidence-based approach. *Nurs Stand*. 2014; 29(3): 53–8.
34. Mu H, Holm R, Müllertz A. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm*. 2013; 453(1): 215–24.
35. Hua S. Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1196.
36. Guo Y, Pratap A. Emerging strategies for enhancing buccal and sublingual administration of nutraceuticals and pharmaceuticals. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;52:440–51.
37. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14(9): 541–57.
38. Chiodini J. Vaccine administration. *Nurs Stand*. 2013;14(43):38-42.
39. Ebner L, Simon B, Lizarraga I, Smith J, Cox S. Pharmacokinetics of butorphanol following intravenous and intramuscular administration in donkeys: A preliminary study. *Front Vet Sci*. 2022; 9: 979794.
40. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, Lee A, Woods A, Yuzhakov O, et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Mol Ther - Nucleic Acids*. 2019;15:1–11.
41. Kanawati AJ. Variations of the sciatic nerve anatomy and blood supply in the gluteal

region: a review of the literature: Sciatic nerve anatomy and blood supply. *ANZ J Surg.* 2014;84(11):816–9.

42. Nakajima Y, Fujii T, Mukai K, Ishida A, Kato M, Takahashi M, et al. Anatomically safe sites for intramuscular injections: a cross-sectional study on young adults and cadavers with a focus on the thigh. *Hum Vaccines Immunother.* 2020; 16(1): 189–96.

43. Gambús PL, Trocóniz IF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in anaesthesia: PKPD models in anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(1): 72–84.

44. Jones H, Rowland-Yeo K. Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2013;2(8):63.

45. Rao SC, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* el 6 de diciembre de 2016 [citado el 9 de julio de 2023];2017(2). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005091.pub4>

46. López MA. Ecuaciones diferenciales en farmacocinética. *Rev. Real Ac. Ciencias Zaragoza.* 2018; 73:59-95.

47. Miller RR, Madeira M, Harold B. Wood, Geissler WM, Raab CE, Martin IJ. Integrating the Impact of Lipophilicity on Potency and Pharmacokinetic Parameters Enables the Use of Diverse Chemical Space during Small Molecule Drug Optimization. *J Med Chem.* 2020;63(21):12156–70.

48. Eleveld DJ, Proost JH, Cortínez LI, Absalom AR, Struys MMRF. A General Purpose Pharmacokinetic Model for Propofol. *Anesth Analg.* 2014;118(6):1221–37.

49. Martin L, Jimenez N, Lynn AM. Farmacología del desarrollo de analgésicos opioides y no esteroideos en neonatos e infantes. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2017; 45(1): 72–9.

50. Tafur LA, Lema FE, Milla DM, Londoño A, Vargas JR. From pharmacokinetics to pharmacodynamics – Are we ready for 3D software? *Colomb J Anesthesiol.* 2017;45(4):335–9.

51. Gombar VK, Hall SD. Quantitative Structure–Activity Relationship Models of Clinical Pharmacokinetics: Clearance and Volume of Distribution. *J Chem Inf Model.* 2013;53(4):948–57.

52. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development-Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2013; 2(4):38-43.
53. Hernáez BC, López PG, De Alegría L. Diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria*. 2013; 20(6): 351–7.
54. Escobar L, Gai MN, Regueira T, Andresen M. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev Médica Chile*. 2013; 140(6): 780–8.
55. Diao L, Meibohm B. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Correlations of Therapeutic Peptides. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(10): 855–68.
56. Molina F, González M, Guerra A, Muñoz F, Mendoza R. Farmacocinética y farmacodinamia de los antibióticos en el paciente críticamente enfermo. Primera parte. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2016; 16(2): 95–101.
57. Benet LZ. Predicting Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in the Individual Patient: Separating Reality From Hype. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58(8): 979–89.
58. Macheras P. On an Unphysical Hypothesis of Bateman Equation and its Implications for Pharmacokinetics. *Pharm Res*. 2019; 36(7): 94-98.
59. Remsberg CM, Martinez SE, Akinwumi BC, Anderson HD, Takemoto JK, Sayre CL, et al. Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and Content Analysis of Gnetol in Foodstuffs: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gnetol. *Phytother Res*. 2015;29(8):1168–79.
60. Aho J, Bøtker JP, Genina N, Edinger M, Arnfast L, Rantanen J. Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition Modeling. *J Pharm Sci*. 2019; 108(1): 26–35.
61. Vaccarezza M, Papa V. 3D printing: a valuable resource in human anatomy education. *Anat Sci Int*. 2015; 90(1): 64–5.
62. Waran V, Narayanan V, Karuppiyah R, Pancharatnam D, Chandran H, Raman R, et al. Injecting Realism in Surgical Training—Initial Simulation Experience With Custom 3D Models. *J Surg Educ*. 2014; 71(2): 193–7.
63. Baskaran V, Štrkalj G, Štrkalj M, Di Ieva A. Current Applications and Future Perspectives of the Use of 3D Printing in Anatomical Training and Neurosurgery. *Front Neuroanat* [Internet]. el 24 de junio de 2016 [citado el 9 de julio de 2023];10. Disponible en:

<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnana.2016.00069/abstract>

64. Weinstock P, Prabhu SP, Flynn K, Orbach DB, Smith E. Optimizing cerebrovascular surgical and endovascular procedures in children via personalized 3D printing. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(5): 584–9.
65. Wang Z, Han X, Chen R, Li J, Gao J, Zhang H, et al. Innovative color jet 3D printing of levetiracetam personalized paediatric preparations. *Asian J Pharm Sci.* 2021;16(3):374–86.
66. Rosa J, Navarrete V. Diseño de una estrategia de infusión de midazolam ajustada al modelo farmacocinético de Greenblatt. *Rev Cub Anest Y Reanim.* 2013; 13(3): 220–30.
67. Kuepfer L, Niederalte C, Wendl T, Schlender J, Willmann S, Lippert J, et al. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2016; 5(10): 516–31.
68. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la Investigación.* 6a ed. México: Mc Graw Hill; 2014.
69. Hernández R, Méndez S, Mendoza C, Cuevas A. *Fundamentos de Investigación.* 1a ed. México: Mc Graw Hill; 2017.
70. Waran V, Narayanan V, Karuppiyah R, Owen SLF, Aziz T. Utility of multimaterial 3D printers in creating models with pathological entities to enhance the training experience of neurosurgeons: Technical note. *J Neurosurg.* 2014; 120(2): 489–92.
71. Lisboa JLC. Uso e importancia de las monografías. *Rev Cuba Investig Bioméd.* 2015;34(1):64–8.
72. Hoefman S, Ottevaere I, Baumeister J, Sargentini-Maier M. Pre-Clinical Intravenous Serum Pharmacokinetics of Albumin Binding and Non-Half-Life Extended Nanobodies®. *Antibodies.* 2015; 4(3): 141–56.
73. DeBoer EM, Wagner J, Kroehl ME, Albietz J, Shandas R, Deterding RR, et al. Three-Dimensional Printed Pediatric Airway Model Improves Novice Learners' Flexible Bronchoscopy Skills With Minimal Direct Teaching From Faculty. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc.* 2018; 13(4): 284–8.
74. Clifton W, Damon A, Nottmeier E, Pichelmann M. Establishing a Cost-Effective 3-Dimensional Printing Laboratory for Anatomical Modeling and Simulation: An Institutional Experience. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc* [Internet]. el 2 de julio de 2020 [citado el 15

de julio de 2023]; Publish Ahead of Print. Disponible en:
<https://journals.lww.com/10.1097/SIH.0000000000000476>

CAPÍTULO VII. ANEXOS

7.1. Datos de absorción en la región visible de la repetibilidades 1, 2 y 3 para la optimización de las variables del experimento de administración extravasal para un sistema abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.

Figura 79. Datos recopilados de la primera réplica del ultravioleta visible Cary 60 en la medición de los datos del experimento de administración extravasal con fantoma de glúteos para determinar la repetibilidad.

6/16/2023 3:44:08 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 6/16/2023 12:31:44 PM
 Método: Cinética extravasal
 Versión: 5.0.0.999
 Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0433)	615.0
T0,5	0.0094	615.0
T1,0	0.0851	615.0
T1,5	0.1414	615.0
T2,0	0.1698	615.0
T2,5	0.1849	615.0
T3,0	0.1876	615.0
T4,0	0.1727	615.0
T5,0	0.1519	615.0
T6,0	0.1284	615.0
T7,0	0.1060	615.0
T8,0	0.0851	615.0
T9,0	0.0676	615.0
T10	0.0548	615.0
T15	0.0190	615.0
T20	0.0058	615.0
T25	0.0032	615.0
T30	0.0010	615.0

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales.

Figura 80. Datos recopilados de la segunda réplica del ultravioleta visible Cary 60 en la medición de los datos del experimento de administración extravasal con fantoma de glúteos para determinar la repetibilidad.

6/16/2023 3:46:33 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 6/16/2023 1:45:20 PM
 Método: Cinetica extravasal
 Versión 5.0.0.999
 Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0430)	615.0
T0,5	0.0088	615.0
T1,0	0.0923	615.0
T1,5	0.1476	615.0
T2,0	0.1658	615.0
T2,5	0.1805	615.0
T3,0	0.1864	615.0
T4,0	0.1715	615.0
T5,0	0.1497	615.0
T6,0	0.1273	615.0
T7,0	0.1002	615.0
T8,0	0.0875	615.0
T9,0	0.0794	615.0
T10	0.0550	615.0
T15	0.0175	615.0
T20	0.0070	615.0
T25	0.0033	615.0
T30	0.0009	615.0

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales

Figura 81. Datos recopilados de la tercera réplica del ultravioleta visible Cary 60 en la medición de los datos del experimento de administración extravasal con fantoma de glúteos para determinar la repetibilidad.

6/16/2023 3:52:57 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 6/16/2023 3:04:15 PM
 Método: Cinetica extravasal
 Versión 5.0.0.999
 Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0430)	615.0
T0,5	0.0090	615.0
T1,0	0.0898	615.0
T1,5	0.1470	615.0
T2,0	0.1710	615.0
T2,5	0.1821	615.0
T3,0	0.1895	615.0
T4,0	0.1738	615.0
T5,0	0.1503	615.0
T6,0	0.1280	615.0
T7,0	0.1006	615.0
T8,0	0.0864	615.0
T9,0	0.0708	615.0
T10	0.0569	615.0
T15	0.0188	615.0
T20	0.0069	615.0
T25	0.0029	615.0
T30	0.0009	615.0

Fuente: Elaboración propia basado en los datos experimentales.

7.2. *Datos de absorción en la región visible de la robustez 1, 2 y 3 para la optimización de las variables del experimento de administración extravasal para un sistema abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.*

Figura 82. Datos recopilados de la primera cinética de robustez del ultravioleta visible Cary 60 en la medición de los datos del experimento de administración extravasal con fantoma de glúteos para determinar la repetibilidad.

6/15/2023 2:40:33 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 6/13/2023 7:13:21 PM
 Método: Cinética extravasal
 Versión: 5.0.0.999
 Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0429)	615.0
T0,5	0.0315	615.0
T1,0	0.1126	615.0
T1,5	0.1598	615.0
T2,0	0.1821	615.0
T2,5	0.1870	615.0
T3,0	0.1799	615.0
T4,0	0.1622	615.0
T5,0	0.1468	615.0
T6,0	0.1188	615.0
T7,0	0.0940	615.0
T8,0	0.0755	615.0
T9,0	0.0559	615.0
T10	0.0425	615.0
T15	0.0127	615.0
T20	0.0038	615.0
T25	0.0008	615.0
T30	0.0003	615.0

Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos

Figura 83. Datos recopilados de la segunda cinética de robustez del ultravioleta visible Cary 60 en la medición de los datos del experimento de administración extravasal con fantoma de glúteos para determinar la repetibilidad.

6/15/2023 2:43:22 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 6/14/2023 12:17:38 PM
 Método: Cinetica extravasal
 Versión 5.0.0.999
 Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0444)	615.0
T0,5	0.0296	615.0
T1,0	0.1099	615.0
T1,5	0.1568	615.0
T2,0	0.1768	615.0
T2,5	0.1833	615.0
T3,0	0.1802	615.0
T4,0	0.1636	615.0
T5,0	0.1407	615.0
T6,0	0.1190	615.0
T7,0	0.0928	615.0
T8,0	0.0756	615.0
T9,0	0.0603	615.0
T10	0.0495	615.0
T15	0.0154	615.0
T20	0.0047	615.0
T25	0.0023	615.0
T30	0.0009	615.0

Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos

Figura 84. Datos recopilados de la tercera cinética de robustez del ultravioleta visible Cary 60 en la medición de los datos del experimento de administración extravasal con fantoma de glúteos para determinar la repetibilidad.

6/15/2023 2:29:48 PM

Página 1 de 1

Informe Medida Simple

Tiempo Colección: 6/15/2023 1:52:51 PM
 Método: Cinetica extravasal
 Versión 5.0.0.999
 Instrumento : Cary 60

T Prom (seg) 1.0000

Leer	Abs	nm
Cero	(0.0436)	615.0
T0,5	0.0358	615.0
T1,0	0.1138	615.0
T1,5	0.1595	615.0
T2,0	0.1800	615.0
T2,5	0.1866	615.0
T3,0	0.1824	615.0
T4,0	0.1649	615.0
T5,0	0.1400	615.0
T6,0	0.1155	615.0
T7,0	0.0939	615.0
T8,0	0.0736	615.0
T9,0	0.0576	615.0
T10	0.0443	615.0
T15	0.0132	615.0
T20	0.0047	615.0
T25	0.0018	615.0
T30	0.0005	615.0

Fuente: Elaboración propia basada en los datos experimentales obtenidos

7.3. Instrumento para la evaluación observacional no participativa de uso del aparato por parte de los usuarios*

Punto	Criterio	Cumple		Observaciones
		Si	No	
1	Identifica el orden correcto de las bases de los compartimentos			
2	Identifica correctamente el agitador magnético			
3	Identifica y coloca correctamente los compartimentos			
4	Identifica correctamente la bomba peristáltica y sabe que simula			
5	Identifica correctamente las mangueras de la bomba (entrada y salida)			
6	Identifica correctamente el fantoma			
7	Identifica el músculo en el fantoma			
8	Enlaza y enciende correctamente la bomba mediante la aplicación Aqua en el dispositivo móvil			
9	Identifica correctamente los canales de eliminación			
10	Controla y programa correctamente las revoluciones por minuto			
11	Manipula correctamente el fantoma y la forma de aplicar el inyectable			
12	Reconoce el sitio de realizar los muestreos y los tiempos en los cuales se debe de realizar			

* El

Tiempo necesario para completar la evaluación:

Minutos transcurridos: _____								
(0 – 2)	(2,1 – 3)	(3,1 – 4)	(4,1 – 5)	(5,1 – 6)	(6,1 – 7)	(7,1 – 8)	(8,1 – 9)	(9,1 – 10)

Criterios utilizados:

- ✓ **Si cumple:** El usuario demuestra de forma competitiva en la práctica que cumple con el criterio evaluado.
- ✓ **No cumple:** El usuario no demuestra de forma competitiva en la práctica que cumple con el criterio evaluado.

7.4. Respuestas de los estudiantes a la pregunta 20 de la encuesta, pregunta de opinión personal acerca del aparato de administración extravasal de un solo compartimento acoplado a un fantoma de glúteos

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Me parece una buena idea para lograr visualizar mejor el proceso farmacocinetico de un fármaco extravasal

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Es una manera más fácil de visualizar y comprender el proceso

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Sería un éxito ya que es un modelo mucho más explicativo

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Un excelente trabajo que facilita la visualización de cómo es un modelo extravasal.

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Sería muy útil, ya que esta simulación evitaría la problemática del sistema actual, ya que en ocasiones si algo no esta bien colocado con las mangueras o la presión , hace que estas se salgan y haya que volver a desarmar y armar el sistema.

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Una idea bastante innovadora, práctica y fácil de utilizar, mejoraría el desempeño y aprendizaje del estudiante en el laboratorio.

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

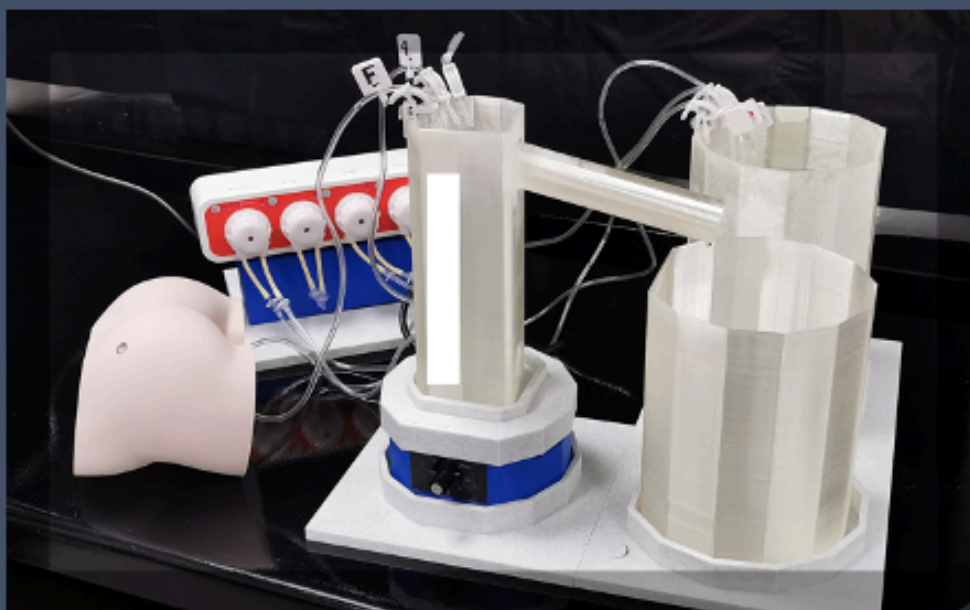
Sería bueno que se integre a los laboratorios.

En general, desea realizar algún comentario con respecto al uso del aparato para medición extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

Considero que este equipo es de gran ayuda para el curso ya que es un sistema que se puede usar de muchas maneras en los diferentes laboratorios

7.5. Manual de uso del aparato de administración extravasal de un sistema abierto de un compartimento acoplado a un fantoma de glúteos.

MANUAL DE USO DEL SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA DE GLÚTEOS PARA APLICACIONES PARENTERALES



Elaborado por Douglas Oviedo Cerdas

Tabla de contenido

TRASFONDO TEÓRICO	197
REQUERIMIENTOS DEL EQUIPO.....	199
PRECAUCIONES DE USO.....	199
ENSAMBLAJE DEL EQUIPO	200
CONTENIDO DE LA CAJA	200
MONTAJE DE LAS BASES:.....	201
<i>Base A</i>	201
<i>Base C</i>	201
<i>Base B</i>	202
<i>Base de la bomba</i>	202
MONTAJE DE LOS COMPARTIMENTOS:	203
<i>Compartimento A:</i>	203
<i>Compartimento C</i>	204
<i>Compartimento B</i>	205
<i>Montura bomba</i>	205
BOMBA DE EFLUJO	206
<i>Prensas de las mangueras de líquidos</i>	206
<i>Mangueras de la bomba peristáltica</i>	207
MONTAJE DEL FANTOMA.....	212
REPRESENTACIÓN FINAL DEL APARATO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL ARMADO CORRECTAMENTE	213
CONEXIÓN DE LA BOMBA PERISTÁLTICA	214
PARTES DE LA BOMBA	214
INSTALACIÓN DE LA APLICACIÓN AQUA JEBAO.....	214
REGISTRO Y ACCESO A LA BOMBA.....	215
CONTROL DE CANALES DE LA BOMBA	219
USO DEL EQUIPO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL CON FANTOMA..	222
LLENADO DEL EQUIPO	222
AJUSTE DE LAS CONDICIONES DE CORRIDA.....	223
CURVA DE CALIBRACIÓN:.....	224
CORRIDA DEL APARATO:	225
LIMPIEZA DEL APARATO	225
REFERENCIAS:	226

Trasfondo teórico

El presente manual es un documento que guía al usuario para tener una correcta implementación en el uso del aparato de administración extravasal con el fin de realizar la práctica de determinación de variables farmacocinéticas de una administración parenteral extravasal. Entre las variables farmacocinéticas que se van a obtener se pueden describir las clásicas de una administración parenteral extravasal, las cuales son: la constante de eliminación, la constante de absorción, tiempos de vida medios, tiempos máximos, concentración plasmática máxima, entre otras.

En una aplicación de un fármaco vía parenteral como son las administraciones intramusculares en la zona glútea o del deltoidea, no se tiene una alta terminación nerviosa, por lo que el dolor del atravesar la barrera no será tanta como la que ocurre en otro tipo de administraciones, en esta vía se nota que el volumen de fármaco a dispensar es mayor, ya que el tamaño del músculo y la vascularización de la zona hacen que se pueda soportar un mayor volumen y una rápida absorción del fármaco hacia la circulación sistémica, las zonas de preferencia para la administración intramuscular son la región del vasto lateral en la pierna, la zona del deltoides en el brazo superior y la zona glútea, que abarca desde la parte posterior de la cintura pélvica hasta la parte superior de la pierna (muslo posterior)¹.

Para este tipo de administración vía intramuscular se puede aplicar un volumen máximo de 10 mL de fármaco, estas zonas contemplan la aplicación de fármacos con polaridad altamente lipofílica u oleosos, por lo que pueden llegar a causar ardor en la zona al momento de la aplicación, razón por la cual se pueden aplicar distintas técnicas de aplicación para el inyectable, como lo es la "técnica Z", la cual es una técnica que evita la salida del fármaco viscoso al mover las capas externas de la piel y encapsular el líquido bajo la dermis².

Así mismo para la aplicación intramuscular la zona específica de inserción de la aguja es el cuadrante superior derecho, para reconocer correctamente la zona glútea por aplicar el inyectable se divide imaginariamente el glúteo en cuatro cuadrantes, en la intersección de la línea horizontal desde la espina ilíaca anterosuperior y la línea perpendicular desde la porción

media del trocánter mayor (cuadrante superior derecho o izquierdo dependiendo del glúteo en el que se vaya a hacer la administración), por lo que aplicará el inyectable en el músculo medio y el músculo mayor, colocando correctamente el inyectable se evita interferir con el nervio ciático, el cual es la rama más grande del plexo sacro, el nervio que posee mayor grosor en todo el cuerpo que se distribuye por todo el miembro interior, este atraviesa desde la pelvis (por medio del agujero ciático mayor) hasta los dedos de los pies³.

La aplicación de este tipo de fármacos se puede seguir por medio de cinéticas de concentración plasmática, por lo que el estudio de las propiedades de los distintos fármacos al pasar por el organismo se denomina como farmacocinética, que se define como “el estudio del movimiento de la droga dentro y fuera del organismo”, este movimiento contempla por lo tanto todo el proceso ADME, donde la droga se absorbe, metaboliza y elimina dependiendo de las características propias del principio activo y del organismo en el cual se realice el efecto⁴.

Así mismo, la farmacocinética es un estudio que se realiza de manera temporal y minuciosa, ya que las concentraciones del fármaco en el organismo (compartimentos a los que accede) van a depender del tiempo y de los posibles metabolitos que se puedan producir durante todo el proceso ADME, por lo que se tendrán compartimentos que simulan los distintos órganos del cuerpo donde el fármaco acceda, por lo cual se trabajará con cinéticas que se rijan por medio de un sistema abierto monocompartimental, el cual establece que el intercambio entre el fármaco y la circulación sistémica se alcanza de una manera muy rápida porque la distribución del fármaco en el organismo es instantánea, debido a esto no es posible poder medir el proceso de distribución y solamente se podrá cuantificar la eliminación del fármaco en el compartimento, dando paso a una cinética específica para cada fármaco hasta el punto donde el principio activo o sus metabolitos sean imperceptibles por la eliminación del fármaco por el organismo⁵.

Las indicaciones descritas en el presente documento dan pie para el uso del aparato con condiciones controladas de laboratorio, por lo que cualquier uso que no sea descrito en el presente manual no se recomienda debido a la funcionalidad del aparato.

Requerimientos del equipo

- ✓ Conexión eléctrica de 120 V, en un conector con dirección a tierra y con una capacidad mínima de voltaje, tanto para el agitador como para la bomba de eflujo.
- ✓ Superficie plana y nivelada
- ✓ Conexión wifi de 2,4 G de banda estable
- ✓ Dispositivo móvil como Teléfono celular o Tablet
- ✓ Instrumento de medición con escala volumétrica

Precauciones de uso

Tomar en consideración que se debe de realizar un correcto posicionamiento del aparato, ya que cuenta con componentes electrónicos y con líquidos para su funcionamiento, evitar salpicaduras de líquidos, verificar el correcto uso del mismo, uso solamente para interiores, así como no dar un uso extra que no se especifique en el presente documento.

Ensamblaje del equipo

Contenido de la caja

El aparato consta de las piezas que se muestran a continuación, asegúrese de tener todas las piezas a mano, el montaje del equipo no necesita herramientas adicionales para su armado. El aparato contiene lo que se observa en la figura 1.

Figura 1. Partes del equipo de administración extravasal parenteral.



Contenido:

- ✓ 1 “base A”
- ✓ 1 “base B”
- ✓ 1 “base C”
- ✓ 1 base de la bomba
- ✓ 1 montura de la bomba
- ✓ 1 agitador magnético
- ✓ 1 bomba peristáltica
- ✓ 1 compartimento central denominado como “compartimento A”
- ✓ 1 compartimento de abastecimiento denominado como “compartimento B”
- ✓ 1 compartimento de desecho denominado como “compartimento C”
- ✓ 6 prensas de mangueras
- ✓ 7 mangueras para líquidos de 1,7 mm de diámetro
- ✓ 20 jeringas estériles de 10 mL cada una
- ✓ 1 compartimento extravasal con inyector
- ✓ 1 fantoma de glúteos
- ✓ 1 manual de usuario del equipo

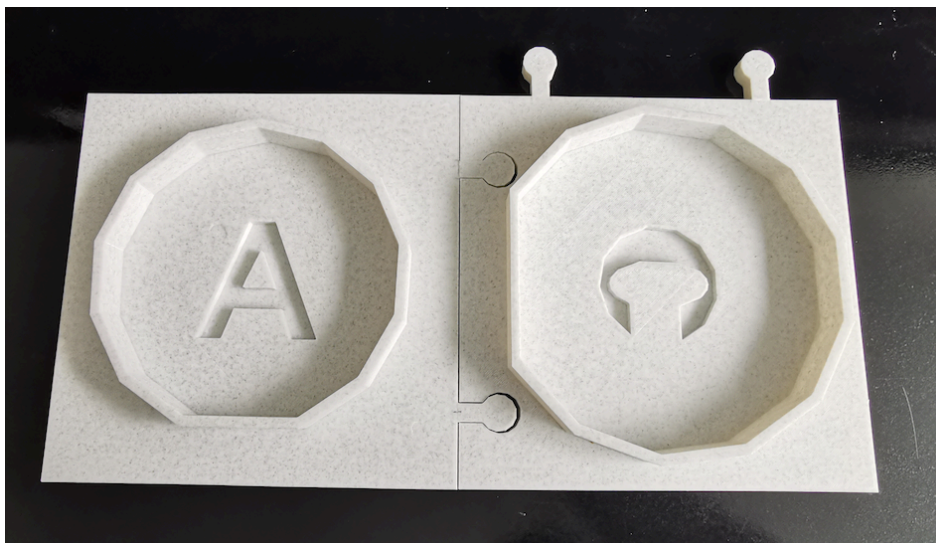
*Montaje de las bases:***Base A**

1. Colocar la base “A” en una superficie plana y estable, que tenga el tamaño suficiente para colocar el aparato completo.

Base C

2. Colocar la base “C” junto a la base “A”, quedando las letras ambas en dirección perpendicular una de otra, procurando que las guías de unión calcen en la respectiva base como se ve en la figura 2.

Figura 2. Acomodo de las bases A y C.



Base B

3. Colocar la base "B" de forma vertical sobre la base "C", de manera que calcen las guías de unión en la case "B", como se observa en la figura 3.

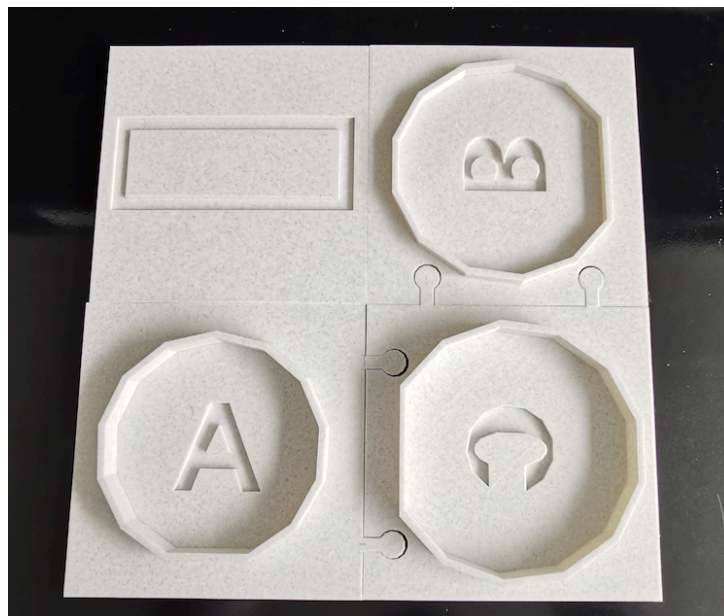
Figura 3. Acomodo de las bases A, B y C.



Base de la bomba

4. Colocar la base de la bomba al lado de la base A, como se describe en la figura 4.

Figura 4. Acomodo de las bases A, B, C y de la bomba.

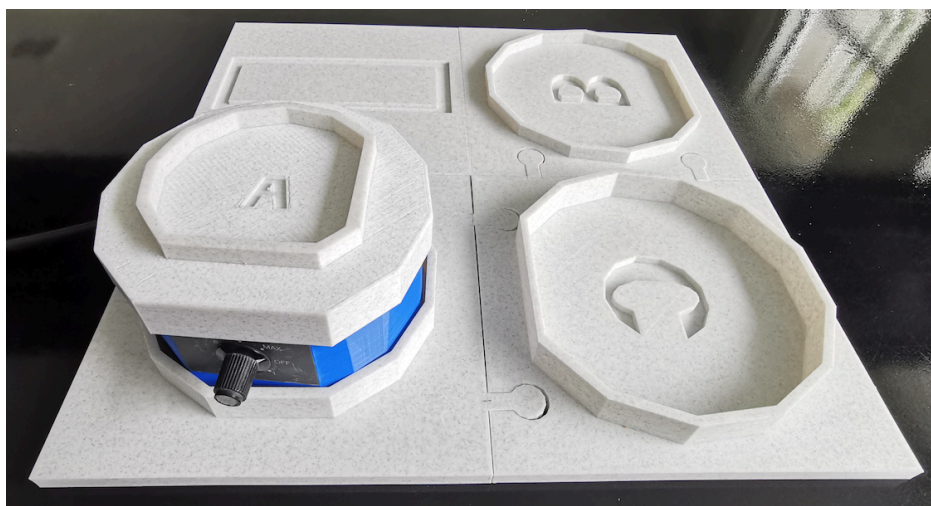


Montaje de los compartimentos:

Compartimento A:

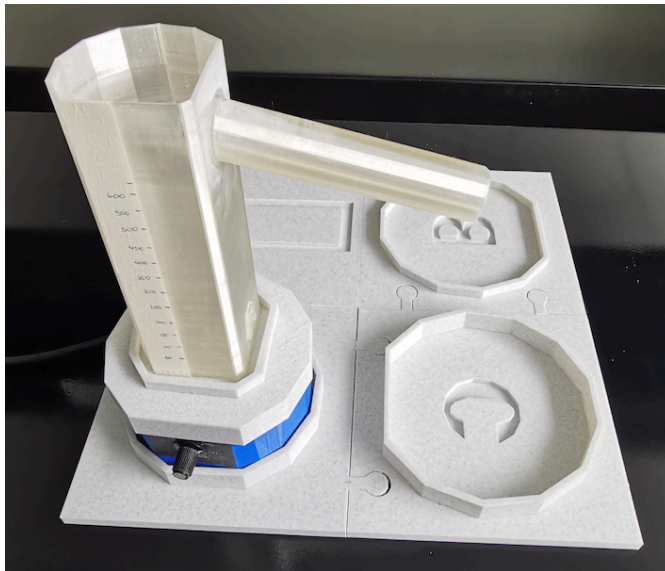
5. Colocar el agitador magnético en la base A, asegurarse de conectar el cable de poder a una fuente de corriente alterna de 120 Voltios, como se observa en la figura 5.

Figura 5. Acomodo del agitador magnético en la base A.



6. Colocar el compartimento A sobre el agitador magnético, asegurándose que la pastilla de agitación se encuentre dentro del mismo como se observa en la figura 6.

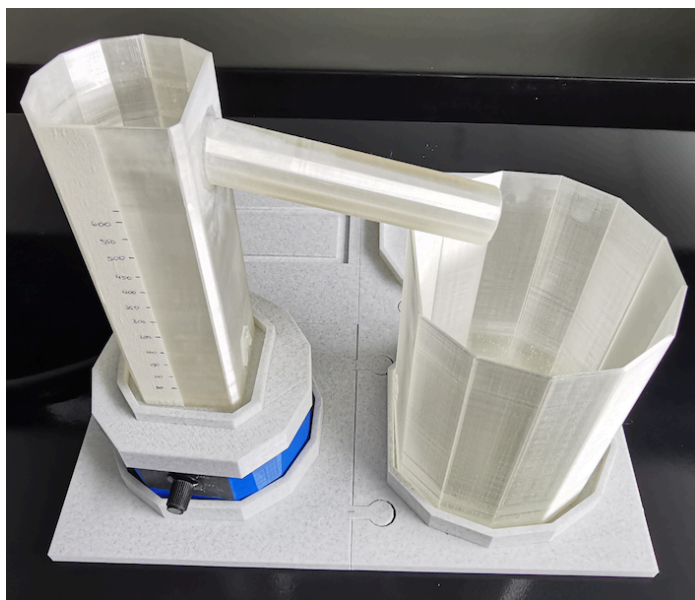
Figura 6. Acomodo del compartimento A sobre la tapa del agitador magnético



Compartimento C

7. Colocar el compartimento C sobre la base C, procurando que la parte plana del compartimento calce sobre la base, como se observa en la figura 7.

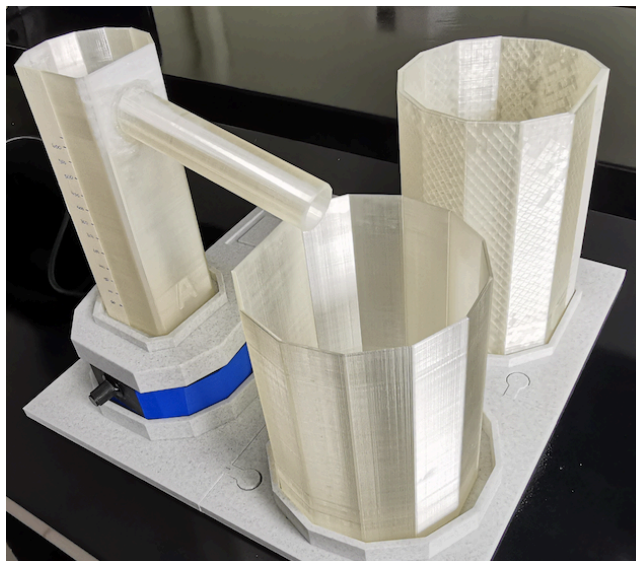
Figura 7. Acomodo del compartimento C sobre la base C.



Compartimento B

8. Colocar el compartimento B sobre la base B, procurando que la parte plana del compartimento calce sobre la base, como se observa en la figura 8.

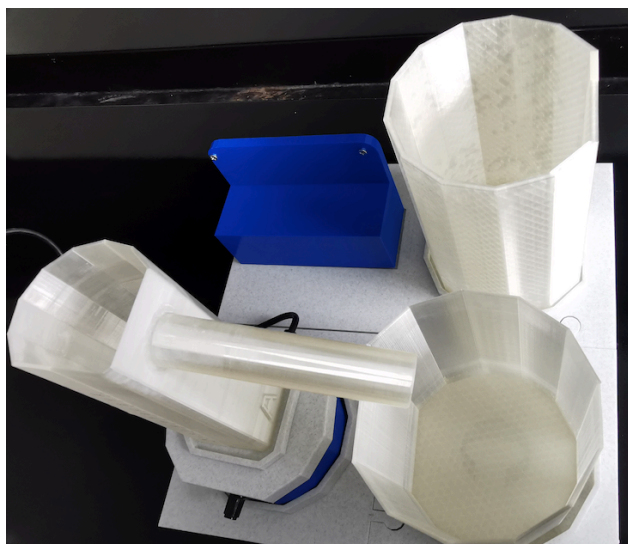
Figura 8. Acomodo del compartimento B sobre la base B.



Montura bomba

9. Colocar la montura de la bomba sobre la base de la bomba, asegurándose que calce en las ranuras de la base, como se muestra en la figura 9.

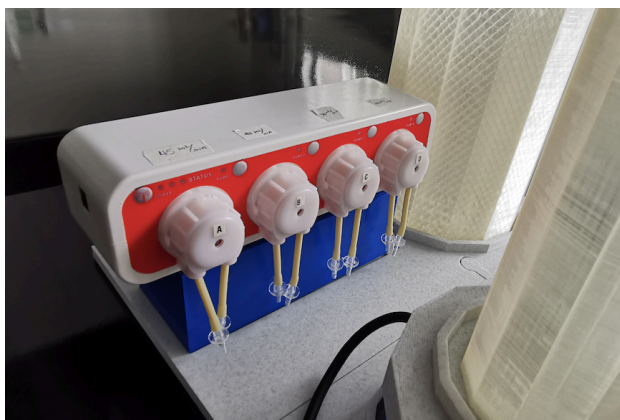
Figura 9. Acomodo de la montura de la bomba sobre la base de la bomba



Bomba de eflujo

10. Colocar la bomba peristáltica sobre la montura de la bomba, asegurándose de que calce sobre los tornillos en la parte posterior, como se muestra en la figura 10.

Figura 10. Montaje de la bomba sobre la base.



Prensas de las mangueras de líquidos

11. Colocar las prensas de las mangueras en los bordes de los compartimentos A y B como se observa en la figura 11; ajustar si es necesario la distancia de prensado por medio del tornillo de las prensas.

Figura 11. Ajuste de las prensas de las mangueras

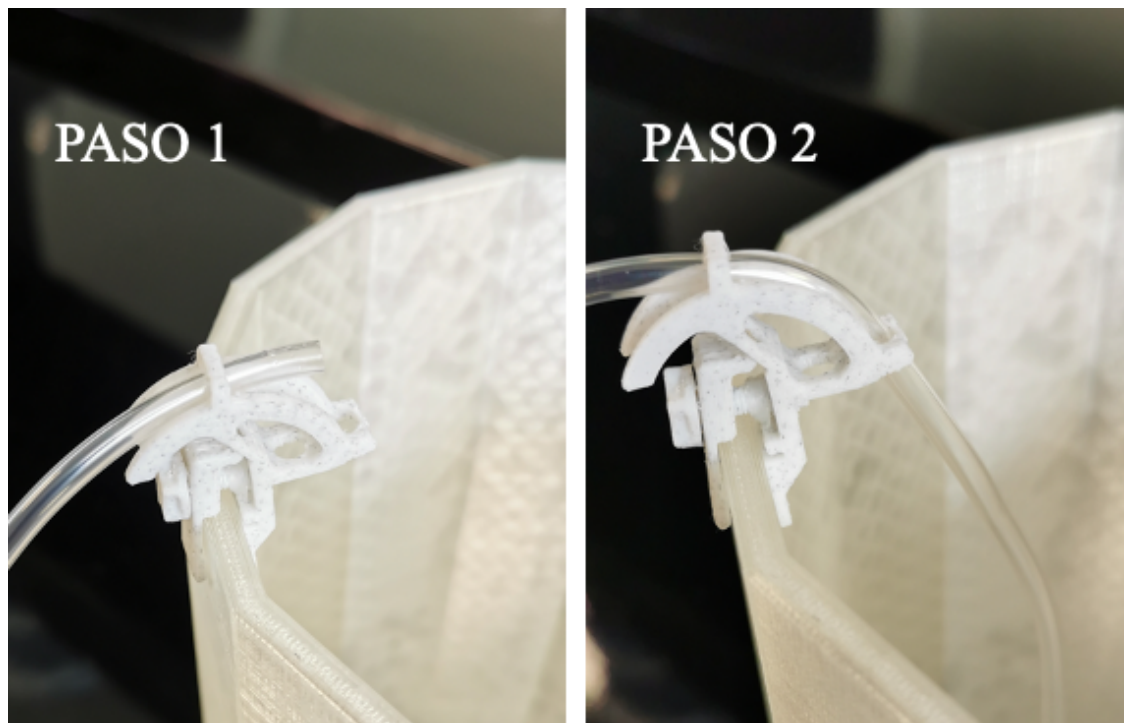


Mangueras de la bomba peristáltica

Canal 1:

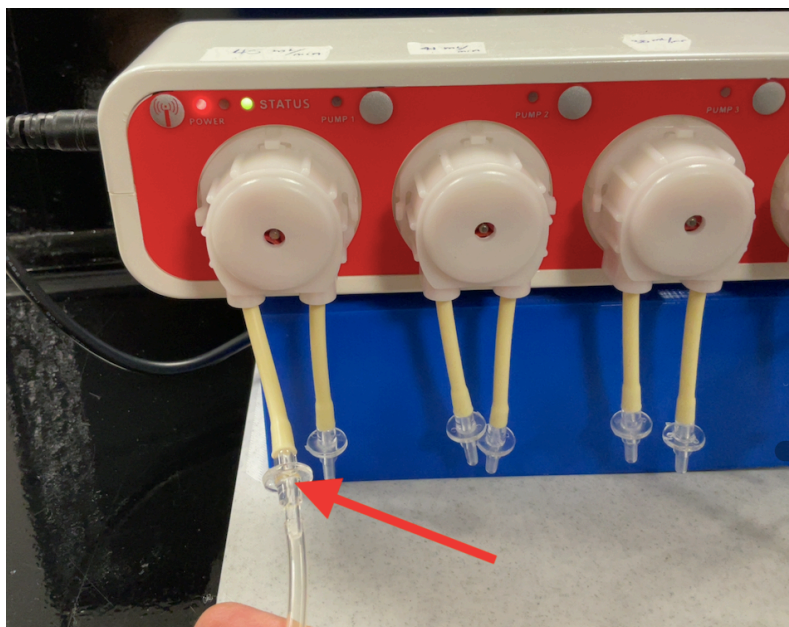
12. Colocar la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color rojo en una prensa colocada en el compartimento B, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla al fondo del compartimento B, como se observa en la figura 12.

Figura 12. Acomodo de las mangueras por las prensas de los compartimentos



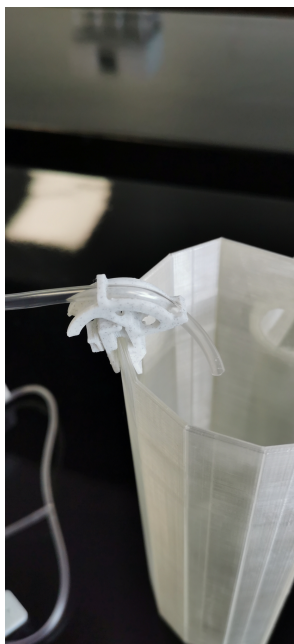
13. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color rojo en la entrada del canal 1 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado izquierdo del canal), como se observa en la figura 13.

Figura 13. Acomodo del canal 1 de entrada a la bomba (canal con el número 1 rojo) que ingresa a la bomba



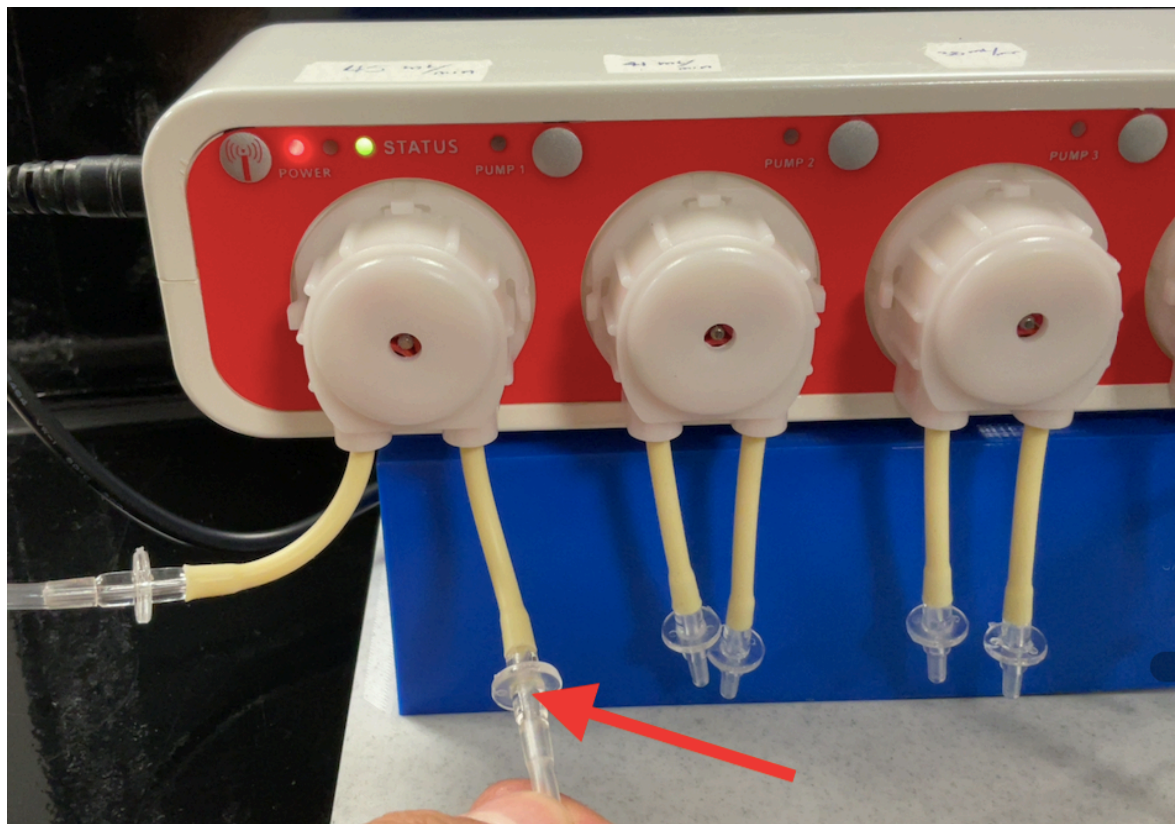
- Colocar la manguera con la etiqueta "1" que tiene el color negro en la prensa colocada en el compartimento A, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla a 2 cm de la salida de la prensa, como se observa en la figura 14.

Figura 14. Acomodo de la manguera de salida del canal 4 en el compartimento central



- Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “1” que tiene el color negro en la salida del canal 1 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado derecho del canal), como se observa en la figura 15.

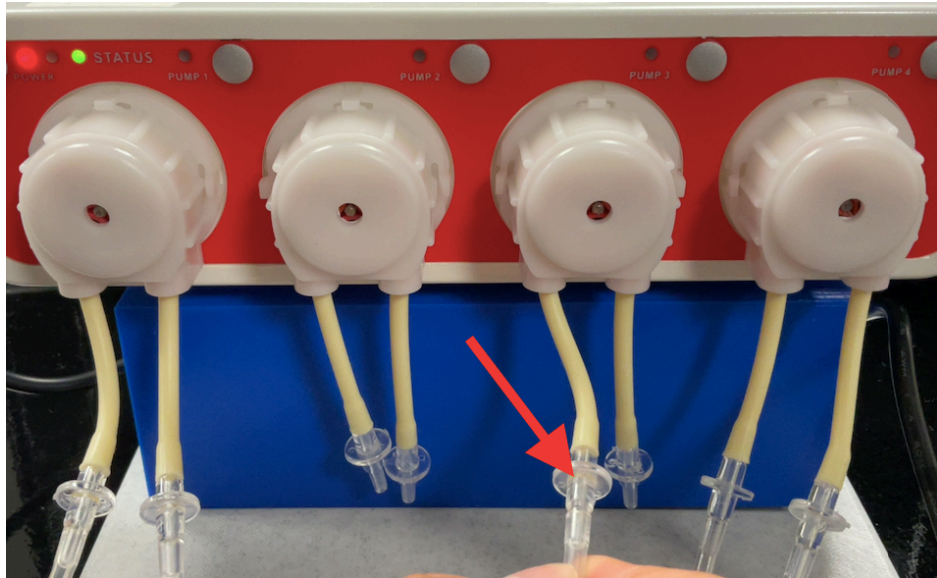
Figura 15. Acomodo del canal 1 de salida de la bomba (canal con el número 1 negro) que se conecta al compartimento central.



Canal 3:

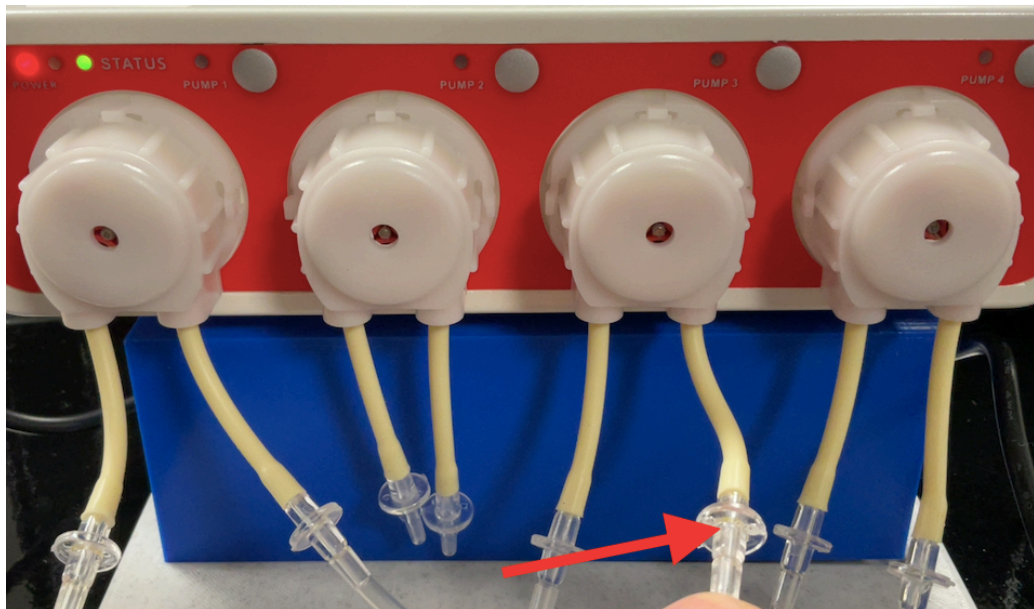
- Colocar la manguera con la etiqueta “3” que tiene el color rojo en una prensa colocada en el compartimento B, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla al fondo del compartimento B, como se observa en la figura 12.
- Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “3” que tiene el color rojo en la entrada del canal 3 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado izquierdo del canal), como se observa en la figura 16.

Figura 16. Acomodo del canal 3 de entrada de la bomba (canal con el número 3 rojo) que ingresa a la bomba.



18. Colocar el extremo de la manguera con la etiqueta “3” que tiene el color negro proveniente del fantoma en la salida del canal 3 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado derecho del canal), como se observa en la figura 17.

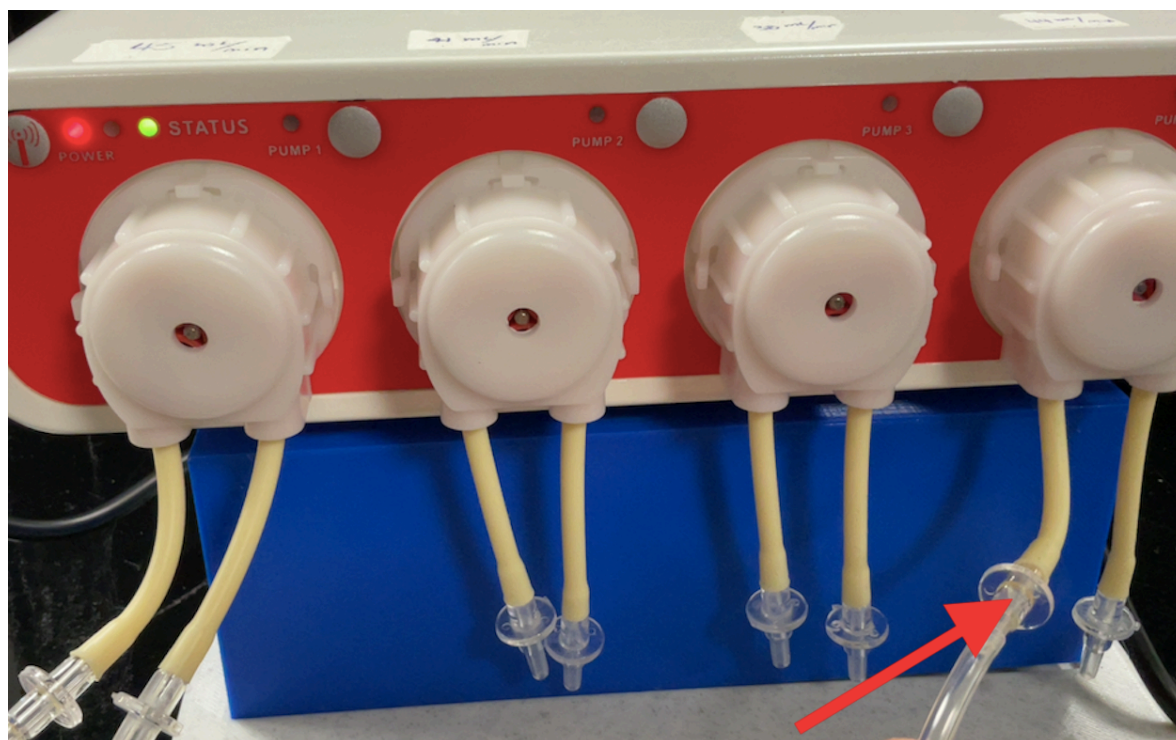
Figura 17. Acomodo del canal 3 de salida de la bomba (canal con el número 3 negro) que ingresa al fantoma (o sale de la bomba)



Canal 4:

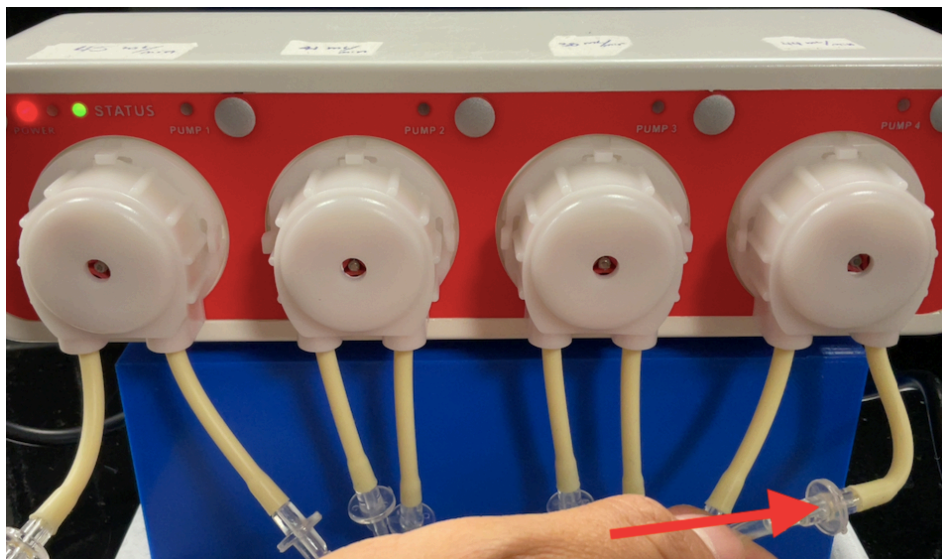
19. Colocar la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color rojo en una prensa colocada en el compartimento B, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla al fondo del compartimento B, como se observa en la figura 12.
20. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color rojo en la entrada del canal 4 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado izquierdo del canal), como se observa en la figura 18.

Figura 18. Acomodo del canal 4 de entrada a la bomba (canal con el número 4 rojo) que ingresa a la bomba



21. Colocar la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color negro en la prensa colocada en el compartimento A, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla a 2 cm de la salida de la prensa, como se observa en la figura 12 y 14.
22. Colocar el otro extremo de la manguera con la etiqueta “4” que tiene el color negro en la salida del canal 4 de la bomba peristáltica (en el adaptador del lado derecho del canal), como se observa en la figura 19.

Figura 19. Acomodo del canal 4 de salida de la bomba (canal con el número 4 negro) que se conecta al compartimento central.



Montaje del fantoma

23. Colocar la manguera de salida del fantoma que tiene una etiqueta rotulada como F en la prensa colocada en el compartimento A, pasando la manguera por el arco de la prensa y colocarla en el fondo del compartimento, procurando que no golpee la pastilla de agitación, como se observa en la figura 20.

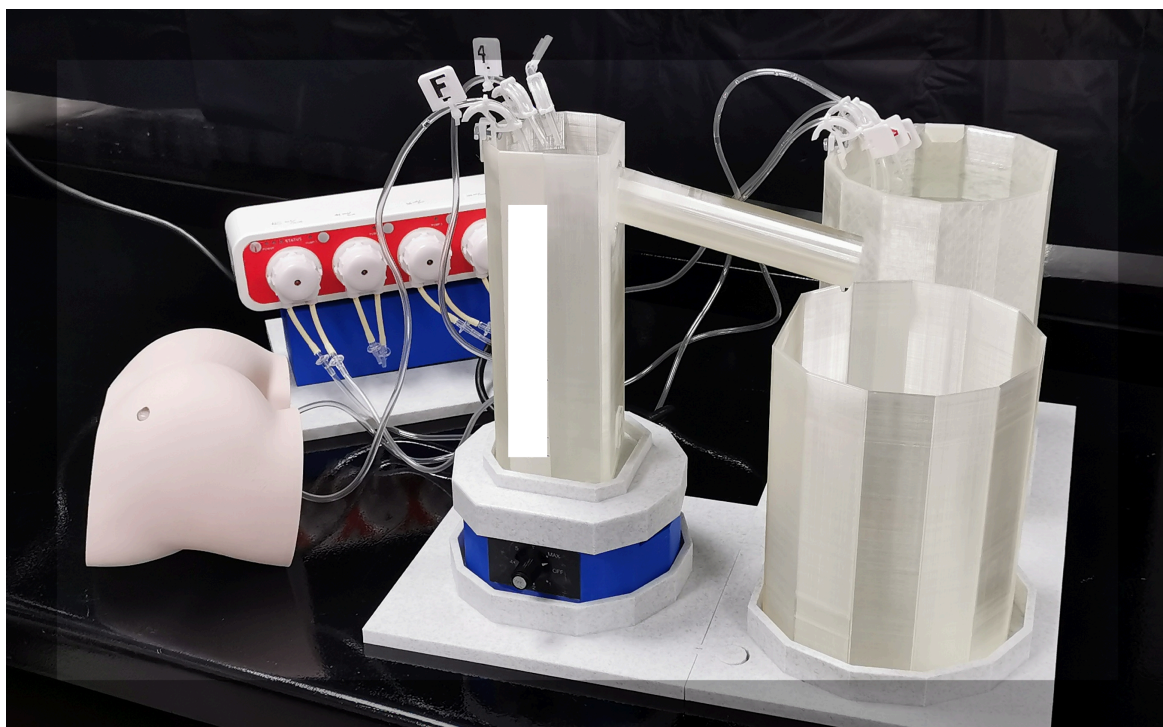
Figura 20. Acomodo de la maguera que proviene del fantoma al compartimento central



Representación final del aparato de administración extravasal armado correctamente

En la figura 21 se puede observar el montaje final del aparato de administración extravasal, por favor si no se encuentra de esta manera repasar los pasos anteriores para asegurarse de tener un correcto rendimiento en el momento de realizar el experimento de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos.

Figura 21. Armado completo del aparato de administración extravasal acoplado a un fantoma de glúteos

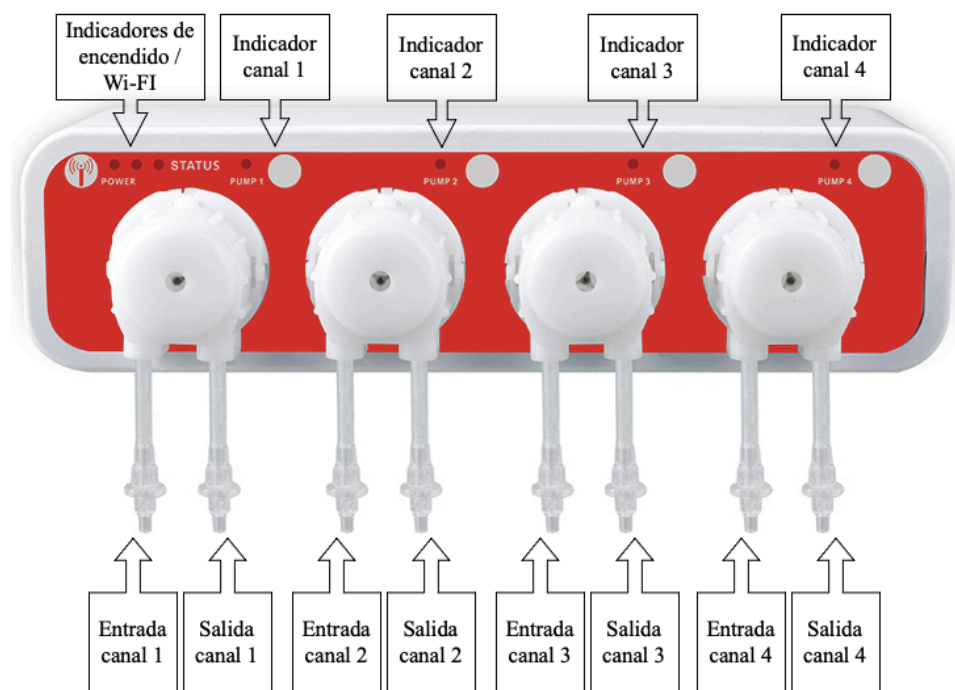


Conexión de la bomba peristáltica

Partes de la bomba

La bomba peristáltica cuenta de 4 canales numerados del 1 al 4, así como un indicador de encendido, conexión Wi-Fi y los indicadores de estado de los canales, como se observa en la figura 22.

Figura 22. Componentes de la bomba peristáltica

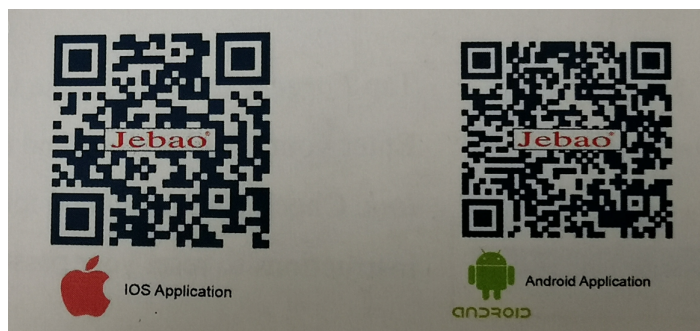


24. Conectar la bomba al dispositivo alternador a una fuente de voltaje de 120 V, automáticamente se encenderá el indicador de encendido de la bomba.

Instalación de la aplicación Aqua Jebao

25. Escanear el código que se observa en la figura 23 y seguir los pasos que pide la aplicación, o buscar la aplicación ya sea en Apple Store o en Play Store e instalar la misma, esta es compatible con sistema operativo Apple o Android.

Figura 23. Códigos de instalación de la aplicación Aqua de Jebao según sistema operativo del dispositivo a utilizar



Registro y acceso a la bomba

26. Una vez instalada la aplicación, abrir la misma y tocar crear nueva cuenta, como se observa en la figura 24.

Figura 24. Pantalla de inicio de cuenta de la aplicación

Enter email address

readed Licensing and Privacy protocol

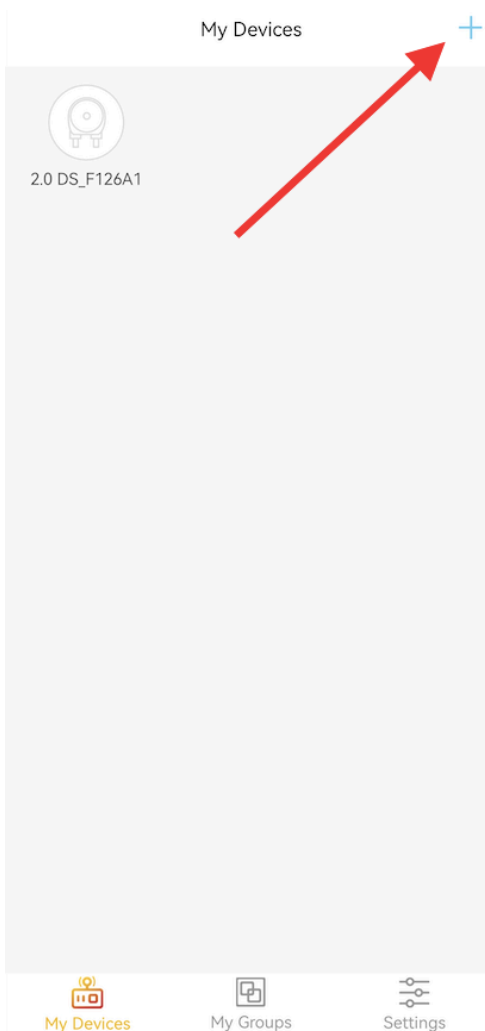
Log in

Create account Forget password?

Phone Login Access Point (direct)

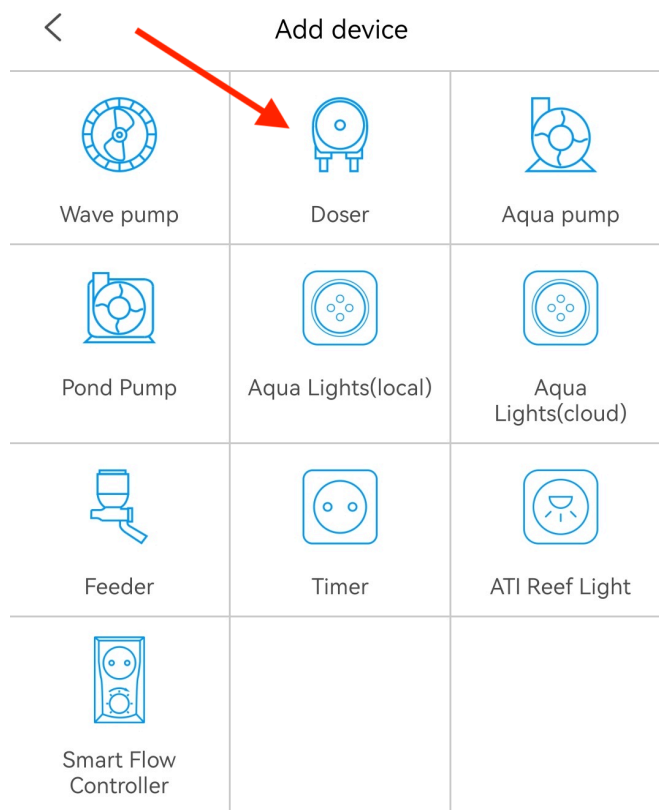
27. Llenar los espacios requeridos y tocar crear nueva cuenta.
28. Luego del registro, regresar a la pantalla de acceso y digitar los datos de la cuenta para acceder.
29. Agregar un nuevo dispositivo tocando el ícono de “+” o bien tocando “agregar ahora” como se muestra en la figura 25.

Figura 25. Adición de un nuevo dispositivo mediante la aplicación para dispositivo móvil.



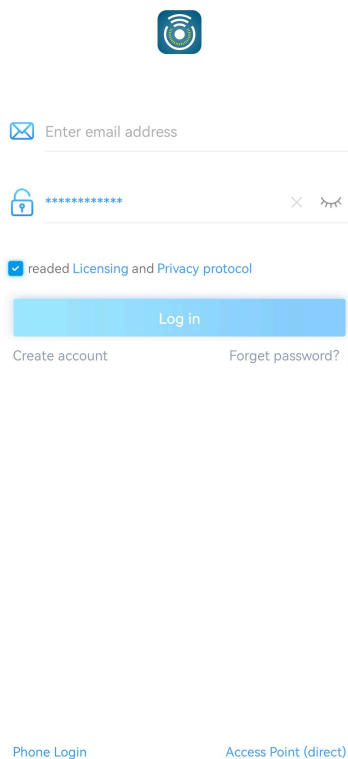
30. Tocar el ícono de bomba dosificadora como se observa en la figura 26 para agregar la bomba. (asegurarse en este paso estar conectado a una banda Wi-Fi de 2,4 G).

Figura 26. Pantalla de elección del dosificador para el enlace.



31. Presionar el botón de Wi-Fi (detallado en la figura 22) en la bomba durante al menos 5 segundos, automáticamente empezarán a parpadear las luces verde y roja del dispositivo, indicando que se encuentra en el modo de configuración.
32. En la aplicación tocar el cuadro de diálogo de “Dispositivo en configuración de mode inteligente” y tocar siguiente.
33. Ingresar la contraseña del Wi-Fi en el dispositivo (como se observa en la figura 27), manteniendo lo más cercano posible el mismo de la bomba y del router de conexión Wi-Fi; la aplicación colocará los dispositivos a conectar, seleccionar el dispositivo que se quiera agregar y tocar el nombre, seguidamente tocar agregar.

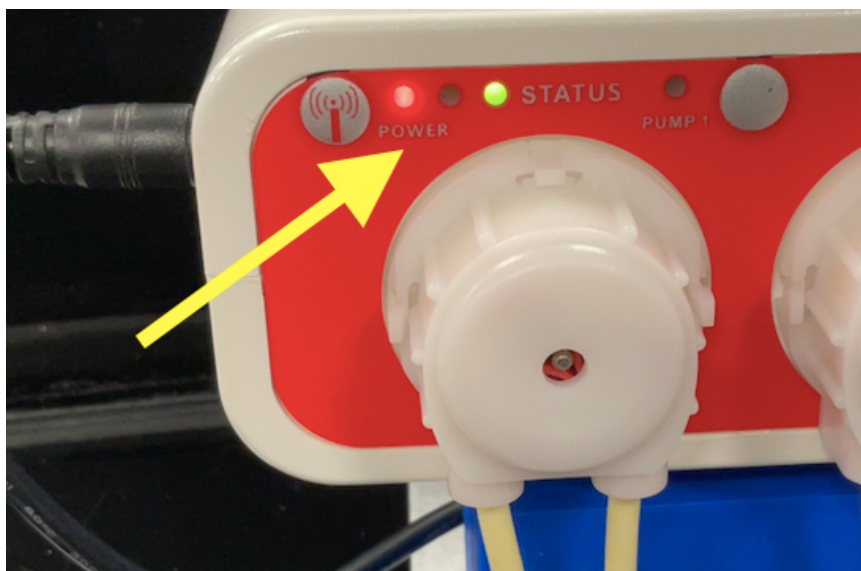
Figura 27. Crear cuenta para el acceso a la aplicación Jebao Aqua.



The screenshot shows the login interface of the Jebao Aqua application. At the top center is the app's logo, a blue square with a white circular icon. Below it are two input fields: the first is for an email address, labeled 'Enter email address' with an envelope icon; the second is for a password, labeled with a lock icon and a series of asterisks, with 'x' and 'eye' icons for clearing and toggling visibility. A checkbox below the password field is checked and labeled 'readed Licensing and Privacy protocol'. A prominent blue 'Log in' button is centered below the inputs. At the bottom, there are links for 'Create account' and 'Forget password?'. At the very bottom, there are two options: 'Phone Login' and 'Access Point (direct)'.

34. Se mostrará una pantalla indicando que el dispositivo está conectado, así mismo se ve en la bomba una luz roja y verde, como se observa en la figura 28.

Figura 28. Estado conectado de la bomba con la aplicación Jebao.



35. De no poder conectarse de deben de revisar las conexiones Wi-Fi y seguir las indicaciones de la aplicación Aqua.

Control de canales de la bomba

36. Para acceder a la bomba mantener pulsado el ícono del dispositivo durante al menos dos segundos (como se observa en la figura 29), al acceder a la pantalla del aparato se verán los cuatro canales de la bomba como se describe en la figura 30.

Figura 29. Ícono para acceder a la bomba peristáltica

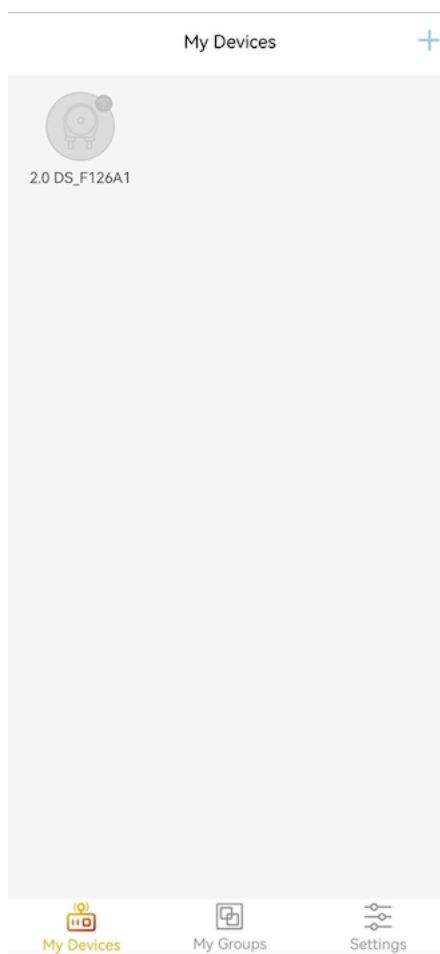
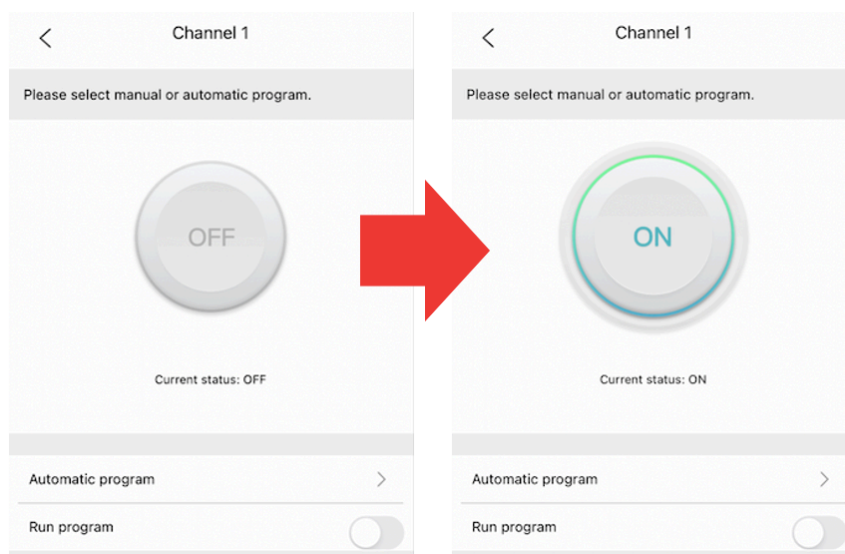


Figura 30. Pantalla principal del control de los canales de la bomba peristáltica



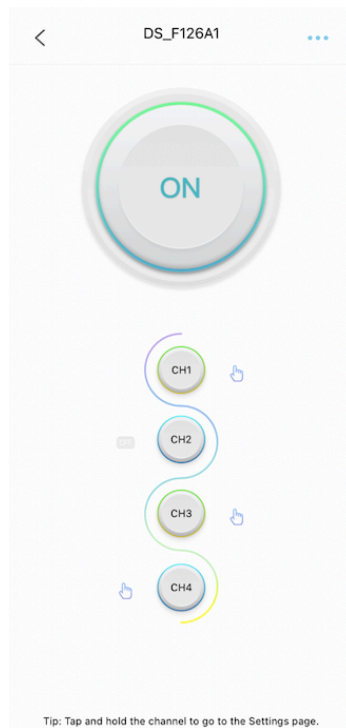
37. Para utilizar los canales de la bomba se toca sobre el ícono del canal por acceder, pulsando durante al menos 2 segundos hasta que cambie la pantalla, una vez en el canal, accionar la bomba tocando el ícono de ON en la pantalla (figura 31), en este punto el canal de la bomba se accionará y empezará a bombear líquido por el canal, se debe de observar cómo avanza el líquido, de no ser de esta manera, revisar los pasos de instalación desde el punto 12 del presente manual, realizar los mismos pasos para cada canal por separado.

Figura 31. Accionar de los canales por individual



38. Una vez en la pantalla principal verificar que se encuentra en “ON” el ícono principal como se observa en la figura 32 y observar el funcionamiento de los canales activados.

Figura 32. Pantalla principal de los canales activados de la bomba peristáltica



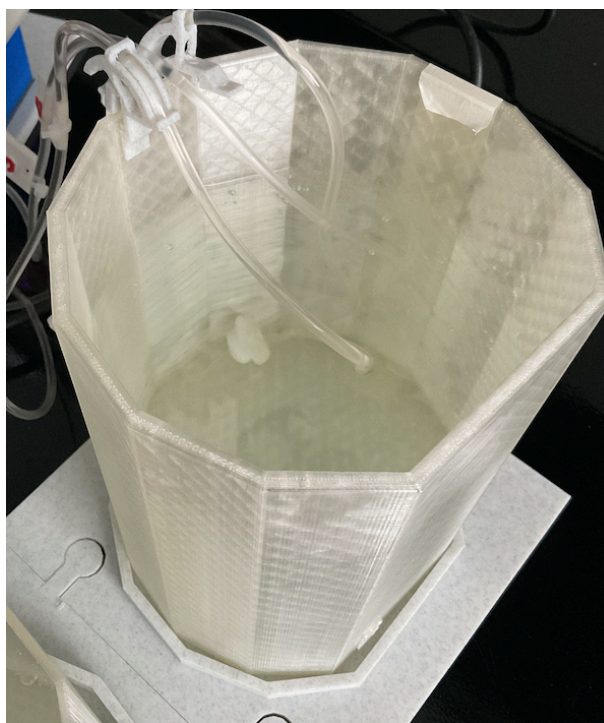
Uso del equipo de administración extravasal con fantoma

Una vez realizadas todas las conexiones tanto del aparato, como del fantoma, se procederá a llenar los compartimentos con líquido, purgar el aparato y realizar la cinética de administración extravasal.

Llenado del equipo

39. Colocar en el compartimento de abastecimiento (compartimento B), una solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L hasta 1 cm por abajo del tope del compartimento, asegurarse de que las mangueras con la etiqueta roja que indican los números 1, 3 y 4 se encuentren totalmente sumergidas hasta el fondo del recipiente, como se observa en la figura 33.

Figura 33. Acomodo de las mangueras en el compartimento de abastecimiento (compartimento B)



40. Llenar con la misma solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L el compartimento central (indicado como A), hasta que ocasione un rebalse de líquido y caiga al desecho (Compartimento C).

41. Accionar manualmente los canales 1, 3 y 4 oprimiendo el botón superior encima de la bomba de cada canal para purgar las mangueras con líquido (figura 34), asegurarse en este punto que las salidas de la mangueras queden en el compartimento central y de que no se encuentre ninguna fuga de líquido en todo el aparato.

Figura 34. Purga manual de los canales para llenarlos de líquido



Ajuste de las condiciones de corrida

42. Se colocan las revoluciones por minuto (RPM) del agitador en la posición 4, asegurarse en este punto que la pastilla de agitación se encuentre dentro del compartimento A y que este se encuentre centrado con relación al centro de la base del agitador indicada como A.
43. Una vez llenos los canales se deja correr el canal 3, esto para que se llene totalmente el compartimento extravasal, se debe llenar hasta el tope y se debe de asegurar que exista un goteo proveniente de este canal en el compartimento central.
44. Medir con una jeringa adaptada a una aguja de 5 mL, unos 3 mL de una solución de azul de bromotimol al 1 g/L, tomar todos los cuidados necesarios según el protocolo de aplicación de inyectables al momento de utilizar la jeringa y aplicar la solución.
45. Tomar 18 jeringas de 10 mL sin agujas y etiquetarlas respectivamente de la siguiente manera: Blanco, 0,5 min; 1,0 min; 1,5 min; 2,0 min; 2,5 min; 3,0 min; 4,0 min; 5,0 min; 6,0 min; 7,0 min; 8,0 min; 9,0 min; 10,0 min; 15,0 min; 20,0 min; 25,0 min y 30,0 min, colocarlas a un lado del aparato para realizar los muestreos en los tiempos necesarios.
46. Colocar un cronómetro que dará inicio al momento de realizar el inyectable, tomar en consideración los tiempos de muestreo de las jeringas preparadas anteriormente.

Curva de calibración:

Previo a la corrida se debe de preparar una curva de calibración de azul de bromotimol, esta se debe de leer en un ultravioleta visible a una longitud de onda de 615 nm, se debe realizar la curva de calibración de la siguiente manera:

47. Pesar alrededor de 1,0 gramos de azul de bromotimol en un balón aforado de 1,0 Litros, se afora con una solución de hidróxido de sodio al 0,1 mol/L y el balón se rotula como: Madre de ABT 1g/L.
48. Se toma una dilución de 1/10 de la solución madre de azul de bromotimol y se afora con una solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L (se puede realizar tomando 10,0 mL con una pipeta aforada en un balón aforado de 100 mL); se rotula el balón como disolución de trabajo de ABT 100 mg/L.
49. Se toman alícuotas de la disolución de trabajo de azul de bromotimol 100 mg/L rotulando los balones (patrones) del 1 al 10, como se observa en la tabla 1 en balones de 25,0 mL aforados.

Tabla 1. Curva de calibración de los patrones de azul de bromotimol de 100 mg/L.

Patrón	Alícuota (mL)	Balón (mL)	Concentración esperada (mg/L)
1	0,1	25	0,40
2	0,3	25	1,20
3	0,5	25	2,00
4	1,0	25	4,00
5	1,5	25	6,00
6	2,0	25	8,00
7	2,5	25	10,00
8	3,0	25	12,00
9	3,5	25	14,00
10	4,0	25	16,00

50. Se leen los balones en un espectrofotómetro ultravioleta visible a una longitud de onda de 615 nm, tomando como blanco hidróxido de sodio al 0,001 mol/L; seguidamente las absorbancias se grafican contra la concentración de los patrones realizados para obtener una curva de calibración que debe de tener un coeficiente de correlación mayor a 0,995.

Corrida del aparato:

51. Encender las bombas 1, 3 y 4 como se menciona en el apartado “Control de canales de la bomba en el presente manual”, dejarlas encendidas durante toda la corrida del experimento.
52. Asegurarse de contar con un exceso de la solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L para rellenar el compartimento de abastecimiento, no dejar que ningún canal se seque o que las mangueras salgan del compartimento B.
53. Inyectar los 3 mL de la solución de azul de bromotimol en el fantoma de glúteos, a la misma vez que se inicia el tiempo en el cronómetro.
54. Muestrear 10 mL de la superficie dentro del compartimento central (compartimento A), a los tiempos antes seleccionados, tomar como blanco una solución de hidróxido de sodio al 0,001 mol/L.
55. Una vez terminado los tiempos de muestreo, apagar los canales de la bomba tocando el botón de OFF en la pantalla principal de la aplicación; seguidamente medir las soluciones en las jeringas en el orden que se tomaron en un espectrofotómetro ultravioleta visible, con una celda de cuarzo de 1 cm de longitud a una longitud de onda de 615 nm utilizando el blanco como calibración de la longitud de onda seleccionada.
56. Apuntar las absorbancias obtenidas e interpolarlas con la curva de calibración de azul de bromotimol previamente preparada, realizar los ajustes matemáticos que se acoplan al modelo de administración extravasal y determinar las variables de: Constante de eliminación K_{el} ; constante de absorción K_a ; tiempo de vida media $T_{1/2}$, concentración plasmática máxima $C_{p_{máx}}$; Tiempo máximo $T_{máx}$; Periodo de latencia T_0 , Volumen de distribución V_D , concentración inicial de absorción A^0 , concentración inicial de eliminación C^0 .

Limpieza del aparato

Para realizar la limpieza del aparato se debe lavar todas las partes donde se almacenó líquido con agua destilada, así mismo para la limpieza de la bomba se debe de sustituir el hidróxido de sodio por agua destilada y pasar por los canales durante al menos un minuto, como una purga manual (como se vio en el apartado “llenado del equipo”); seguidamente sacar los canales del líquido hasta que se vacíen los mismos al ingresar aire por ellos, apagar la bomba cuando se la burbuja de aire haya corrido hasta la salida en el otro extremo de los mismos, secar todo el aparato si se ha mojado y desmontar al reverso de cómo se armó.

Referencias:

1. Ebner L, O O, Simon B, Lizarraga I, Smith J, Cox S. Pharmacokinetics of butorphanol following intravenous and intramuscular administration in donkeys: A preliminary study. *Front Vet Sci.* Septiembre de 2022; 9:979794.
2. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, Lee A, Woods A, Yuzhakov O, et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Mol Ther - Nucleic Acids.* abril de 2019;15:1–11.
3. Kanawati AJ. Variations of the sciatic nerve anatomy and blood supply in the gluteal region: a review of the literature: Sciatic nerve anatomy and blood supply. *ANZ J Surg.* noviembre de 2014;84(11):816–9.
4. Rosenbaum S. *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2da ed. Estados Unidos: John Wiley & Sons; 2017.
5. Jones H, Rowland-Yeo K. Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* agosto de 2013;2(8):63.