

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**VECERRECTORÍA ACADÉMICA**

**CARRERA DE FARMACIA**

**IMPLEMENTACIÓN DE UN MODELO  
FARMACOCINÉTICO DE ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL  
EN DOSIS MÚLTIPLES COMO METODOLOGÍA DE  
APRENDIZAJE EN EL CURSO DE FARMACOCINÉTICA DE  
LA UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS EN  
EL PRIMER CUATRIMESTRE DE 2020**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**SERGIO CHAVARRÍA ZELEDÓN**

**ADAM AMEY WILLIAMS**

## SEDE ARANJUEZ

ABRIL 2020

**TABLA DE CONTENIDO**

CAPITULO I: INTRODUCCIÓNsdaw .....	1
Planteamiento del Problema .....	1
Objetivos.....	3
Objetivo general .....	3
Objetivos específicos.....	3
Justificación.....	4
Antecedentes.....	6
Internacionales.....	6
Nacionales .....	7
Proyecciones.....	9
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	10
Metodologías de Aprendizaje y Enseñanza.....	10
Estilos de aprendizaje .....	10
Activista.....	10
Reflexivo. ....	10
Teóricos. ....	11
Pragmáticos. ....	11
Metodologías de aprendizaje.....	12
Clase magistral. ....	13
Metodología basada en estudio de casos.....	13
Simulación como metodología de aprendizaje.....	14
Enseñanza basada en proyectos.....	14
Seminarios.....	15

Aprendizaje basado en problemas .....	15
Tutorías.....	17
Clase práctica.....	17
Conceptos Generales de Farmacocinética .....	19
Farmacocinética.....	19
Modelos farmacocinéticos.....	19
Modelo monocompartimental. ....	20
Modelo bicompartimental o multicompartimentales.....	21
Vías de administración .....	23
Intravenosa. ....	23
Extravasal. ....	25
Sistema ADME.....	29
Absorción. ....	30
Distribución. ....	34
Metabolismo.....	36
Eliminación.....	38
Análisis de los parámetros farmacocinéticos .....	41
Administración intravenosa rápida.....	41
Administración extravasal en dosis única. ....	44
Dosis múltiple.....	54
CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	57
Enfoque de la Investigación .....	57
Diseño de la Investigación.....	57
Fuente de Información.....	58
Cuadro de Variables .....	58

Proceso Para la Recolección y Análisis de Datos .....	61
Determinación de la curva de calibración de azul de bromotimol. ....	62
Administración intravenosa rápida.....	63
Administración extravasal dosis única .....	65
Administración extravasal dosis única .....	67
Ensamblaje del modelo farmacocinético.....	69
CAPITULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	75
Modelo Farmacocinético .....	75
Descripción del funcionamiento del modelo farmacocinético .....	77
Base inferior. ....	77
Recipientes. ....	80
Base superior. ....	82
Optimización del Modelo Farmacocinético Mediante el Uso de Azul de Bromotimol.....	87
Determinación de la curva de calibración de azul de bromotimol .....	87
Determinación de los parámetros farmacocinéticos.....	91
Determinación de las constantes farmacocinéticas mediante administración intravenosa. ....	92
Determinación de las constantes farmacocinéticas mediante administración extravasal única. ....	105
Administración extravasal de dosis múltiple.....	133
Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	149
Evaluación de la Metodología de Aprendizaje.....	161
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	168
Conclusiones.....	168
Recomendaciones .....	170
BIBLIOGRAFÍA.....	171

Anexos.....	178
Anexo 1. Encuesta para la validación de la metodología de aprendizaje.....	178
Anexo 2. Encuesta para la evaluación de los alumnos de farmacocinética.....	184

## Tablas

Tabla 1. Cuadro de Variables .....	58
Tabla 2. Valores de las Concentraciones y las Absorbancias para Realizar la Curva de Calibración .....	87
Tabla 3. Valores Matemáticos de la Curva de Calibración .....	88
Tabla 4. Promedio de la Pendiente, Intercepto y Coeficiente de Correlación de la Curva de Calibración del Azul de Bromotimol .....	89
Tabla 5. Variables para la Aproximación 1 Tras la Administración por Vía Intravenosa Rápida.....	93
Tabla 6. Datos de Concentración Obtenidos Tras la Administración Intravenosa Rápida para la Aproximación 1 .....	94
Tabla 7. Parámetros Farmacocinéticos para la Aproximación 1 Tras una Administración Intravenosa Rápida.....	96
Tabla 8. Parámetros para la Aproximación 2 de la Administración Intravenosa Rápida...97	
Tabla 9. Datos de Concentración Obtenidos Tras la Administración Intravenosa Rápida para la Aproximación 2 .....	98
Tabla 10. Parámetros Farmacocinéticos para la Aproximación 2 Tras la Administración Intravenosa Rápida.....	100
Tabla 11. Parámetros para la Aproximación 3 Tras la Administración Intravenosa Rápida .....	101
Tabla 12. Datos de Concentración Obtenidos tras la Administración Intravenosa Rápida para la Aproximación 3 .....	102
Tabla 13. Parámetros Farmacocinéticos para la Aproximación 3 Tras la Administración Intravenosa Rápida.....	104
Tabla 14. Datos de Concentración Plasmática Tras la Aproximación 1 Administración Extravasal .....	106
Tabla 15. Parámetros Farmacocinéticos del Proceso de Eliminación Tras la Aproximación 1 Administración Extravasal .....	108

Tabla 16. Concentraciones Extrapoladas y Remanentes del Sitio de Administración de la Aproximación 1 Administración Extravasal .....	109
Tabla 17. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Absorción tras la Aproximación 1, Administración Extravasal .....	110
Tabla 18. Valor de los Tiempos de Administración y Periodo de Latencia de la Aproximación 1, Administración Extravasal Dosis Única .....	112
Tabla 19. Valor de las Absorbancias, Concentraciones Plasmáticas y el Logaritmo Natural de las Concentraciones Plasmáticas Tras la Aproximación 2 Administración Extravasal .....	114
Tabla 20. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Eliminación Tras la Aproximación 2 Administración Extravasal Dosis Única .....	115
Tabla 21. Concentraciones Extrapoladas y Remanentes del Sitio de Administración de la Aproximación 2 Administración Extravasal .....	117
Tabla 22. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Absorción tras la Aproximación 2 Administración Extravasal Dosis Única .....	117
Tabla 23. Periodo de Latencia y Tiempo de Dosificación de la Aproximación 2 Administración Extravasal. ....	118
Tabla 24. Concentraciones Plasmáticas, Absorbancias y Logaritmos Naturales de las Concentraciones Plasmáticas tras la Aproximación 3 Administración Extravasal Dosis Única .	121
Tabla 25. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Eliminación Tras la Aproximación 3 Administración Extravasal .....	123
Tabla 26. Concentraciones y Logaritmo Natural de las Concentraciones en el Sitio de Absorción Tras la Aproximación 3 Administración Extravasal .....	123
Tabla 27. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Absorción Tras la Aproximación 3 Administración Extravasal .....	124
Tabla 28. Periodo de Latencia y Tiempo de Dosificación Tras la Aproximación 3, Administración Extravasal .....	125
Tabla 29. Estadística de los Parámetros Farmacocinéticos Tras Tres Aproximación del Modelo Farmacocinético.....	129
Tabla 30. Parámetros de Concentración Máxima y Mínima en Estado Estacional Esperados para la Administración de Dosis Múltiple Extravasal.....	130

Tabla 31. Datos de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 1, Administración de Dosis Múltiple Extravasal .....	134
Tabla 32. Constantes de Eliminación Luego de Cada Administración, Aproximación 1 Extravasal Dosis Múltiple .....	137
Tabla 33. Estadística de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Dosis, Aproximación 1 Extravasal Dosis Múltiple .....	137
Tabla 34. Datos de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 2, Administración de Dosis Múltiple Extravasal .....	139
Tabla 35. Valores de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Administración, Aproximación 2 Extravasal Dosis Múltiple .....	142
Tabla 36. Estadística de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Administración, Aproximación 2 Extravasal Dosis Múltiple .....	142
Tabla 37. Datos de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 2, Administración de Dosis Múltiple Extravasal .....	144
Tabla 38. Constates de Velocidad de Eliminación Luego de Cada Dosis, Aproximación 3 Dosis Múltiple .....	147
Tabla 39. Estadísticas de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Dosis, Aproximación 3 Extravasal Dosis Múltiple .....	147
Tabla 40. Preguntas de la Sección 1 Para la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	149
Tabla 41. Preguntas de la Sección 2 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	152
Tabla 42. Preguntas de la Sección 3 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	154
Tabla 43. Preguntas de la Sección 4 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	156
Tabla 44. Preguntas de la Sección 5 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	158
Tabla 45. Preguntas de la Sección 1 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje .....	162

Tabla 46. Preguntas de la Sección 2 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje	
.....	164
Tabla 47. Preguntas de la Sección 3 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje	
.....	165
Tabla 48. Preguntas de la Sección 4 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje	
.....	166

## Figuras

Figura 1. Representación del Modelo Monocompartimental.....	21
Figura 2. Concentraciones Plasmáticas de Fármaco en un Modelo Bicompartimental Tras la Administración Intravenosa Rápida .....	22
Figura 3. Representación del Modelo Bicompartimental.....	22
Figura 4. Representación de la Administración Intravenosa.....	24
Figura 5. Representación de la Administración Extravasal.....	26
Figura 6. Interacción de los Mecanismos Involucrados en la Farmacocinética de un Fármaco .....	29
Figura 7. Mecanismos de Transporte de Fármacos .....	31
Figura 8. Transporte de Membrana de la Bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ .....	33
Figura 9. Transporte Activo Secundario .....	34
Figura 10. Mecanismos de Excreción de Fármacos .....	39
Figura 11. Determinación de la Constante de Eliminación del Fármaco Tras una Administración Intravenosa Rápida .....	42
Figura 12. Morfología de la Curva de Niveles Plasmáticos Tras una Administración Extravasal .....	47
Figura 13. Concentraciones Plasmáticas y Extrapoladas en Función del Tiempo .....	49
Figura 14. Comportamiento de las Pendientes de las Ecuaciones 7 y 8.....	49
Figura 15. Ordenadas en el Origen de las Ecuaciones con Periodo de Latencia Tras una Administración Extravasal .....	52
Figura 16. Distribución de los Recipientes del Modelo Farmacocinético.....	69
Figura 17. Posición de las Mangueras y sus Respectiveos Reguladores de Flujo en la Base Superior del Modelo Farmacocinético. ....	70
Figura 18. Ubicación de las Cejillas para Colocar las Mangueras Extras. ....	71
Figura 19. Distribución del Botón de Encendido, la Pantalla que Marca las rpm y el Regulador de rpm en el Panel Principal .....	72
Figura 20. Modelo Farmacocinético.....	76

Figura 21. Base Inferior del Modelo Farmacocinético Señalizando los Componentes Principales .....	77
Figura 22. Ubicación del Motor de Recirculación del Plasma.....	78
Figura 23. Agitador Magnético para la Distribución de las Sustancias del Recipiente Principal y las Bases Respectivas para Ambos Recipientes .....	79
Figura 24. Recipiente Principal y Recipiente Secundario de Vidrio Borosilicatado. ....	81
Figura 25. Distribución de las Mangueras de la Base Superior del Modelo Farmacocinético. ....	83
Figura 26. Recipiente de Vidrio con Cuenta Gotas para la Administración Extravasal. ...	84
Figura 27. Cejillas para Mangueras Extras, Vista Superior .....	85
Figura 28. Cejillas para Mangueras Extras, Vista Lateral Derecha .....	86
Figura 29. Grafica del Promedio de las Tres Curvas de Calibración del Azul de Bromotimol .....	89
Figura 30. Gráfica de los Logaritmos de la Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 1, Administración Intravenosa .....	95
Figura 31. Gráfica de los Logaritmos de la Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 2, Administración Intravenosa .....	99
Figura 32. Gráfica de los Logaritmos de la Concentración Plasmática en función del Tiempo en la Aproximación 3, Administración Intravenosa.....	103
Figura 33. Gráfica de las Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 1, Administración Extravasal .....	107
Figura 34. Concentraciones Plasmáticas y Concentraciones Extrapoladas de la Aproximación 1, Administración Extravasal Dosis Única .....	111
Figura 35. Gráfica del Proceso de Absorción y Eliminación del Fármaco Luego de la Aproximación 1, Administración Extravasal Dosis Única .....	112
Figura 36. Gráfica de las Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 2, Administración Extravasal .....	116
Figura 37. Gráfica de las Pendientes de Absorción y Eliminación del Fármaco para la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única .....	118
Figura 38. Concentraciones Plasmáticas y Concentraciones Extrapoladas de la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única .....	119

Figura 39. Gráfica de las Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única .....	122
Figura 40. Concentraciones Plasmáticas y Concentraciones Extrapoladas de la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única .....	126
Figura 41. Gráfica de las Pendientes de Absorción y Eliminación del Fármaco para la Aproximación 3, Administración Extravasal Dosis Única .....	127
Figura 42. Gráfica de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 1, Administración Extravasal de dosis Múltiple .....	136
Figura 43. Gráfica de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 2, Administración Extravasal de Dosis Múltiple .....	141
Figura 44. Gráfica de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 3, Administración Extravasal de Dosis Múltiple .....	146
Figura 45. Respuestas de la Sección 1 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	150
Figura 46. Respuestas de la Sección 2 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	152
Figura 47. Respuestas de la Sección 3 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje. ....	155
Figura 48. Respuestas de la Sección 4 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	156
Figura 49. Respuestas de la Sección 5 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje .....	159
Figura 50. Respuestas de la Sección 1 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje .....	163
Figura 51. Respuestas de la Sección 2 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje .....	164
Figura 52. Respuestas de la Sección 3 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje .....	165
Figura 53. Respuestas de la Sección 4 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje .....	166

## Ecuaciones

Ecuación 1. Velocidad de Eliminación .....	41
Ecuación 2. Logaritmo natural de la concentración de fármaco en función del tiempo ....	42
Ecuación 3. Tiempo de Vida Media .....	43
Ecuación 4. Determinación del Volumen de Distribución Aparente .....	43
Ecuación 5. Aclaramiento Plasmático Tras la Administración Intravenosa Rápida .....	44
Ecuación 6. Velocidad de la Absorción de Fármaco.....	44
Ecuación 7. Linealización del Proceso de Absorción de Fármacos .....	45
Ecuación 8. Tiempo de Vida Media de Absorción de Fármacos .....	45
Ecuación 9. Linealización de la Fase Final del Proceso Tras la Administración Extravasal de Fármacos.....	46
Ecuación 10. Determinación del Valor de la Concentración Residual Tras una Administración Extravasal de Fármaco .....	48
Ecuación 11. Velocidad de Eliminación del Fármaco en Plasma .....	50
Ecuación 12. Determinación de las Concentraciones Plasmáticas Tras una Administración Extravasal .....	50
Ecuación 13. Determinación del Tiempo Máximo de Absorción .....	51
Ecuación 14. Determinación de la Concentración Máxima Absorbida Tras una Administración Extravasal .....	51
Ecuación 15. Determinación de la Concentración Plasmática con Periodo de Latencia ...	52
Ecuación 16. Determinación del Periodo de Latencia.....	53
Ecuación 17. Determinación del Tiempo Máximo de Absorción Máximo con Periodo de Latencia Tras una Administración Extravasal .....	53
Ecuación 18. Determinación de la Concentración Plasmática Tras la Administración Múltiple Extravasal .....	54
Ecuación 19. Determinación de la Concentración Plasmática Tras la enésima Dosis Extravasal .....	55
Ecuación 20. Determinación de la Concentración Plasmática Mínima en Estado de Equilibrio.....	55

Ecuación 21. Concentración Plasmática Mínima Tras la Primera Administración Extravasal .....56

Ecuación 22. Grado de Acumulación del Fármaco Tras la Administración Extravasal ....56

### **Dedicatoria**

Este trabajo de investigación se lo dedico a mi hijo, Sergio Gael, quien me ha dado ese ánimo extra tan necesario para culminar mis estudios, pues él es el centro de mis actos y decisiones. A mi pareja, Catalina, por estar siempre apoyándome, a mi papá, Gerardo Chavarría V. y a mi mamá, Miriam Zeledón V, por ser siempre un sostén y enseñarme todo de la vida.

## **Agradecimiento**

Agradecerle primero a Dios por permitirme culminar con éxito esta etapa de la vida y de mi carrera. A mi pareja Catalina, porque a pesar de las dificultades, nunca soltó mi mano para poder salir adelante, a mis padres les agradezco mucho por ayudarme y darme la oportunidad de estudiar y ser un profesional, además a mis hermanos, Jessenia, Xinia, Eliecer, Donald, Adolfo y Daniel porque he aprendido muchísimo de ellos y siempre que he necesitado un consejo o ayuda están anuentes.

También quiero agradecerle a mis compañeros y compañeras, Daniela, Keyner, Jenifer, María Jesús, Dylan, Danny, Natalia, Marilys, María, Stephanie, Abigail, Fabiola, Hilary por hacer de mis dos últimos años de carrera una experiencia diferente, en donde los buenos ratos no faltaban.

Por último, extiendo mi agradecimiento al personal de laboratorio Davis, Raxel y Yendri por todos los años que brindan su servicio a los estudiantes y por todos los sermones de apoyo durante la realización de mi proyecto. Además, a mi profesor Adam Amey Willians por enseñarnos tanto durante todo nuestro proceso formativo.

## **CAPITULO I: INTRODUCCIÓN**

### **Planteamiento del Problema**

Cuando los estudiantes se enfrentan a la resolución de problemas, se desarrolla una habilidad o competencia que aportará mayor valor al aprendizaje, esto les será útil cuando se deban enfrentar a diferentes circunstancias impredecibles en su futuro profesional. Desarrollar la competencia para una correcta solución de problemas se logra estimulando al estudiante para que enfrente retos los cuales se pueden presentar de forma práctica en las universidades por los profesores. A esto se debe la importancia de que los educadores agreguen actividades con estos retos (Prieto, Díaz & Santiago, 2014).

La práctica experimental es uno de los factores claves para un proceso de enseñanza y aprendizaje acertado en las ciencias, ya sea por los aportes en fundamentos teóricos como en el desarrollo de habilidades y destrezas que no se adquieren sin este tipo de práctica. Además, esta actividad aporta al desarrollo de pensamiento en el estudiante al tener que desarrollar y enfrentarse a una situación diferente a la teoría (Rua & Alzate, 2012).

La carrera de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas tiene como propósito fundamental la formación de un profesional versátil, creativo, con un alto sentido de conservación de la naturaleza; este es un eslabón muy importante en el desarrollo de la industria farmacéutica de Costa Rica.

Dicha institución se caracteriza por ser una de las universidades privadas que se encuentra a la vanguardia de la actualización de sus estudiantes y personal. Dentro de las actualizaciones no se puede dejar de lado las metodologías de enseñanzas siempre direccionadas a crear herramientas que permitan una mejor visualización de los procesos (UIA, 2019).

En el plan de estudio de la carrera de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas se encuentra el curso de farmacocinética, en el cual se contemplan la teoría y las prácticas de laboratorio complementarias; este trabajo de laboratorio promueve y favorece el aprendizaje de los estudiantes de dicho curso ya que les permite cuestionarse los conceptos que se desarrollan en la teoría y los hace confrontarse a la realidad de la farmacocinética (Rua & Alzate, 2012).

La farmacocinética estudia los procesos que suceden desde la administración de un fármaco como la absorción, metabolismo o biotransformación y excreción de un medicamento que fue liberado de una forma farmacéutica, proceso conocido como LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación). En otros términos, la farmacocinética estudia lo que hace el organismo sobre el fármaco después de ser administrado (Lorenzo y otros, 2009).

Los modelos farmacocinéticos constituyen una herramienta no invasiva que permiten a los estudiantes calcular diferentes parámetros de la dosificación o la ingesta de fármacos. Existen modelos que pueden representar todo el proceso de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un medicamento en específico independientemente de la vía de administración que se simule. Los modelos que presentan un solo compartimento describen los procesos donde la distribución es instantánea (Izquierdo, 2015).

En el programa de estudio del laboratorio de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas se evidencia el uso de modelos farmacocinéticos, no obstante, no se tienen metodologías para todas las vías y formas de administración, a raíz de esto nace la problemática de esta investigación:

¿Es posible la implementación de un modelo farmacocinético y su metodología de aprendizaje de administración extravasal de dosis múltiple que facilite el aprendizaje de los conceptos desarrollados en la teoría en el curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Implementar un modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis múltiples para la generación de una metodología de aprendizaje en el curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas en el primer cuatrimestre del 2020.

### **Objetivos específicos**

Producir un modelo farmacocinético que permita a los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas la simulación de la administración extravasal de dosis múltiple en el curso de farmacocinética del primer cuatrimestre del 2020.

Diseñar una herramienta que permita el uso correcto del modelo farmacocinético y el desarrollo de la metodología de aprendizaje de administración extravasal en dosis múltiples en la Universidad Internacional de las Américas el primer cuatrimestre del 2020.

Validar la metodología de aprendizaje de administración extravasal en dosis múltiples mediante el uso de encuestas y opinión de profesionales para que sea una herramienta fiable en el proceso de enseñanza y aprendizaje de los estudiantes de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.

Evaluar el modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis múltiples como metodología de aprendizaje en los estudiantes para sustentar que la herramienta cumpla con su propósito de facilitar la visualización del proceso.

## **Justificación**

Mejorar los contextos formativos a partir de un cambio profundo supone que las entidades encargadas de la formación académica de los futuros profesionales deben estar obligadas a tener la capacidad de crear nuevas formas o rutas para los actuales estudiantes y que estos puedan integrar los conceptos de una forma más centralizada. Lo que indica que se debe integrar las diferentes metodologías de aprendizaje como por ejemplo las clases magistrales con el complemento de las prácticas de laboratorio. (Martin & Migueláñez, 2011)

En este sentido, las instituciones de educación superior deben tener la capacidad de adaptación en un corto tiempo, los educadores tienen la necesidad de definir su perfil, su identidad en miras de un futuro que es sumamente cambiante. Deben acoplarse con responsabilidad e integrar metodologías más prácticas asociadas a la enseñanza, siempre pendientes de las novedades que se encuentren en su entorno y como su rama educativa lo demande. (Martin & Migueláñez, 2011)

Las actividades experimentales que se implementan en los laboratorios de enseñanza no solo apoyan la teoría desarrollada en el curso, sino además despiertan y estimulan el conocimiento y la curiosidad de los estudiantes, esto mediante la resolución de problemas y situaciones presentes en la cotidianidad de sus labores como profesionales. Estas prácticas deben favorecer el análisis de resultados por parte de los estudiantes y en la actualidad se busca eliminar la percepción arraigada de que estas experiencias son solo una receta (Rua & Alzate, 2012).

En la carrera de farmacia, la implementación de los laboratorios como un complemento educativo es de suma importancia por la complejidad de los conceptos. En cursos de farmacocinética la visualización de los procesos de variación de la concentración de un fármaco y tener la estimulación del acto de administración y muestreo de fármaco, así como la determinación de las concentraciones genera que los futuros profesionales tengan una base práctica para desarrollarse en las áreas que le competen.

La aplicación de la farmacocinética en la práctica clínica supone no solo la individualización de la posología a partir de las concentraciones plasmáticas, sino también el estudio de diferentes factores clínicos y patológicos que pueden interferir en la liberación, absorción, distribución y eliminación del fármaco. También se sabe que la farmacocinética

puede interferir en otro tipo de investigaciones humanas donde no se contemple lo anterior (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

De forma progresiva, el farmacéutico que se desarrolla en los diferentes ámbitos laborales está cada vez más involucrado en la importancia del conocimiento de las propiedades y el uso racional de los medicamentos. Los estudios de farmacia se reorientan de forma necesaria e importante a que los licenciados en farmacia posean un conocimiento del desarrollo y uso de los fármacos que es único entre los profesionales sanitarios. Por lo cual estos profesionales están siendo reconocidos como los expertos en todos los factores que involucran a los medicamentos (Gibaldi & Perrier, 2006).

Un farmacéutico en la actualidad debe ser versátil, conocer de los temas relacionados con su formación académica y desarrollo laboral, generar un aporte por medio de la explicación de los conceptos y desarrollo de destrezas mediante el uso de equipos complementarios; ello puede desencadenar que el profesional entienda de mejor manera los procesos de los fármacos y así brindarle a la sociedad un profesional con una formación más integral.

Este impulso creciente del gremio de farmacéuticos se debe a su buena reputación en ser investigadores científicos y la racionalización utilizada en el desarrollo de nuevas formas de dosificación farmacéutica. Para este desarrollo se debe conocer todos los ámbitos que implica un fármaco, siendo la farmacocinética uno de los factores determinantes y que se encuentra estrechamente ligado al medicamento y a los farmacéuticos (Gibaldi & Perrier, 2006).

Este proyecto de investigación pretende brindarles a los futuros profesionales en farmacia una herramienta para la visualización de los procesos farmacocinéticos, para que puedan integrar los conceptos relacionados con el entorno de los fármacos, además de crear una experiencia de tratamiento de los datos prácticos. Para la realización de este proyecto se cuenta con los recursos necesarios y el conocimiento de los conceptos.

## **Antecedentes**

### **Internacionales**

La impresión en tercera dimensión es una técnica revolucionaria pero no innovadora, pues desde 1980 dio sus primeros pasos cuando Hideo Kodama inventó un enfoque curado por láser de un solo haz, siendo esto las bases para el desarrollo de la estereolitografía, también conocido como SLA por su nombre en inglés (Stereo Litography). Este proceso fue desarrollado en 1984 por Alain Le Méhauté Olier de Witt y Jean-Claude. Dos años después en 1986, Chuch Hull fue quien definitivamente creó para la comercialización un sistema 3D, SLA creado con el uso de materiales fotográficos polímeros a base de acrílico que se encuentran en estado líquido y al exponerse a un golpe de luz ultravioleta se solidifican al instante (Besko & Bilyk, 2017).

En 1988, Carl Deckard se hizo conocido como el padre del sintetizador laser selectivo (SLS). Finalmente, a finales de la década de los ochentas, en 1988 precisamente, Scott Crump inventó la tecnología de modelado de deposición fundida que se conoce mundialmente como FDM. Además, este último fue el fundador de la compañía Stratasys, la cual es líder a nivel mundial en tema de impresiones en 3D. Ya para el 2009 se da la aparición de pequeñas empresas dedicadas a este mercado (Besko & Bilyk, 2017).

En cuanto a la farmacocinética, según Gibaldi, Perrier (2006) fue en el año 1972 cuando se marca una ocasión histórica, pues se celebró en el National Institutes of Health (NIH) de Bethesda, Maryland la International Conference on Pharmacology and Pharmacokinetics, donde fue la primera vez que una institución de prestigio reconocía formalmente la farmacocinética como una disciplina independiente; además, se reunieron las autoridades en farmacocinética para discutir sobre dicho tema.

## Nacionales

Sánchez (2012) en su tesis llamada, *Estudio y desarrollo de mejoras en los modelos de administración intravenosa rápida mono y bicompartimental, y de administración extravasal con y sin periodo de latencia y extravasal bicompartimental sin periodo de latencia, empleados en el laboratorio de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas*, tuvo como objetivo desarrollar mejoras en los modelos de administración intravenosa rápida mono y bicompartimental, y de administración extravasal con periodo de latencia o sin ella, y extravasal bicompartimental sin periodo de latencia, logró la modificación de los modelos descritos, empleando azul de bromotimol; así logró validar cada uno de ellos y obtuvo una alta reproducibilidad entre los datos.

Salas (2015) en su tesis para la obtención del grado de Licenciatura en Farmacia titulada, *Diseño de una bomba de jeringa intravenosa y sistema monocompartimental, que permita implementar una práctica de laboratorio de farmacocinética, que simule de forma in vitro la administración de un fármaco por perfusión intravenosa, en la Universidad Internacional de las Américas de abril a junio 2015*, pretendió el desarrollo de una bomba de jeringa intravenosa que permitiera simular de manera *in vitro* la administración de un fármaco por infusión intravenosa en un modelo monocompartimental. En su trabajo se desarrolló una simulación de la farmacocinética de la furosemida, en donde primeramente se estandarizaron los factores que pueden interferir en el proceso, esto con azul de bromotimol, para luego utilizar el fármaco mencionado y así utilizarlo en el modelo. Como resultado se logró el desarrollo del modelo intravenoso con una bomba de jeringas monocompartimental llamado, “Salas Pump”.

Asimismo, Ramos (2015) en su trabajo para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia llamado, *Diseño de una práctica de laboratorio que ilustre los conceptos de biodisponibilidad absoluta y relativa en el curso de farmacocinética, simulando de forma in vitro la administración del dimenhidrinato vía oral, intravenosa e intramuscular, en la universidad internacional de las américas, de abril a noviembre del 2015*, pretendió facilitar a los estudiantes de farmacia la visualización y comprensión de los conceptos de biodisponibilidad absoluta y relativa mediante el establecimiento de una práctica de

laboratorio que permita su ejemplificación a nivel *in vitro*. Se logró un manual para el ensamblaje del modelo con algunas modificaciones del modelo que se tomó como referencia.

Igualmente, Poveda (2015) desarrolló su tesis llamada, *Estudio e implementación de mejoras en el modelo monocompartimental de administración de fármaco mediante perfusión a velocidad constante, empleado en el Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas*, en esta su objetivo general fue alcanzar mejoras en el modelo monocompartimental de administración de fármacos mediante perfusión a velocidad constante, empleado en el Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas. Se realizaron pruebas con azul de bromotimol y furosemida para comprobar el funcionamiento adecuado del equipo.

Además, Mora (2017) en su tesis llamada, *Optimización del aprendizaje de los conceptos de la administración extravasal multidosis en un modelo monocompartimental, por parte de los estudiantes de farmacia, al ensayar con un nuevo equipo biofarmacocinético que se ajusta a las prácticas de laboratorio de farmacocinética y que permita simular de manera ex vivo la utilización de clorfeniramina maleato, en la universidad internacional de las américas, de junio del 2016 a abril del 2017*; propuso como objetivo general, optimizar el aprendizaje de los conceptos de la administración extravasal dosis múltiples en un modelo monocompartimental, por parte de los estudiantes de farmacia, al ensayar con un nuevo equipo biofarmacocinético que se acoplara a las prácticas de laboratorio de farmacocinética y que permitiera simular de manera ex vivo la utilización de clorfeniramina maleato. La metodología experimental brindó un modelo de administración de multidosis, el cual tuvo una aceptación alta por parte de un grupo al cual se le realizó una encuesta de uso. Se concluye que el prototipo elaborado, posee suficiente confiabilidad como para reportar curvas destacables de la vía y de la dosis de administración utilizada, según los resultados obtenidos.

### **Proyecciones**

- Se pretende la producción de un modelo farmacocinético que simule la administración extravasal en dosis múltiple.
- Se desarrollará una metodología de aprendizaje para el uso correcto del modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis múltiple.
- Se validará el modelo farmacocinético de administración extravasal de dosis múltiple.
- Se determinará si la metodología de aprendizaje ayuda a los estudiantes y profesores a visualizar mejor el proceso de la administración extravasal en dosis múltiple.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.

### Metodologías de Aprendizaje y Enseñanza

#### Estilos de aprendizaje

Los estilos de aprendizaje hacen referencia a características intrínsecas de la persona que recibe la información, se puede mencionar que son rasgos cognitivos, afectivos y fisiológicos que funcionan como los marcadores para determinar como el individuo percibe, interacciona o responde ante el aprendizaje. Cuando se habla de rasgos cognitivos se hace referencia a la forma en que los estudiantes estructuran los contenidos, visualizan conceptos, resuelven problemas e interpretan la información. Los rasgos afectivos van orientados más a la motivación o expectativas que se pueden crear en el estudiante por el tipo de lección y los rasgos fisiológicos van más ligados al biorritmo de la persona (González, Hernández, Álvarez & Carballida, 2010).

Sería una utopía pensar en que se puede adaptar los estilos de aprendizaje a uno solo si se tiene un grupo de alumnos, por esto investigadores proponen el uso combinado de los estilos de enseñanza, lo cual generaría una amplitud del enfoque y guiaría la enseñanza a una forma más efectiva. Una de las clasificaciones de estilos de enseñanza es la creada por Honey y Mumford, quienes lo hacen en activista, reflexivo, teórico y pragmático (Acevedo, Cavadia & Alvis, 2015).

#### **Activista.**

Las personas que se caracterizan por este estilo de aprendizaje suelen ser más entusiastas, más abiertas y poco escépticas. Suelen tener mayor gusto por los desafíos y las tareas que se puedan desarrollar en una clase, ya que su finalidad es acumular muchas experiencias. Además, suelen trabajar mejor en equipos, pues se involucran con sus otros compañeros y toman un papel de liderazgo (Gutiérrez, Rivera & Velázquez, 2016).

#### **Reflexivo.**

Son estudiantes que aprenden con las nuevas experiencias, pero que no necesariamente les gusta implicarse directamente a ellas. Son personas muy estudiosas de las situaciones y se aseguran de reunir toda la información antes de concluir sobre un tema, por

esto también se les atribuye querer adueñarse de las situaciones pues son muy observadores y analíticos (Acevedo, Cavadia & Alvis, 2015).

### **Teóricos.**

Este tipo de estudiante tiene la capacidad de integrar las observaciones, aprenden con la información que se les presenta, siempre y cuando sean coherentes para el estudiante. Se caracteriza por sintetizar, analizar y ser objetivo con la información (Acevedo, Cavadia & Alvis, 2015).

### **Pragmáticos.**

Su particularidad es la aplicación de las ideas teóricas en la práctica, ven positivo experimentar con las nuevas ideas que integran a lo largo de su periodo de aprendizaje. Si los proyectos logran atraer su atención ellos suelen actuar rápido y con seguridad (Gutiérrez, Rivera & Velázquez, 2016).

## **Metodologías de aprendizaje**

El aprendizaje suele ser un proceso complejo que integra una serie de aspectos para que se concrete correctamente, dentro de estos se pueden mencionar tres áreas a trabajar como lo son la cognitiva, afectiva y psicomotora ya que estas son fundamentales para la formación de profesionales, aún más en el área de salud. Solo el área cognitiva engloba cinco subniveles cuando de procesos mentales se refiere como lo son: recuerdo, comprensión, análisis, síntesis y aplicación, donde las dos primeras mencionadas son de carácter básico para la realización de los siguientes subniveles (Araya, Apip & Cook, 2011).

En cuanto al área de ciencias de la salud el proceso educativo es aún más complejo pues se deben integrar el conocimiento, habilidades, actitudes y valores que se le caracteriza a este tipo de profesional. Este aprendizaje debe ser contextualizado a los inminentes cambios abruptos que suceden en una época muy cambiante socioculturalmente y en necesidades de salud. El profesional en el área de salud debe ser versátil y con una aptitud siempre de compromiso (Araya, Apip & Cook, 2011).

El enseñar no solo se centra en la transmisión de la información, sino que también se necesita de un proceso de comprensión y asimilación de parte del receptor del mensaje. Para lograr el objetivo de la enseñanza el docente debe elegir un canal de comunicación que se ajuste a las necesidades que se presentan, la efectividad del método depende directamente de la escogencia correcta por este profesional. El aprendizaje como tal permite que quien lo recibe se involucre y cree competencias desde su propio sentido (Fernández, Cuadrado & García, 2011).

En el proceso enseñanza-aprendizaje existen dos personajes principales, docente y estudiante, los cuales tienen un papel importante en su desarrollo. Estos deben de cumplir con sus funciones para que se cumplan los objetivos finales del curso o de la malla curricular. Para esto existe la clasificación de las funciones a asumir por parte de cada uno, deben de cumplir con la fase previa o introducción, fase de desarrollo y la fase de conclusiones o evaluación (Nassar, 2014).

### **Clase magistral.**

Las clases magistrales son un método universitario muy utilizado, desde aproximadamente ochenta años está vigente en las formas de enseñanza. A esto se debe que no sea bien visto por algunas personas, pero sigue siendo un método muy productivo que se sigue tomando en cuenta y que los docentes pueden combinar con otros métodos si se considera necesario. Dentro de los defectos que se han generado en este método se pueden mencionar que el docente reduce sus funciones a la exposición comunicativa de su conocimiento, reducción de la participación del alumno y el uso excesivo de este método por parte de algunos docentes (Sánchez, 2011).

Si se observa bien los defectos mencionados, puede deducirse que el problema radica en quien imparte la clase y no en la metodología como tal y de su uso excesivo. Y por supuesto se deben mencionar las características favorables de esta metodología como lo es que proporciona información importante, actualizada y organizada en un tiempo corto, información que pocas veces se encuentra accesible para el estudiante, además ayuda a una mayor comprensión de temas complejos, crea disciplina entre el estudiantado e incentiva el interés de la materia a través del conocimiento del educador (Sánchez, 2011).

Lo anterior se puede lograr si el educador pone en marcha prácticas favorables como tener los objetivos claros, así como las competencias que se desean desarrollar, si este expone de una forma clara y concisa, accede a que los alumnos participen activamente de la clase ya que la clase magistral no es una conferencia y la participación es abierta entre los estudiantes. Además, debe interrogar continuamente al estudiante sobre los temas expuestos, manteniéndolos alerta sobre el tema. El docente debe apoyar sus exposiciones con el uso de la tecnología, seleccionar sus aportes minuciosamente y por último se apoya con otros métodos de enseñanza (Sánchez, 2011).

### **Metodología basada en estudio de casos.**

Es una metodología altamente usada en la historia de la enseñanza, en síntesis, busca solucionar un escenario en específico. Es una estrategia muy eficaz para que los alumnos adquieran el aprendizaje y puedan así desarrollar las habilidades que le competen como futuro profesional, esto gracias a que los estudiantes toman un papel protagónico en la resolución de los casos. Este tipo de enseñanza requiere de una alta participación por parte

de los alumnos, estos deben reforzar mediante repaso algunos temas, esto incentiva la curiosidad y por ende el desarrollo de las habilidades (Monteagudo, Rivero & Gómez, 2016).

Este método tiene como principio la descripción de un escenario en concreto con una finalidad pedagógica. El escenario se presenta a los estudiantes, puede ser trabajado de manera individual o grupal, estos someten el caso a un análisis y llegan a sus conclusiones. Los escenarios pueden ser presentados de diversas formas y utilizando cualquier recurso que el profesor tenga a mano que pueda facilitar la visualización de este. Habitualmente, los casos integran más de un resultado y así logran sacar el mayor provecho a la metodología (Monteagudo, Rivero & Gómez, 2016).

### **Simulación como metodología de aprendizaje.**

Se define la simulación como los escenarios que suponen un evento real, en donde el entorno de la situación permite practicar procedimientos, tomar decisiones y por supuesto aplicar un conocimiento adquirido. Los escenarios pondrán en situaciones mayormente apremiantes a los estudiantes los cuales toman roles de importancia, esto se puede lograr mediante videos, el uso de maniqués y maquinaria que represente el evento (Ros M. J., 2013).

Dentro de la simulación para el área clínica, se pueden encontrar tres vertientes, la simulación de tarea parcial que trata de que el estudiante entrene los procedimientos y técnicas; la simulación de media fidelidad que contribuye con los factores ambientales y situaciones propiamente de la atención en salud. Por último, se encuentra la simulación de alta fidelidad, en donde los escenarios son de mayor complejidad y los estudiantes son puestos en situaciones más crítico (Herrera, Molina & Becerra, 2015).

### **Enseñanza basada en proyectos.**

Es un modelo de metodología basado en las instrucciones brindadas por el docente, en donde los alumnos deben planear, implementar y evaluar los proyectos. Aquí se desarrollan actividades centralizadas en los estudiantes de aprendizaje interdisciplinario y de largo plazo. No es una metodología nueva, se ha utilizado a lo largo del tiempo y confiere más fundamentos pedagógicos que la simple asignación de tareas a los estudiantes. Puede ser utilizada para tener una forma más cómoda de evaluar (García A. E., 2012).

Basado en los conocimientos de los estudiantes previos se trata de fomentar el aprendizaje tras la construcción de ideas o conceptos, motivando al alumno a tener un papel sumamente importante en la planeación de su propio aprendizaje. Agregado a esto y para seguir incentivando el pensamiento creativo se aplican técnicas de diseño, pensamiento visual y pensamiento lúdico (González C. S., 2014).

### **Seminarios.**

Tipo de metodología que se centra en los instructivos fundamentales para que los estudiantes amplíen, discutan, integren, consoliden y generalicen los temas expuestos. Se orienta a que el estudiante logre un abordaje en la resolución de problemas desde un punto de vista de conocimiento y la investigación científica. Los seminarios pueden estar orientados a un solo tema cualitativo o cuantitativo de interés de un grupo en específico de receptores (Aspiazú, Aspiazú & Díaz, 2011).

Se trata de una reunión especializada con carácter técnico y académico, esta tiene como objetivo principal realizar estudios profundos de una materia concreta, lo cual debe darse mediante la interacción entre los especialistas. Suele ser un grupo de aprendizaje activo, pues se desarrollan los temas en el momento, con aportes de todos los involucrados que si deben aportar mediante los conocimientos adquiridos previamente y así se conforma una enseñanza recíproca (Rodríguez A. , 2010).

### **Aprendizaje basado en problemas.**

Es una metodología de aprendizaje que se utiliza hace alrededor de cuarenta años en la docencia universitaria. Pero es un método que se ha actualizado con el paso de los años y apunta a encabezar las metodologías actuales, pues es innovadora en la formación académica. De acá nace la premisa de que busca desplazar la forma de enseñanza donde principalmente el docente es el único responsable de transferir el conocimiento y los estudiantes sean solo receptores pasivos del mensaje. Más bien busca que el alumno sea el centro y responsable de su propio aprendizaje (Portolés, López & López, 2011).

Cuando se expone a los alumnos a esta metodología desde el planteamiento del problema hasta resolverlo, se trabaja de forma colaborativa en pequeños grupos, con la posibilidad de compartir el conocimiento y las actitudes que se han adquirido en las metodologías más enfocadas a la transmisión de conocimiento teórico; esto se da por la

posibilidad de practicar y desarrollar las habilidades que el alumno pueda generar después de recibir la información (Delgado, 2013).

Con este método los alumnos pasan del plano pasivo a involucrarse activamente en la adquisición del conocimiento, esto al exponerse a situaciones potencialmente reales. Desde este método se puede ver el aumento del interés de los estudiantes, así como su motivación por los temas a desarrollar. Entre las habilidades que pueden desarrollar los alumnos con esta metodología se pueden mencionar: capacidad de análisis, síntesis de la información, interacción con las personas, trabajo de grupo y comunicación interpersonal (Carrasco, 2015).

Según Carrasco (2015) es importante que el profesor tenga un rol específico en este tipo de metodología, a continuación, se mencionaran las más importantes:

1. Conocer los objetivos del aprendizaje basado en problemas.
2. Tener un conocimiento amplio en la esencia y estructura del problema.
3. Debe estimular las actitudes y procedimientos como el pensamiento individual de los miembros del grupo, esto a través de cuestionamiento, aclaraciones y sugerencias.
4. Debe asegurarse de que todos los estudiantes estén participando del proceso.
5. Demostrar interés por el éxito de la resolución del problema.
6. Motivar a sus alumnos.
7. Enfocar los problemas en situaciones potencialmente reales para el campo en que el estudiante se desarrollara como profesional.
8. Mantener coherencia entre las clases dirigidas al campo teórico y la metodología de aprendizaje basada en problemas.

Asimismo, Carrasco (2015) agrega algunas responsabilidades que tienen los alumnos para que esta metodología sea de provecho como lo son:

1. Ser siempre activos, trabajar cooperativamente, enfrentar las tareas con responsabilidad.
2. Adaptar su estilo de aprendizaje al problema y así sacar el mayor provecho.
3. Integrarse al grupo con una actitud positiva, aportar a los compañeros que se les dificulte el entendimiento.

4. Siempre estar actualizados en los temas referentes al problema y abordarlo de la manera más integral posible.

### **Tutorías.**

Esta metodología se centra mucho más al área de acompañamiento, orientación y de apoyo hacia el estudiante, esto con el fin del desarrollo de las competencias y aprendizajes que le permitan el desenvolvimiento como profesional. Es un proceso estructurado técnicamente, es un tipo de enseñanza más personalizada, sin dejar de ser eficaz. Las tutorías pueden ser de profesor a alumno o de alumno a alumno; en esta última se busca que el alumno que imparte la tutoría sea de un grado de nivel más avanzado a los demás (Fraile & Bilbao, 2016).

En cuanto a aquellas realizadas de alumno a alumno, también llamadas tutorías entre pares, se da un acompañamiento por parte de la persona que conoce del tema y puede así adaptar la manera en la que va a emitir el mensaje. Es por esto que esta metodología entre pares ha tomado auge en las universidades, pues dinamiza el sistema, un estudiante se nutre de información desde uno que sabe y el que emite el mensaje consolida su formación en los temas, de manera tal que los dos involucrados obtienen una ganancia directa (Ortiz, 2011).

### **Clase práctica.**

Está dirigida mayormente al desarrollo de habilidades del estudiante, esto se logra mediante tareas que asigna y elabora el docente que se relacionan con los objetivos del curso. En este método se pone en práctica parte de la teoría en donde se adquieren los conocimientos previamente. Las actividades que acá se desarrollan estarán directamente relacionadas con el programa de estudio y orientado hacia el acto profesional que el estudiante realizara una vez concluidos sus estudios. Se exige en este método la utilización de una guía previamente desarrollada y explicada por el docente, para así lograr los objetivos deseados (Infante & Miranda, 2017).

Estas clases son indudablemente necesarias como complementos a las explicaciones teóricas ya que desarrollan la capacidad de análisis y síntesis del estudiante. Sirven además como una motivación para los alumnos pues pueden evidenciar lo que la teoría sostiene. Usualmente, el docente puede también medir la capacidad de recepción del mensaje que

emitió en sus alumnos y detectar carencias. Como se ha mencionado, este método se puede y se debe combinar con otros (Fernández, Cuadrado & García, 2011).

Consta de tres fases la introducción, el desarrollo y las conclusiones. En la introducción el docente debe hacer un repaso breve de los aspectos de la teoría, asegurándose que los alumnos están claros de los objetivos y que son capaces de aplicar los conceptos, además de estar anuente a las dudas que puedan existir. Además, debe tener una rúbrica de evaluación para los estudiantes la cual debe estar clara y así crear una competencia de autoevaluación en ellos (Infante & Miranda, 2017).

La fase del desarrollo de la clase práctica se inicia con la explicación de la metodología que se va a utilizar para realizar las tareas interpuestas por el docente, indicar si la práctica es individualizada o en grupos, si existe un reconocimiento a los logros. Se toma necesario que el docente al preparar las prácticas aumente paulatinamente la complejidad de estas y así generar en el alumno un aumento de habilidades conforme elabora y resuelve las diferentes tareas. Esto desencadenaría una independencia en el estudiante (Infante & Miranda, 2017).

El docente debe lograr integrar diferentes conceptos inclusive de otras asignaturas si así lo cree necesario o si así lo establece la malla curricular. Para lograr los objetivos debe ser integral y no segmentada, además el docente en la mayoría de los casos debe ser de perfil científico y con preparación relacionada a la metodología, con un dominio de la materia, de la disciplina y toda la malla curricular, para así formar el perfil del futuro profesional (Infante & Miranda, 2017)

## **Conceptos Generales de Farmacocinética**

### **Farmacocinética**

Se puede definir la farmacocinética como la relación que existe entre la cantidad de fármaco administrada y su concentración plasmática, lo cual contempla otros factores asociados como la absorción, distribución y metabolismo. El conocer mejor los parámetros farmacológicos derivaría en una mejor elección del fármaco y sus posologías si se trata de un paciente al cual se debe medicar de forma individualizada (Aguilera, 2016).

En el transcurso de un estudio farmacocinético se extraen una serie de datos a raíz de un análisis de sangre, mayormente realizado en animales de laboratorio. Estos datos arrojados son importantes para determinar la eficiencia del fármaco administrado, así como la mejor vía de administración y hasta la dosis correcta de dicho fármaco, estos parámetros se extrapolan para ser aplicados en un tratamiento para pacientes (López, Moreno & Tabares, 2013).

### **Modelos farmacocinéticos**

El análisis del comportamiento de la concentración plasmática de los fármacos en función del tiempo una vez administrada una dosis a un individuo se suele realizar por medio del análisis compartimental, análisis no compartimental y modelos fisiológicos que permiten el tratamiento de los datos por ecuaciones matemáticas. Los modelos son representaciones de la realidad que se ajustan para permitir la descripción del organismo, pueden ser físicos o mediante ecuaciones (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

Los modelos pueden predecir el comportamiento de las concentraciones de fármaco en plasma en un individuo específico, esto en función de la dosis, fármaco, forma farmacéutica y vía de administración en la que se suministre dicho fármaco. Como se conoce los sistemas fisiológicos son variables entre uno y otros, lo que supone que las constantes y parámetros farmacocinéticos también sean variables, esto se corrige con el uso de los modelos farmacocinéticos, que, aunque no tienen la misma precisión, los datos que se obtienen son representativos (Haberer, 2016).

El método más habitual de representar la farmacocinética de un fármaco consiste en presentar al organismo como un sistema de compartimentos, aunque se reconoce que el organismo es un sistema que se conforma por muchos compartimentos y que hablar de uno

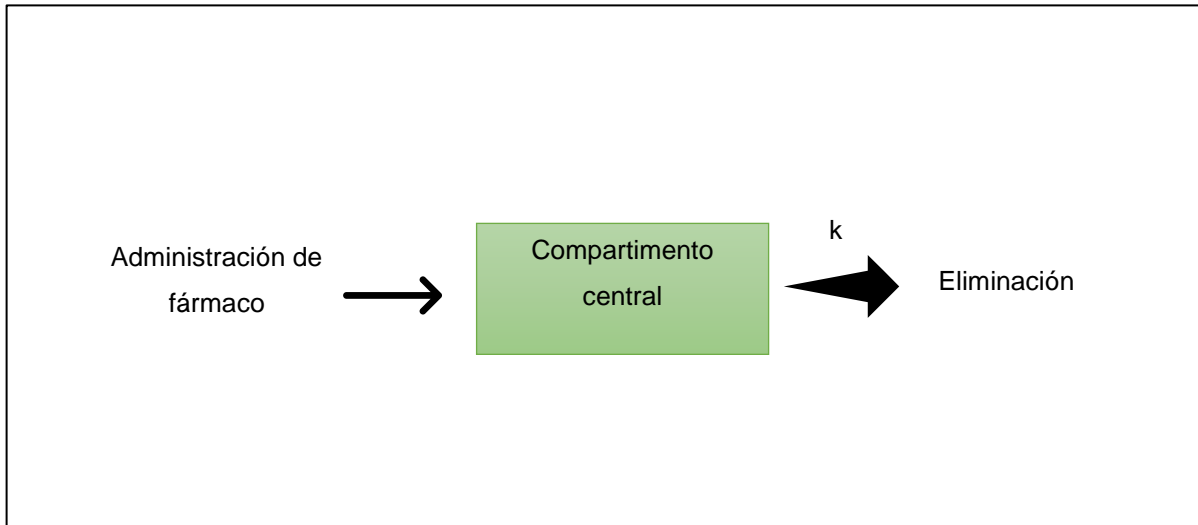
o pocos de estos no tiene una relación directa a la anatomía o fisiología del cuerpo humano. Lo anterior se utiliza pues el desarrollar la totalidad de los procesos y compartimentos del organismo supone una dificultad alta para visualizar y calcular los diferentes parámetros (Gibaldi & Perrier, 2006).

### **Modelo monocompartimental.**

El monocompartimental es el modelo farmacocinético más sencillo y contempla todo el organismo como una sola unidad homogénea. Este se muestra útil para el análisis farmacocinético de los datos de concentración en plasma y de excreción urinaria del grupo de fármacos que una vez introducidos a la circulación sistemática su distribución en plasma y órganos es rápida o inmediata (Gibaldi & Perrier, 2006).

Asimismo, la utilización del modelo farmacocinético monocompartimental no debe suponer que la misma concentración de fármaco que se encuentra en plasma es el que se encuentra en los tejidos en el mismo instante exactamente. Sin embargo, este modelo si supone que las variaciones de las concentraciones plasmáticas de fármaco son en la misma proporción que las que ocurre en órganos o tejidos (Gibaldi & Perrier, 2006).

Un criterio del uso de este tipo de modelo es porque la eliminación del fármaco desde un organismo ocurre según una cinética de orden uno, es decir que la velocidad de eliminación del fármaco es proporcional en cualquier momento a la cantidad de medicamento que se encuentra presente en el organismo en ese instante, lo que se ajusta a este tipo de modelos. Dicha eliminación se rige por la constante de eliminación que es característica de cada fármaco (Gibaldi & Perrier, 2006).

**Figura 1. Representación del Modelo Monocompartimental**

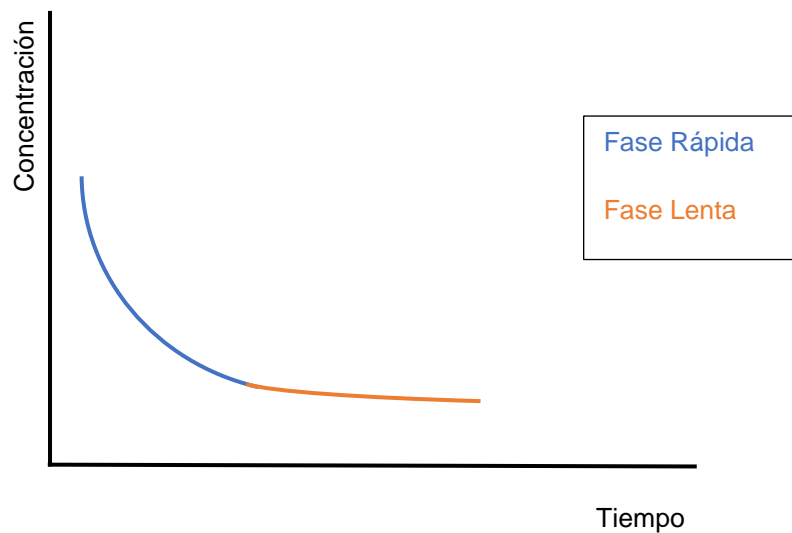
Fuente: Elaboración propia.

### **Modelo bicompartimental o multicompartimentales.**

Estos modelos farmacocinéticos contemplan escenarios más complejos que los monocompartimentales. En estos no solo se tiene la eliminación de fármaco, sino que se debe contemplar la distribución de este por los compartimentos, integrando en este proceso el equilibrio de las concentraciones en todos los compartimentos. Esto entonces deja como resultado que la tasa de eliminación del fármaco sea bifásica o trifásica en dependencia del número de compartimentos (Shargel & Yu, 2016).

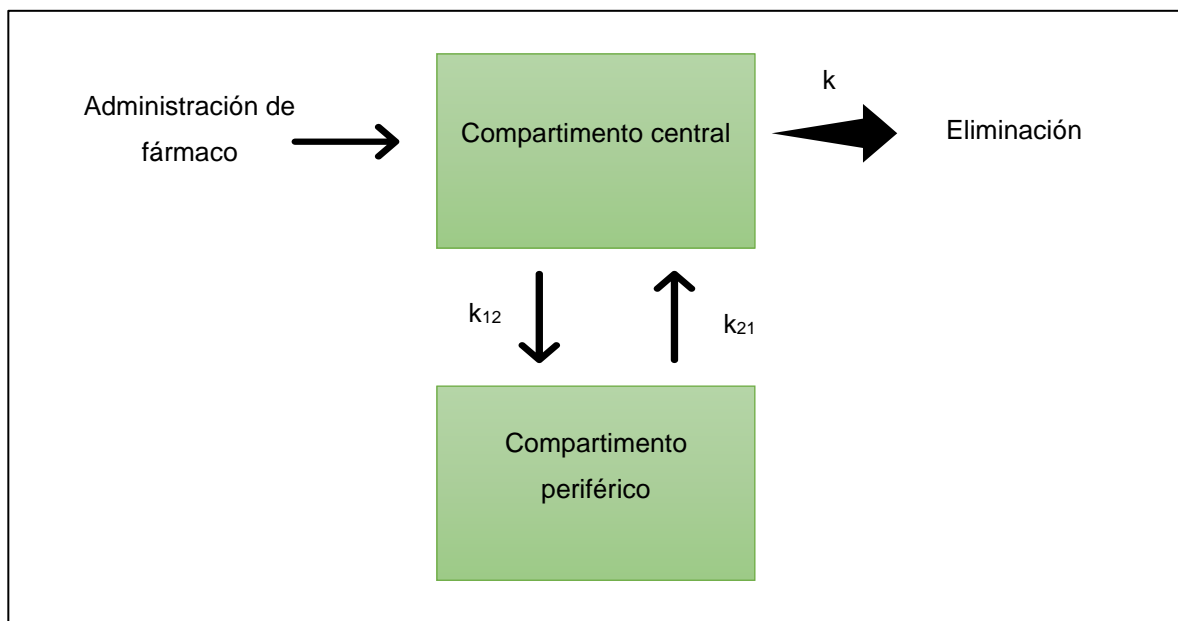
En una etapa inicial tras una administración intravenosa, como se muestra en la figura 3, la disminución de fármaco del plasma está relacionada no solo con la eliminación de este, sino también con la distribución en los otros tejidos. Después de que este proceso se completa, se ha logrado el equilibrio entre los compartimentos, las concentraciones de fármaco en plasma disminuyen más lentamente. Esta última etapa del proceso en los modelos bicompartimentales supone ser en donde el fármaco en mayor proporción está siendo eliminado (Shargel & Yu, 2016).

**Figura 2. Concentraciones Plasmáticas de Fármaco en un Modelo Bicompartimental Tras la Administración Intravenosa Rápida**



Fuente: (Shargel & Yu, 2016)

**Figura 3. Representación del Modelo Bicompartimental**



Fuente: Elaboración propia.

## **Vías de administración**

Las vías de administración pueden clasificarse en intravascular y extravasales, las intravenosas implica todos aquellos fármacos que se administran en los vasos sanguíneos. Las vías intravasculares contemplan las vías intraarterial, intravenosa e intracardiaca. Las vías extravasales incluyen a la vía oral, intramuscular, transdérmica, bucal, perlingual, nasal, pulmonar y cualquier otra vía que no utilice los vasos para tal fin. Otra manera de clasificación de las vías es enteral y parenterales, esta última se refiere a todas las vías de administración que suceden fuera del tracto digestivo (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

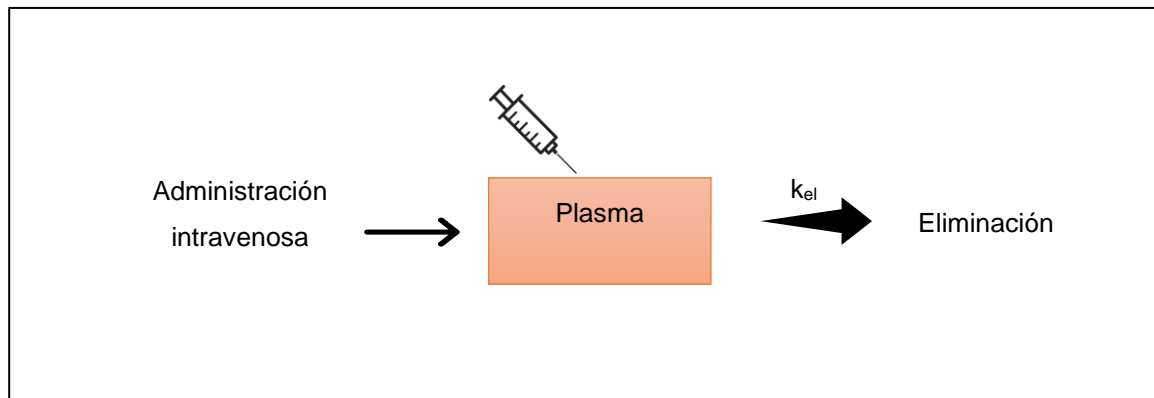
Las vías de administración se determinan por las características fisicoquímicas del fármaco o principio activo, de la forma farmacéutica y según sea la necesidad del usuario.

### **Intravenosa.**

Por esta vía se administra directamente el fármaco en la sangre por venopunción, derivando en una biodisponibilidad completa e inmediata de la dosis de este. Los niveles plasmáticos de fármaco son elevados con una dosis pequeña comparada con los administrados extravasalmente. Una de sus ventajas es el ajuste de la dosis mucho más precisa. Entre sus desventajas se encuentran que los efectos adversos y tóxicos también son inmediatos, si sucedieran. Es la vía de administración de elección en pacientes crónicos o con problemas gastrointestinales que impiden utilizar la vía oral (Rodríguez A. E., 2010).

La vía intravenosa puede utilizarse de forma inmediata, también llamada en bolo intravenoso o bolus, y en infusión a velocidad constante. Esto en cualquier vena superficial que sea adecuada para realizar la administración. En la práctica se utilizan mayormente las venas de la fosa antecubital para administrar inyecciones, esto debido a su gran calibre y son de fácil acceso para el profesional que está administrando (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

**Figura 4. Representación de la Administración Intravenosa**



Fuente: Elaboración propia.

***Administración intravenosa rápida.***

Este tipo de administración por lo general y en la mayoría de los casos, se aplica en un lapso estimado entre 1 y 5 minutos. Es mayormente utilizada en casos de emergencia con el fin de obtener efectos generales e inmediatos. Se puede utilizar en casos de crisis convulsiva, arritmias cardíacas o dolor asociado a infartos cardíacos, por mencionar algunos ejemplos. Se debe administrar con la lentitud necesaria y específica del fármaco, con el fin de evitar inconvenientes como precipitación de este o efectos farmacológicos intensos. El volumen por inyectar no debe superar los 10 mL (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

***Administración intravenosa por infusión a velocidad constante.***

Este tipo de administración puede realizarse de forma intermitente o de manera continua.

La administración de un fármaco de forma intermitente se realiza en una infusión de corta duración y que se repite en intervalos de tiempos. Suele utilizarse como alternativa ante la dosificación múltiple intravenosa rápida, ya que permite alargar el tiempo de administración y reducir los riesgos de toxicidad o efectos adversos, esto debido a que no se alcanzan concentraciones plasmáticas tan elevadas como la inicial del bolo (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

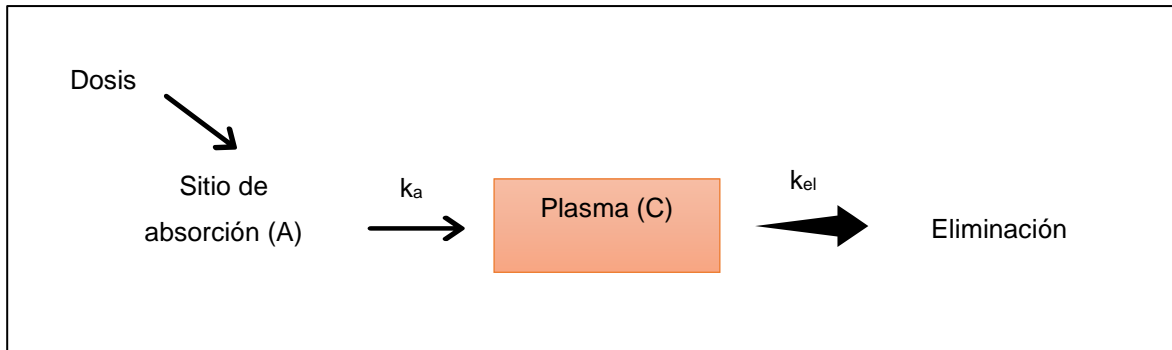
La administración de manera continua es una infusión que dura más tiempo y están destinadas en la mayoría de los casos a mantener una concentración plasmática de fármaco en estado estacionario. Esta forma de administración se indica especialmente en fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha y con una semivida de eliminación muy corta. La infusión también se utiliza en casos de emergencia, con una dosis de carga de ser necesario y permite un manejo y control más preciso de los niveles plasmáticos del fármaco (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

La limitante principal de la vía de administración intravenosa recae en que solo se pueden administrar fármacos de características acuosas y queda excluido el uso de fármacos oleosos, suspensiones y emulsiones. Las complicaciones más frecuentes relacionadas con esta vía son la flebitis, la infiltración y los hematomas. Otra complicación puede ser la embolia gaseosa la cual es particularmente peligrosa en niños (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

### **Extravasal.**

A diferencia de la administración intravenosa, la administración extravasal, implica un proceso de absorción de fármaco desde el sitio de la aplicación hasta el plasma. Tradicionalmente la absorción ocurre cuando el fármaco alcanza la circulación sistémica. Esta absorción va a ser dependiente de las características fisicoquímicas del fármaco, así como de las características del sitio de administración. El sitio de absorción presume una dificultad para la dosificación, ya que en este sitio pueden ocurrir procesos indeseables para una acción terapéutica esperada. (Shargel & Yu, 2016)

**Figura 5. Representación de la Administración Extravasal**



Fuente: Elaboración propia

### ***Oral.***

De entre todas, esta es la vía de administración más natural y fisiológica para la dosificación de fármacos en organismos. Por esta característica es la más utilizada en la actualidad e incluso se reformulan las formas farmacéuticas que solo admiten la vía parenteral para adaptarlas a la vía enteral. No se puede utilizar en casos como en pacientes en coma, aunque se puede utilizar las sondas nasogástricas si es requerido, o con un compromiso importante del tracto gastrointestinal (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

Las formas farmacéuticas destinadas para la administración de fármacos por esta vía se encuentran constantemente en actualizaciones; por ejemplo, cuando se pretende disminuir la cantidad de unidades dosificadoras se utilizan formas farmacéuticas de liberación controlada. Esto con la finalidad de la adherencia terapéutica por parte del usuario, que es el objetivo de toda terapia farmacológica (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

El tracto digestivo visto como un todo, se integra de seis partes bien definidas como lo son la boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Siendo la boca el sitio de conexión con el exterior y el comienzo del tracto si la administración es oral. Al acto de tragar se le conoce como deglución y es un principio voluntario, luego de tragar el contenido es impulsado hacia la faringe mediante contracciones de la lengua y luego el proceso de progreso es involuntario. Los fármacos administrados por esta vía son absorbidos

en estómago, intestino delgado o intestino grueso a donde llegan por medio del peristaltismo del tracto digestivo (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

### ***Intramuscular.***

Esta vía de administración es la parenteral extravascular de uso más reiterado, suele cursar con menos dolor pues los sitios donde se aplica cuentan con pocas terminaciones nerviosas sensitivas. Comparada con la vía de administración intravenosa esta vía de aplicación soporta más volumen de fármaco; además, las zonas de aplicación intramuscular proporcionan una irrigación sanguínea que permite la absorción rápida del fármaco (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

Habitualmente la inyección se aplica en la parte superior del brazo (músculo deltoides), también en la región glútea (glúteo máximo o glúteo medio) y en la cara externa del muslo (músculo vasto lateral). Como se ilustra en la figura 8 (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

La absorción del fármaco en solución acuosa es dependiente de la velocidad del flujo sanguíneo del sitio de administración. Por lo general, la absorción de una solución acuosa es más rápida en el deltoides y en el vasto lateral que en el glúteo mayor, esto se le atribuye a la distribución de tejido graso subcutáneo. Para tener una absorción lenta y constante en el sitio de administración se utilizan soluciones oleosas y se aplica en el glúteo mayor (Buxton, 2019).

### ***Subcutánea.***

La administración subcutánea o también llamada hipodérmica consiste en depositar el fármaco en el tejido conectivo laxo y tejido adiposo que se encuentra debajo de la piel. Es una vía de fácil acceso y poco problemática, por lo que en algunos casos se puede realizar una autoadministración. Las zonas de administración más utilizadas son las extremidades superiores e inferiores y en el abdomen como se muestra en la figura 9. Se recomienda rotar la zona de inyección para evitar el daño del tejido (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

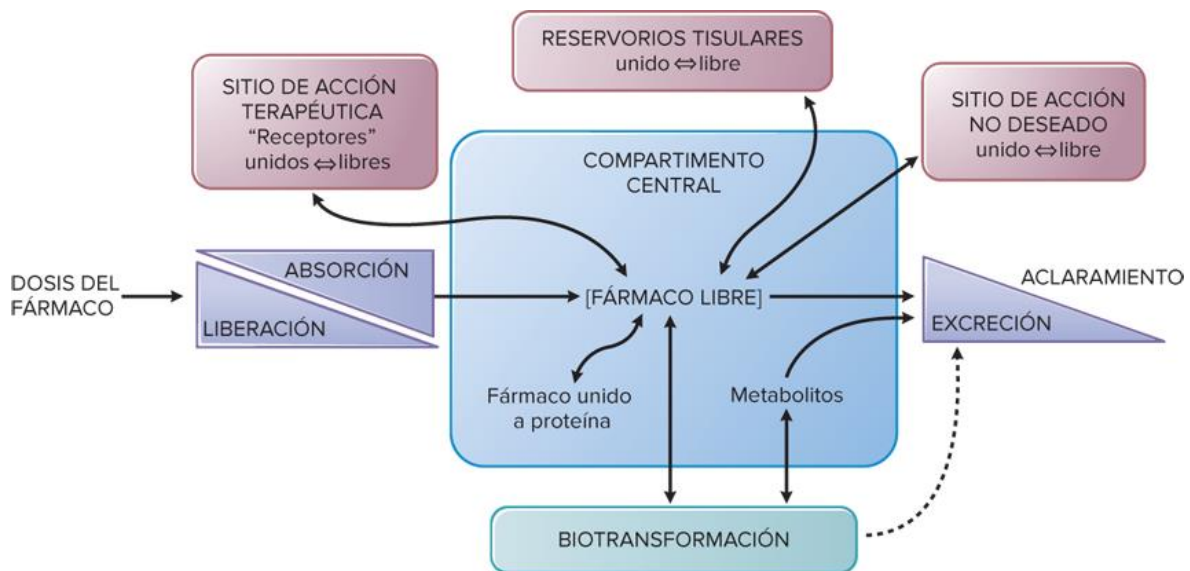
La administración subcutánea se realiza por medio de inyecciones y solo se pueden utilizar fármacos que no irriten la zona de aplicación o los tejidos circundantes. La absorción desde esta zona suele ser de forma lenta y constante, lo que proporciona un efecto sostenido.

Además, la absorción se puede definir con los tamaños de partícula del fármaco a utilizar, como por ejemplo en las insulinas o complejos dietéticos. Esta vía además de administración de fármacos líquidos permite el depósito de dispositivos para la liberación de fármaco en días, meses e inclusive años (Buxton, 2019).

## Sistema ADME

Para que una molécula extraña, como lo es un fármaco, alcance su blanco y produzca su efecto terapéutico, debe cruzar una serie de barreras fisiológicas, las cuales condicionan su objetivo. Después de la administración de un fármaco este debe ser absorbido y posterior a esto distribuido, además debe sufrir los procesos de metabolismo y el de eliminación. Si estos procesos son de conocimiento del fabricante o investigador de un fármaco aumentarían las posibilidades del éxito terapéutico y así mismo la reducción de efectos adversos (Buxton, 2019).

**Figura 6. Interacción de los Mecanismos Involucrados en la Farmacocinética de un Fármaco**



Fuente: (Buxton, 2019)

### **Absorción.**

En el estudio farmacocinético y biofarmacéutico se considera que la fase de absorción del fármaco engloba el proceso de liberación del principio activo desde su forma farmacéutica. Una vez liberadas las moléculas pueden difundir hacia las membranas biológicas, en donde ocurre el proceso de absorción específicamente. El mecanismo de la absorción va a ser dependiente del sitio en donde se ha administrado el fármaco. Si la administración se realiza intravasal, este proceso no ocurre (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

La biodisponibilidad se refiere a la magnitud de una dosis de fármaco que alcanza la circulación sistémica o el sitio de acción. La absorción neta va a estar directamente relacionada por las condiciones del sitio de administración, las características fisicoquímicas del fármaco, si el fármaco sufre de metabolizos de primer paso y por el transporte a través de las membranas celulares (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

### ***Paso a través de membranas.***

Los procesos farmacocinéticos de cualquier fármaco implican el paso de estos a través de diferentes membranas celulares, por esto es de suma importancia conocer los diferentes mecanismos y factores que influyen en este proceso. Algunos de los factores son el tamaño y estructura espacial, el grado de ionización y la solubilidad relativa en lípidos de las moléculas involucradas (Eiraldi, Alvariza & Bentancur, 2010).

### ***Membrana plasmáticas permeable.***

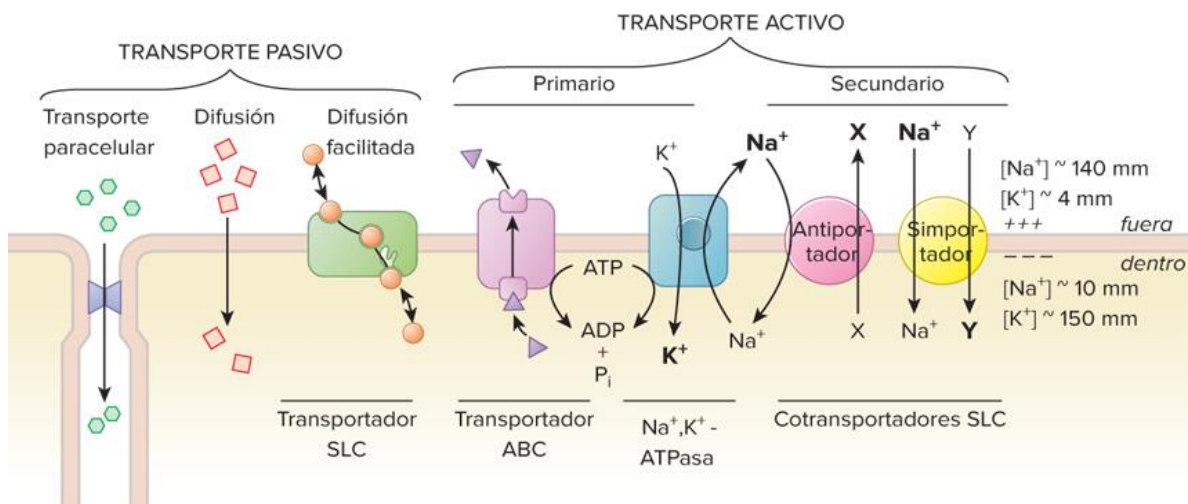
Según Buxton (2019) la membrana plasmática consta de una bicapa lipídica anfipática con cadenas de carbohidratos orientadas hacia el interior del centro de la bicapa, esto para formar una fase hidrofóbica continua, y las cabezas hidrofílicas con orientación hacia el extremo exterior. Este esquema estructural le concede a la membrana las particularidades de flexibilidad, organización, alta resistencia eléctrica e impermeabilidad.

Esta membrana cuenta en su extremo externo con diferentes estructuras funcionales como receptores, canales iónicos o transportadores que tienen la función de transductores de las vías de señalización química o eléctricas que funcionan como blancos específicos para acciones farmacológicas (Buxton, 2019).

### *Rutas de penetración y transporte.*

Existen diferentes mecanismos de transporte de moléculas a través de las membranas lipídicas. En cuanto a fármacos los mecanismos de transporte que toman una importancia relevante se conocen como difusión pasiva, transporte activo y difusión facilitada, siendo la difusión pasiva la que sucede en mayor proporción. En la figura 13 se contemplan los diferentes mecanismos (Buxton, 2019).

**Figura 7. Mecanismos de Transporte de Fármacos**



Fuente: (Buxton, 2019)

### *Difusión pasiva a través de membrana lipídica.*

Este tipo de transporte es uno de los que más ocurren una vez que el fármaco se encuentre disuelto en los fluidos biológicos, sucede a través de la membrana plasmática y a favor de gradiente de concentración. Las moléculas que tienen problemas para absorberse por este mecanismo son las ionizadas y polares, mientras que las moléculas con

características lipofílicas pueden atravesar la barrera sumamente rápido por este mecanismo (Eiraldi, Alvariza & Bentancur, 2010).

Una vez atravesada la membrana lipídica, el fármaco se disuelve en los fluidos intersticiales que se encuentran en el interior, luego sigue avanzando a favor de gradiente de concentración hasta llegar a los endotelios de los capilares sanguíneos y por ende alcanza el plasma. Por esta razón este proceso tiene características de primer orden, pues la velocidad de absorción dependerá de la concentración de fármaco en el sitio de absorción (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

*Difusión pasiva por medio de poros o canales.*

Por otra parte, la permeabilidad de las membranas al agua, urea y otros compuestos de peso molecular bajos solubles en agua dependen del transporte por medio de canales o poros, los cuales atraviesan la membrana y comunican los dos extremos de esta. Usualmente este transporte ocurre cuando se genera una pequeña presión hidrostática que genera el paso del agua por estos canales arrastrando consigo las moléculas. Es un proceso que no necesita energía y sucede a favor de gradiente de concentración (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

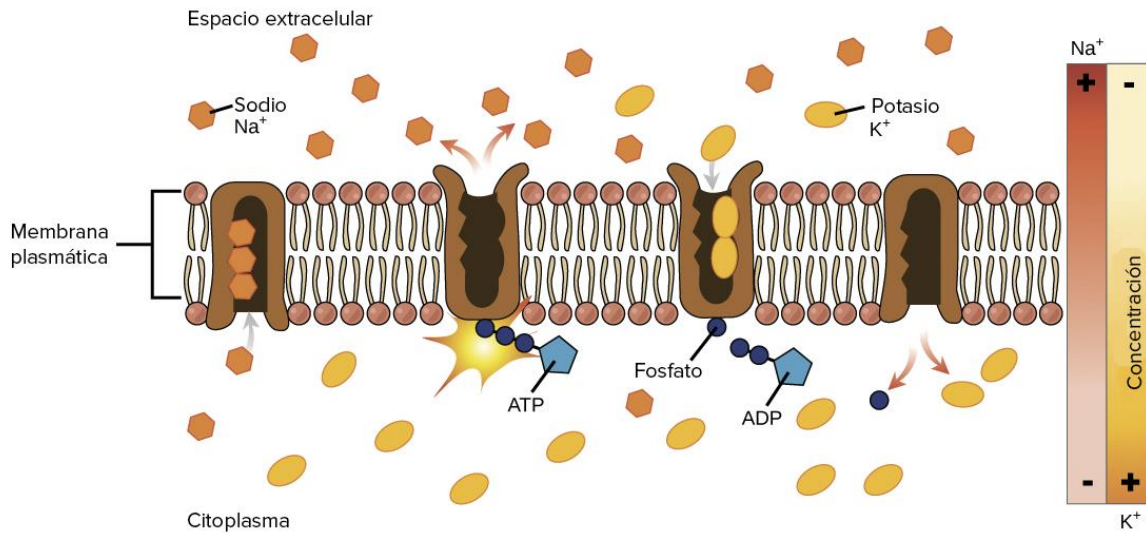
*Transporte mediado activo.*

Este tipo de transporte se subdivide en transporte activo primario y transporte activo secundario, en estos la molécula puede atravesar la membrana a favor o en contra de gradiente de concentración (Jaramillo, Patiño & Giraldo, SF).

*Transporte activo primario.*

Se caracteriza por transportar iones o solutos polares en contra de gradientes electroquímicas, requieren de gasto energético para realizar su acción, esta energía la obtiene de la hidrólisis de ATP en la mayoría de los casos y la proteína involucrada se le llama bomba. Existen diferentes bombas transportadoras como lo son las de clase P en donde se incluyen las bombas  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $H^+-K^+$  y  $Na^+-K^+$ , las bombas de clase V en donde se engloban las bombas  $H^+$  presente en las organelas citoplasmáticas, vacuolas y las células tubulares renales (Jaramillo, Patiño & Giraldo, SF)

**Figura 8. Transporte de Membrana de la Bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$**

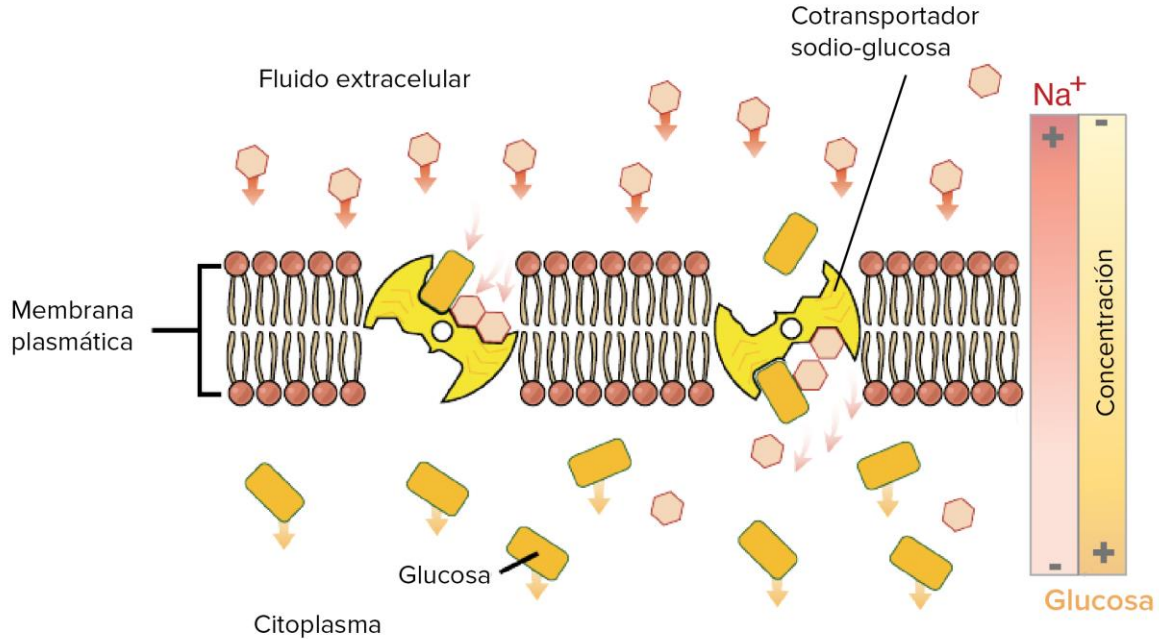


Fuente: OpenStax Biología

*Transporte activo secundario.*

En estos transportadores las moléculas son transportadas en su mayoría en contra de gradiente y no necesariamente se requiere el uso de ATP como fuente de energía, sino que se acopla al transporte de otra molécula que viene en dirección energética favorable. Se caracteriza por el transporte de dos solutos simultáneamente, uno a favor y otro en contra de gradiente, si necesita energía la cual la toma del soluto transportado a favor de gradiente, las proteínas encargadas de este transporte se les conoce como transportadores (Jaramillo, Patiño & Giraldo, SF).

**Figura 9. Transporte Activo Secundario**



Fuente: OpenStax Biología

*Transporte mediado por difusión facilitada.*

Las membranas celulares dentro de su estructura cuentan con canales o túneles proteicos. Esto son poros de membrana que facilitan que las moléculas la atraviesen, son específicos ya que solo se transportan las sustancias que cuentan con afinidad a estos, como por ejemplo los canales de  $\text{Na}^+$  que solo transportan sodio. Esto se debe a que los canales cuentan con una estructura molecular que impide el paso de moléculas de carga y configuración incorrecta (Thibodeau, 2013).

**Distribución.**

Según Palomares y Obrador (2013) el proceso fisiológico de distribución de un fármaco se encuentra estrechamente en dependencia del tamaño del órgano, su circulación sanguínea, solubilidad y fijación a macromoléculas sanguíneas o a un compartimento tisular. Dentro de sus variables se puede encontrar la unión de proteína plasmática, distribución en

múltiples compartimentos, distribución en un compartimento único y el volumen de distribución.

#### ***Unión a proteína plasmática.***

La mayoría de los fármacos tienen unión a las proteínas plasmáticas, la principal es la albúmina para fármacos ácidos y la  $\alpha_1$  glucoproteína ácida para fármacos básicos. Cuando se implica otras proteínas suele ser en menor proporción y su unión es reversible. Cuando ocurre la unión a proteína entonces la proporción farmacológicamente activa será la fracción libre del fármaco. Lo que determina la fracción de fármaco que se une a las proteínas se relaciona con la afinidad, cantidad de sitios de unión, constante de disociación, concentración (Palomares & Obrador, 2013).

La unión a proteína puede verse afectada por estados patológicos como con el síndrome nefrótico que causa una hipoalbuminemia. Esta unión no es selectiva de un fármaco, por lo que puede ocurrir una competencia del sitio de unión por todos los fármacos con características fisicoquímicas similares. Además, esta unión a proteína se encuentra en función con la fracción libre, puesto que los procesos de eliminación del fármaco disminuyen la fracción de fármaco libre, por lo que se disocia el complejo fármaco-proteína (Palomares & Obrador, 2013).

#### ***Distribución en múltiples compartimentos y en compartimento único.***

Seguido de la absorción, se presenta una fase temprana de distribución, esto si ocurre en órganos poco vascularizados, seguido de una fase de eliminación más lenta. Existen fármacos que tienen un comportamiento de más compartimentos. Si la vascularización del órgano es muy elevada, tras una administración de fármaco este se distribuye inmediatamente y su comportamiento sería de un solo compartimento (Portolés, López & López, 2011).

#### ***Volumen de distribución aparente.***

El volumen de distribución aparente se define como una medida del espacio aparente que está disponible en el cuerpo para contener el fármaco, en función de la cantidad administrada contra lo que se encuentra en la circulación sistémica; es decir, este relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo contra la concentración del mismo fármaco en la sangre o en el plasma. Este volumen no se refiere precisamente a un volumen fisiológico

identificable, sino al volumen de líquido que sería requerido para contener todo el fármaco en el cuerpo a la misma concentración medida en la sangre o el plasma (Buxton, 2019).

Dicho volumen puede diferir de acuerdo con la edad, el sexo, la composición corporal y la presencia de alguna patología, esto se puede ejemplificar en el caso de los bebés menores de un año que el agua corporal total de estos es de 75-80% del peso corporal, mientras que para los hombres adultos y las mujeres es de 60% y 55%, respectivamente. Además, el volumen de distribución puede cambiar en dependencia del fármaco que se administra, por su característica de unión a proteína, en cuanto mayor sea la unión el volumen de distribución también será mayor (Buxton, 2019).

### **Metabolismo.**

La mayoría de los fármacos son compuestos lipófilos que son filtrados por el glomérulo y reabsorbidos a la circulación sistémica durante su paso por los túbulos renales, esto con el objetivo de que los fármacos o bien los xenobióticos se eliminen del organismo y de esta manera terminen sus actividades biológicas y farmacológicas. Este paso es esencial ya que convierte a los fármacos y xenobióticos en metabolitos más hidrófilos que se pueden eliminar con mayor facilidad del cuerpo. Esta biotransformación puede generar metabolitos inactivos o metabolitos con propiedades tóxicas (Hilal & Brunton, 2015).

El metabolismo de los fármacos ocurre principalmente en el hígado por medio de un sistema enzimático que este posee, sin embargo, existen otros órganos con capacidad metabólica como el tracto digestivo, riñones que se encarga del metabolismo de compuestos hidrosolubles mediante filtración renal y pulmones encargados del metabolismo de compuestos volátiles por medio de intercambio gaseoso (Hernández, Magdaleno & Hernández, 2014).

### ***Metabolismo de primer paso.***

El metabolismo de primer paso afecta a los fármacos que son administrados por vía oral, por lo tanto, no afecta a los administrados vía intravenosa o intramuscular. Este proceso consiste en que una vez el medicamento es deglutido, sólo en caso de que sea sólido, se disuelve y se dispersa en el fluido gástrico, hasta llegar al lumen intestinal donde se absorbe e ingresa al enterocito, en este puede estar expuesto a la acción de enzimas de esta célula, que genera un proceso de biotransformación. Este proceso también puede llevarse en el

hepatocito antes de que el fármaco alcance la circulación sistémica. (Eiraldi, Alvariza & Bentancur, 2010)

### ***Metabolismo que activa la acción de un fármaco.***

Existen fármacos que se administran como profármacos inactivos que deben ser metabolizados para alcanzar su estado activo. Los profármacos biológicamente inactivos se convierten en metabolitos biológicamente activos frecuentemente por reacciones de hidrólisis de un enlace éster o amida; sin embargo, esta acción estará condicionada por las variaciones genéticas o genotipos de los individuos ante las reacciones de metabolización. (Buxton, 2019)

### ***Tipos de reacciones metabólicas.***

Una vez en el hígado las sustancias sufren transformaciones por medio de reacciones metabólicas que a lo largo de la historia se han categorizado como:

#### ***Fase I.***

Esta fase consiste en reacciones de oxidación-reducción o bien reacciones hidrolíticas que conducen a la introducción de grupos funcionales como hidroxilos (-OH), ácidos carboxílicos (-COOH), oxígenos (O), aminas (NH<sub>2</sub>) y sulfhídricos (-SH). Las reacciones que ocurren en esta fase por lo general inactivan al fármaco, sin embargo, cuando ocurre la hidrólisis de un éster o amida genera una bioactivación del fármaco. Por otra parte, en esta fase también puede participar la superfamilia de citocromo P450 que son encargadas de las reacciones de oxidación de sustancias exógenas como endógenas (González, Coughtrie & Tukey, 2014).

#### ***Fase II.***

En esta etapa las enzimas catalizan la conjugación del sustrato, es decir del producto generado en la fase I, con una segunda molécula, produciendo un metabolito con solubilidad mejorada en agua lo que facilita la eliminación del fármaco del tejido a través de transportadores de salida. Por lo tanto, la fase II facilita la eliminación e inactivación de los metabolitos electrófilos tóxicos que se produjeron en la oxidación. En esta fase participan dos tipos de reacciones, la glucoronización y sulfatación (González, Coughtrie & Tukey, 2014).

Las tasas catalíticas de las reacciones de fase II son más rápidas que las de los citocromos o fase I, debido a esto se puede asegurar que es más eficiente la eliminación y desintoxicación de drogas ya que la conjugación es más rápida y el proceso conduce a un aumento de la hidrofilia del fármaco facilitando su eliminación mientras que en la fase I estará en dependencia a la reacción de oxidación inicial que suceda (González, Coughtrie & Tukey, 2014).

#### ***Sitios de metabolismo de fármacos.***

Las enzimas metabolizadoras están presentes en la mayoría de los tejidos del cuerpo, con el mayor nivel de expresión en el tracto gastrointestinal (hígado, intestino delgado y grueso). El intestino delgado juega un papel importante en el metabolismo de fármacos ya que los medicamentos que son administrados por vía oral están expuestos a la flora gastrointestinal que puede en parte metabolizar algunas drogas (González, Coughtrie & Tukey, 2014)

Además, cuando estos son absorbidos se exponen a las enzimas presentes en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, una vez absorbidas ingresan a la circulación portal donde son transformadas por el hígado (existen fármacos que no sufren esta transformación). Aunado a esto las enzimas metabolizadoras de la fase I y algunas de la fase II se encuentran en el retículo endoplasmático de la célula (González, Coughtrie & Tukey, 2014)

#### ***Índice de biotransformación.***

El índice de biotransformación puede variar entre individuos debido a diferencias genéticas o debidas al fármaco, diferencias metabólicas ocasionadas por el sexo, enfermedad o edad que son determinantes importantes a la hora de establecer un régimen de dosificación. Esto se puede ejemplificar en el caso del tabaquismo que incrementa las reacciones enzimáticas de hígado, aumentando el metabolismo de algunos fármacos (Rodríguez & Obrador, 2013)

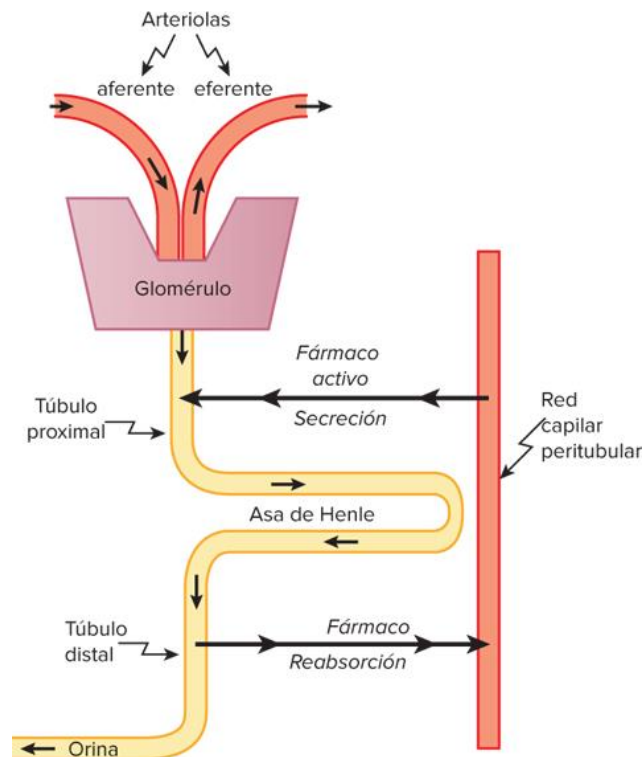
#### **Eliminación.**

Los fármacos pueden ser eliminados del cuerpo sin cambios o como metabolitos, para ser eliminadas deben ser compuestos polares, el riñón es el órgano más importante en la excreción de los medicamentos, el cual se puede llevar por medio de tres procesos distintos:

la filtración glomerular, secreción tubular activa y la reabsorción tubular pasiva, la cantidad de fármaco que ingresa a la luz tubular por medio de la filtración dependerá de la tasa de filtración glomerular y del grado de unión del fármaco al plasma, ya que sólo se filtra el fármaco no unido (Buxton, 2019).

Existen otras vías de eliminación diferentes a la renal, entre ellas se puede mencionar la vía de excreción biliar y fecal en la cual el fármaco o metabolito se secreta a la bilis, luego se libera al tracto gastrointestinal, este puede ser reabsorbido donde entraría en un ciclo de reciclado enterohepático que sucede con algunos metabolitos conjugados de la fase II, o bien, no se absorben y se excretan por las heces. También, puede ocurrir el proceso de excreción de fármacos por el sudor, saliva, lágrimas y leche materna (Buxton, 2019).

**Figura 10. Mecanismos de Excreción de Fármacos**



Fuente: (Buxton, 2019)

***Eliminación de orden uno.***

Ocurre cuando el índice de eliminación es proporcional a la concentración, es decir, cuanto mayor es la concentración mayor será la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo. Los fármacos que presentan eliminación de orden uno presenta una vida media de eliminación constante sin importar la cantidad del fármaco en el cuerpo. Además, la velocidad con la que se eliminan estos fármacos también es proporcional a la cantidad o concentración de este en sangre (Rodríguez & Obrador, 2013).

### **Análisis de los parámetros farmacocinéticos**

Como ya se explicó en esta investigación, el estudio de la farmacocinética se puede realizar en base a compartimentos. Todos el tratamiento de datos que se evidenciara a continuación se realizara con base a un modelo monocompartimental.

#### **Administración intravenosa rápida.**

Después de una administración en bolus intravenoso, se pueden determinar varios parámetros farmacocinéticos con el estudio compartimental. Luego de la distribución del fármaco por los tejidos u órganos diana e inclusive el plasma, sucede la eliminación de este, esto ocurre con una cinética de primer orden aparente, por lo que la velocidad de la pérdida de fármaco está dada por la ecuación 1 (Gibaldi & Perrier, 2006).

#### **Ecuación 1. Velocidad de Eliminación**

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

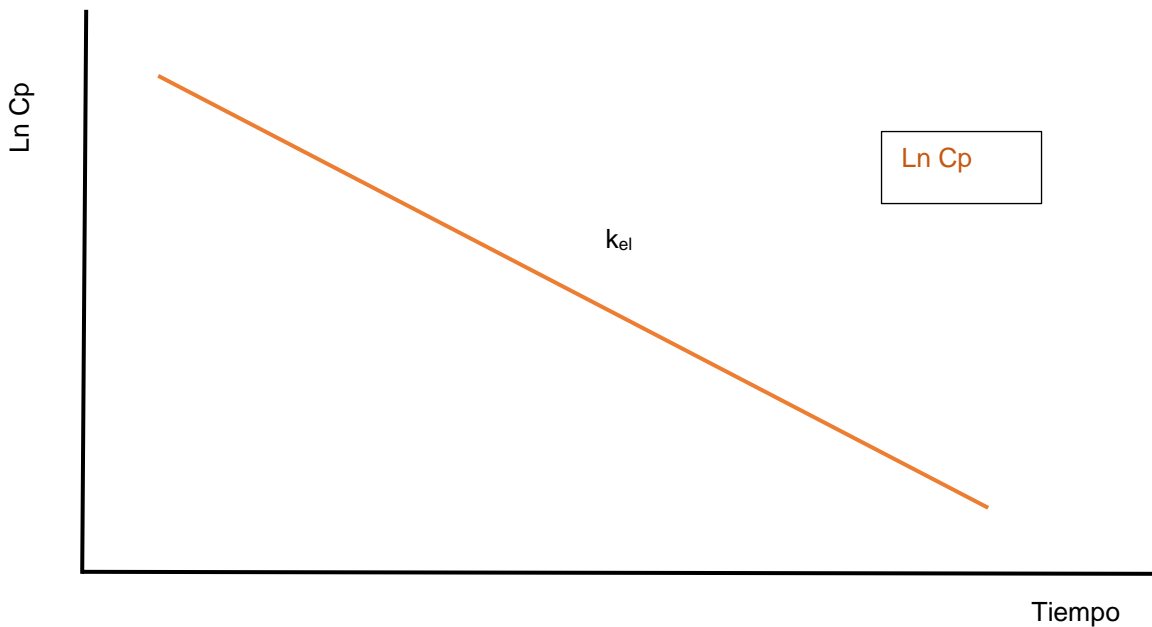
En donde C representa la concentración de fármaco en el organismo en función del tiempo (t) iniciando al momento de la administración. La k representa la constante de la velocidad de eliminación que como se mencionó es de primer orden y dependiente del fármaco. Se debe realizar la salvedad que en la ecuación 1 el signo negativo representa la pérdida de fármaco por parte del organismo (Gibaldi & Perrier, 2006).

Cuando se realiza un estudio farmacocinético se obtiene un tabulado de datos plasmáticos del fármaco por medio del muestreo al usuario. Realizando la transformada de Laplace a la ecuación 1, se logra linealizarla con el logaritmo natural de las concentraciones frente al tiempo. El resultado se muestra en la ecuación 2, en donde la pendiente de esta representa la constante de velocidad de eliminación del fármaco la cual se expresa en tiempo recíproco ( $h^{-1}$ ,  $min^{-1}$ ) y el intercepto representa el logaritmo natural de la concentración inicial tras la administración intravenosa (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

**Ecuación 2. Logaritmo natural de la concentración de fármaco en función del tiempo**

$$\ln C_p = \ln C_0 - k_{el} * t$$

**Figura 11. Determinación de la Constante de Eliminación del Fármaco Tras una Administración Intravenosa Rápida**



Fuente: Elaboración propia basada en (Doménech, Martínez, & Péraire, 2013).

Un parámetro importante de los fármacos es la semivida de eliminación o semivida biológica, la cual se refiere al tiempo necesario para que la mitad de la concentración de fármaco en plasma sea eliminada. Conociendo la constante de velocidad de eliminación, se logra el cálculo de este parámetro mediante la ecuación 3. Este se expresa en unidades del tiempo en el que se realizó el muestreo plasmático (Gibaldi & Perrier, 2006).

**Ecuación 3. Tiempo de Vida Media**

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

Por otra parte, el volumen de distribución aparente de un fármaco es el volumen en el que teóricamente se debe distribuir este, su determinación se muestra en la ecuación 4. Este parámetro se expresa en unidades de volumen (L, mL). Este volumen de distribución puede ser mucho más elevado con respecto a un volumen físico en el cuerpo humano pues es un volumen aparente que se necesita para contener la cantidad del fármaco de manera homogénea. Los fármacos que tienen un volumen de distribución muy elevado cuentan con una distribución extravascular alta también (Katzung, 2018).

**Ecuación 4. Determinación del Volumen de Distribución Aparente**

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

El aclaramiento de los fármacos sucede de la misma forma en la que fisiológicamente se elimina cualquier desecho del organismo. El aclaramiento es el factor que indica la tasa de eliminación con relación a la concentración del fármaco en plasma. Este aclaramiento puede suceder en diferentes órganos del cuerpo como riñón, pulmón, hígado entre otros. La tasa en que se dé el aclaramiento en un órgano en específico va a depender de la afinidad de la molécula con esa vía en específico. Para su determinación se puede implementar la ecuación 5 (Katzung, 2018).

### **Ecuación 5. Aclaramiento Plasmático Tras la Administración Intravenosa Rápida**

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

#### **Administración extravasal en dosis única.**

Buscar una explicación para el proceso de incorporación de fármaco administrado por vía extravasal, así como adecuarlo a los modelos compartimentales ha sido sumamente complejo. Los procesos de transferencia de fármaco al organismo y su eliminación se pueden explicar si se asume que ambos son procesos de primer orden. Al igual que la administración intravenosa para poder determinar los parámetros farmacocinéticos se necesita de un tabulado de concentraciones plasmáticas que se obtienen del muestreo del usuario (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

La cinética de absorción de un fármaco cuantifica la entrada de este a la circulación sistémica. Además, estudia la concentración de fármaco que es absorbido en función del tiempo, analógicamente a la administración intravenosa rápida se puede calcular la velocidad de ingreso del fármaco mediante la ecuación 6, la cual tiene un comportamiento de primer orden (Lorenzo y otros, 2009).

### **Ecuación 6. Velocidad de la Absorción de Fármaco**

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

En este proceso se consideran dos compartimentos cinéticos, uno interno y otro externo. El interno se refiere al sitio donde accede el fármaco y el externo es el sitio de absorción. El paso de fármaco desde el compartimento externo al interno es un proceso de orden uno, regido por la constante de absorción ( $k_a$ ) que depende de la concentración del

fármaco en el compartimento externo. La velocidad de absorción debe ser superior a la de eliminación del fármaco, de igual manera sucede con las constantes que rigen cada uno de los procesos, aunque esto no sucede si la forma farmacéutica es de liberación prolongada (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

Si se toma en cuenta la ecuación 6 y se transforma mediante Laplace, se obtiene la ecuación 7. En esta la pendiente representa la constante de absorción ( $k_a$ ) y el intercepto representa el logaritmo natural de  $A^0$  ( $\ln(A^0)$ ), cuyo significado es más gráfico que farmacocinético. Con la información obtenida de la ecuación 7 y considerando el proceso de absorción de primer orden, se puede determinar el valor del tiempo de vida media de absorción, por medio de la ecuación 8 (Lorenzo y otros, 2009).

#### **Ecuación 7. Linealización del Proceso de Absorción de Fármacos**

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

#### **Ecuación 8. Tiempo de Vida Media de Absorción de Fármacos**

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

Como lo explica Shargel & Yu (2016) la constante de eliminación de un fármaco no depende de la vía de administración, sino es una característica intrínseca de la molécula como tal, esto si no se presentan patologías en el usuario que puedan alterar este mecanismo, como por ejemplo una insuficiencia renal. Entonces basado en esto se puede determinar la constante de eliminación si se considera que la fase final del proceso de la administración

extravasal es mayormente de eliminación del fármaco, pues la absorción se supone depreciable. El cálculo se realiza mediante la ecuación 9.

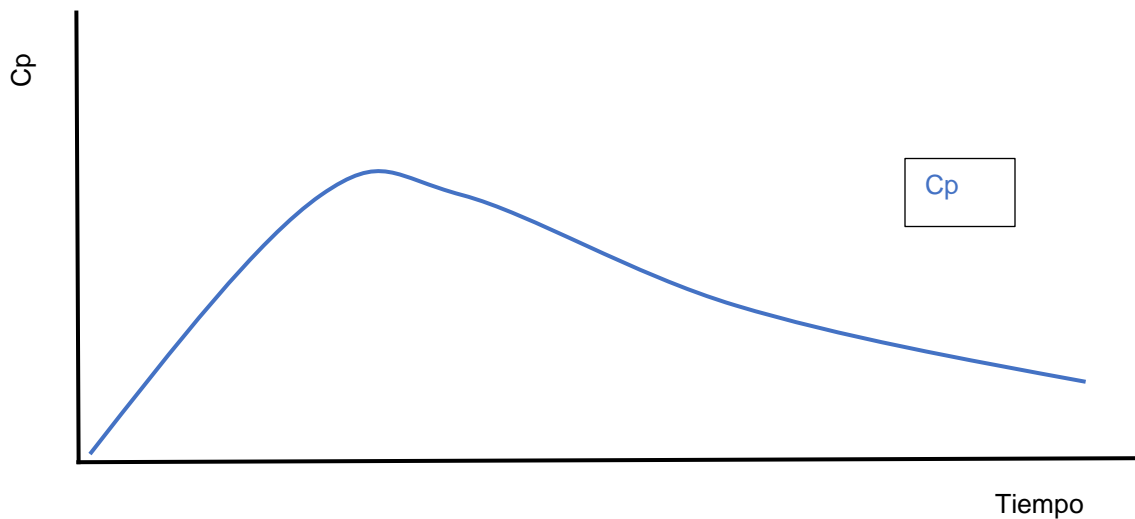
**Ecuación 9. Linealización de la Fase Final del Proceso Tras la Administración Extravasal de Fármacos**

$$\ln C_p = \ln C^0 - k_{el} * t$$

Al graficar el logaritmo natural de las concentraciones de la fase final en función del tiempo, se obtiene que la pendiente determina la constante de eliminación y el intercepto el logaritmo natural de  $C^0$  lo cual farmacocinéticamente carece de un significado como tal (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

En cuanto a la morfología de la curva de niveles plasmáticos que se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.2**, se debe destacar que en el instante que el fármaco es absorbido se elimina. Pero la velocidad de absorción es más rápida por lo que al inicio se muestra una fase ascendente. Entonces sabiendo que los procesos son de primer orden se torna lógico pensar que al inicio del proceso en donde existe mayor concentración de fármaco es en el sitio de absorción y por esto la velocidad de ingreso es más alta que la eliminación (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

**Figura 12. Morfología de la Curva de Niveles Plasmáticos Tras una Administración Extravasas**



Fuente: elaboración propia basado en (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

Entonces para determinar los parámetros farmacocinéticos que caracterizan este proceso, se debe conocer las concentraciones en el sitio de absorción y poder utilizar la ecuación 7, ya que esta representa la pérdida de fármaco desde el sitio de absorción. El muestreo de fármaco éticamente solo se debe realizar en fluidos plasmáticos, muestreo de excreción o alguna vía de muestreo que se encuentre regulada (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

Muestrear el sitio de absorción solo es posible en animales, por lo que muestrear en el sitio de administración en un usuario supone un obstáculo para el tratamiento de los datos. Por esto para determinar la constante de absorción se utilizan métodos indirectos como el de retroproyección o el de residuales y el de absorción acumulativa de Wagner y Nelson (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

***Método de retroproyección o residuales.***

Según Doménech, Martínez & Peraire, (2013) se requiere la obtención de la representación gráfica de los niveles plasmáticos en papel semilogarítmico para tomarlo

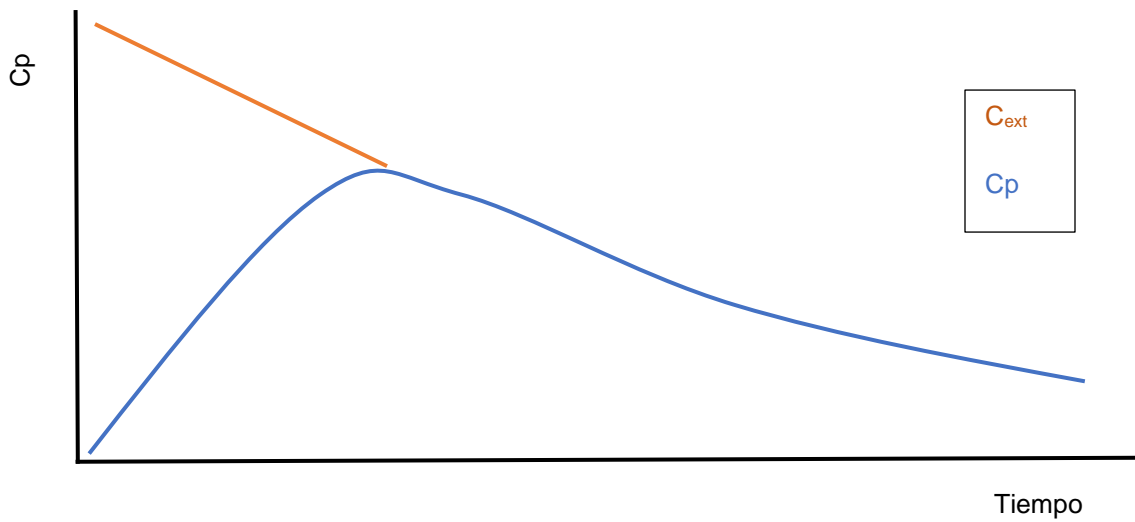
como base para todos los cálculos correspondientes y después se debe realizar el siguiente tratamiento de los datos:

1. Se extrapolan los datos de la fase mono exponencial final, como se explica anteriormente es la fase que se supone que solo se sucede el proceso de eliminación. Utilizando la ecuación 9 y en los tiempos se utilizan los correspondientes al tramo de muestreo utilizado o tiempos experimentales. Ver figura 19 en donde las concentraciones en color naranja representan estas extrapolaciones.
2. Para cada uno de los tiempos experimentales se debe determinar la concentración residual (A). Esto se logra al determinar la diferencia entre las concentraciones extrapoladas y las concentraciones experimentales como se muestra en la ecuación 10.

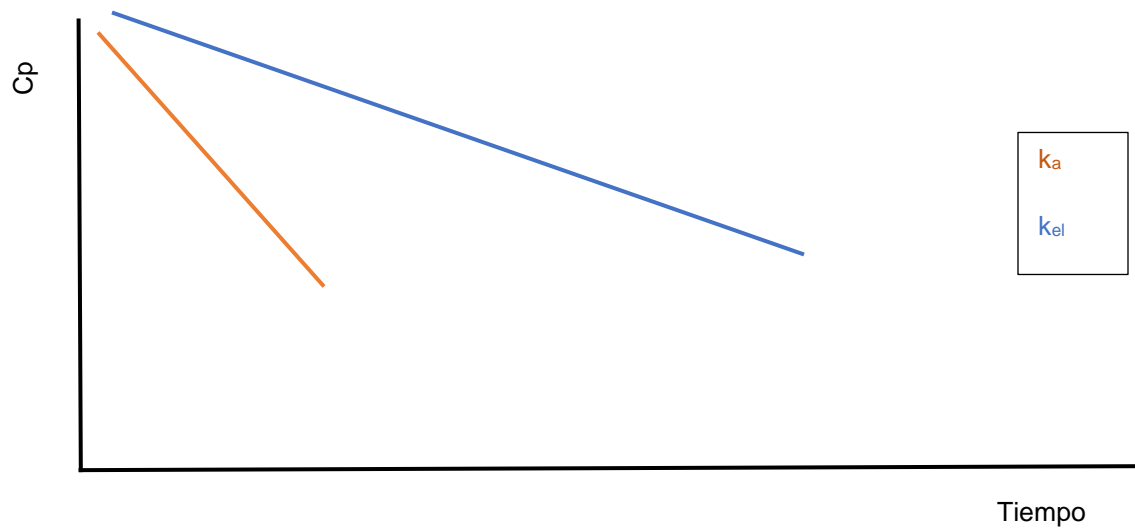
**Ecuación 10. Determinación del Valor de la Concentración Residual Tras una Administración Extravasal de Fármaco**

$$A = C_{ext} - C_p$$

3. Se deben recopilar las concentraciones residuales en cada uno de los tiempos que se consideran que el proceso de absorción está ocurriendo.
4. Una vez obtenido un tabulado de las concentraciones residuales se linealizan utilizando el logaritmo natural de estas en función del tiempo. Como se muestra en la ecuación 7.
5. La pendiente obtenida de esta linealización, en valor absoluto, se refiere a la constante de absorción ( $k_a$ ) que tiene unidades de tiempo recíproco.

**Figura 13. Concentraciones Plasmáticas y Extrapoladas en Función del Tiempo**

Fuente: elaboración propia basado en (Shargel & Yu, 2016)

**Figura 14. Comportamiento de las Pendientes de las Ecuaciones 7 y 8**

Fuente: elaboración propia basado en (Shargel & Yu, 2016)

Lo anterior solo explica los procesos de absorción y eliminación aislados, pero para comprensión de este tipo de administración se debe observar la figura 7 en donde se visualiza la totalidad de los procesos involucrados. Entonces para determinar la velocidad de eliminación del fármaco desde el plasma o compartimento central, se define la ecuación 11. Si esta ecuación se deriva mediante Laplace, se obtiene la ecuación 12 que muestra la ecuación para la determinación de la concentración de fármaco en plasma en función del tiempo.

**Ecuación 11. Velocidad de Eliminación del Fármaco en Plasma**

$$\frac{dC}{dt} = k_a A - k_{el} C$$

**Ecuación 12. Determinación de las Concentraciones Plasmáticas Tras una Administración Extravasal**

$$C_p = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

Si se desea identificar el tiempo máximo de absorción, este se encuentra relacionado directamente al tiempo máximo de absorción, siendo este el instante en que las velocidades de absorción y eliminación se igualan, si el proceso no tiene periodo de latencia se puede determinar mediante ecuación 13, este tiempo se puede sustituir en la ecuación 12 y deriva en la ecuación 14. (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

**Ecuación 13. Determinación del Tiempo Máximo de Absorción**

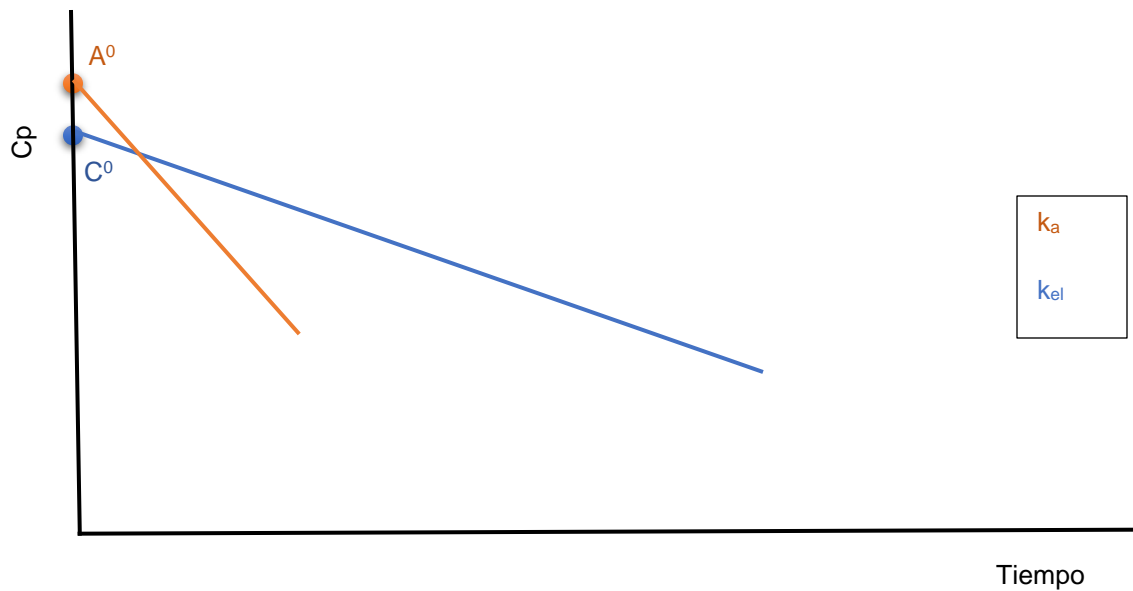
$$t_{max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_{el}}}{k_a - k_{el}}$$

**Ecuación 14. Determinación de la Concentración Máxima Absorbida Tras una Administración Extravasal**

$$Cp_{max} = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} (e^{-k_{el}t_{max}} - e^{-k_a t_{max}})$$

Este método de residuales para la determinación de la constante de absorción es un procedimiento sencillo, pero el dato obtenido es solo una aproximación. Uno de los problemas de su utilización es que los valores de las ordenadas en el origen o intercepto ( $A^0$  y  $C^0$ ) no coinciden como se muestra en la figura 20. Esto supone entonces que la absorción sufre un periodo de latencia ( $t_0$ ). Esto significa que ocurre un retraso con el inicio del proceso de absorción (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

**Figura 15. Ordenadas en el Origen de las Ecuaciones con Periodo de Latencia Tras una Administración Extravasas**



Fuente: elaboración propia basado en (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

Si no existiera un periodo de latencia, se debe utilizar la ecuación 12; sin embargo, en la mayoría de los casos en donde sí existe este periodo, se debe contemplar que la concentración plasmática de fármaco está dada por la ecuación 15. En este sentido, para determinar el valor del periodo de latencia, se utiliza la ecuación 16.

**Ecuación 15. Determinación de la Concentración Plasmática con Periodo de Latencia**

$$C_p = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} (e^{-k_{el}(t-t_0)} - e^{-k_a(t-t_0)})$$

**Ecuación 16. Determinación del Periodo de Latencia**

$$t_0 = \frac{\ln \frac{C^0}{A^0}}{k_a - k_{el}}$$

Si el proceso cuenta con periodo de latencia y se desea calcular la concentración máxima se debe relacionar con el tiempo máximo de absorción con la ecuación 17. (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

**Ecuación 17. Determinación del Tiempo Máximo de Absorción Máximo con Periodo de Latencia Tras una Administración Extravasal**

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

Uno de los factores que se deben de tener en cuenta tras una administración extravasal es la tecnología que presente la formulación. La velocidad de disolución del principio activo es un factor limitante para que este sea absorbido y esté disponible en la circulación sistémica. Inclusive el mismo principio activo, por ejemplo, administrado vía oral, en una misma dosis, la velocidad y la concentración con la que se incorpore pueden variar (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

### **Dosis múltiple.**

El hábito más frecuente en dosificación de fármacos es realizar esta práctica de forma reiterada, teniendo estos una frecuencia adecuada para mantener los niveles de concentración plasmática en un rango; usualmente este rango es la ventana terapéutica, la cual determina una concentración máxima para evitar la sobredosificación y una concentración mínima para evitar una dosis ineficaz (Gibaldi & Perrier, 2006).

Cuando se administra un fármaco bajo un régimen de dosis múltiple y este intervalo es menor al tiempo en que se elimina todo el fármaco del plasma, entonces las concentraciones máximas tras la primera dosis serán mayores con cada dosis, se tiene entonces que el fármaco se acumula en el organismo. Siendo esta acumulación decreciente en función al número de dosis, hasta lograr un estado en equilibrio, por lo que la concentración plasmática se mantendrá entre su rango en cualquier momento si se sigue con la dosificación (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

### ***Administración extravasal de dosis múltiple.***

La administración extravasal es la vía que con mayor frecuencia se realiza la administración múltiple de fármaco, específicamente la oral. Como ya se discutió, todas las vías extravasales sufren del proceso de absorción del fármaco, siendo esto de una cinética de primer orden y que la concentración de fármaco tras una administración se puede definir con la ecuación 12 (Gibaldi & Perrier, 2006).

Cuando se realiza un régimen posológico entonces la ecuación 18 es la que indica la concentración de fármaco en plasma tras una  $n$ ésima dosis. En donde  $n$  representa el número de administraciones y  $\tau$  indica el tiempo de administración (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

### **Ecuación 18. Determinación de la Concentración Plasmática Tras la Administración Múltiple Extravasal**

$$C_p = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} \left[ \left( \frac{1 - e^{-nk_{el}\tau}}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \right) e^{-k_{el}t} - \left( \frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right]$$

Si el número de dosis avanza la expresión  $e^{-nk_{el}\tau}$  y  $e^{-nk_a\tau}$  tienden a cero por lo que la ecuación 18 se puede expresar como se muestra en la ecuación 19 (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

**Ecuación 19. Determinación de la Concentración Plasmática Tras la enésima Dosis Extravasal**

$$Cp = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \right) e^{-k_{el}t} - \left( \frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right]$$

Entonces si cuando se administra nuevamente el fármaco ya el proceso de absorción es despreciable y si se sustituye el tiempo ( $t$ ) por el tiempo de dosificación ( $\tau$ ), se obtiene la concentración mínima en estado de equilibrio ( $Cp_{min}^{ee}$ ). La cual se representa en la ecuación 20 (Gibaldi & Perrier, 2006)

**Ecuación 20. Determinación de la Concentración Plasmática Mínima en Estado de Equilibrio**

$$Cp_{min}^{ee} = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-k_{el}\tau}} \right) e^{-k_{el}\tau} \right]$$

Siguiendo en la misma línea, si se sabe que la concentración plasmática tras la primera administración se determina con la ecuación 12 y que al administrar una segunda dosis se realizara en el tiempo de administración ( $\tau$ ), cuando el proceso de absorción es despreciable, puede describirse que la concentración mínima tras la primera administración está dada por la ecuación 21 (Doménech, Martínez & Peraire, 2013).

**Ecuación 21. Concentración Plasmática Mínima Tras la Primera Administración Extravasal**

$$Cp_{min}^1 = \frac{k_a A_0}{Vd(k_{el} - k_a)} (e^{-k_{el}\tau})$$

Una vez conocidas  $Cp_{min}^{ee}$  y  $Cp_{min}^1$  se puede determinar el índice de acumulación (R) del fármaco mediante la ecuación 22. (Doménech, Martínez & Peraire, 2013)

**Ecuación 22. Grado de Acumulación del Fármaco Tras la Administración Extravasal**

$$R = \frac{Cp_{min}^{ee}}{Cp_{min}^1}$$

## **CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **Enfoque de la Investigación**

Según Hernández, Fernández, & Baptista (2014) en el enfoque cuantitativo la medición es el fundamento de la recolección de datos, esta se realiza mediante procedimientos estandarizados y aprobados por la comunidad científica, si no se realiza mediante esta dinámica la investigación perderá valor y aceptación entre el gremio.

El enfoque de esta investigación es cuantitativo de tipo experimental ya que todos los objetivos cuentan con variables medibles, al diseñar el modelo farmacocinético se realizará por medio de medidas que podrán variar en función de las necesidades que se encuentren en el desarrollo de la investigación, así como la creación del manual de uso del modelo farmacocinético en el cual por medio de las aproximaciones se determinarán las variables que se acoplen a lo requerido. Además, se realizará una validación del modelo farmacocinético por medio de encuestas que determinaran la viabilidad de este, por último, se realizará una encuesta donde se determinará la evaluación de los estudiantes que utilicen la metodología de aprendizaje.

### **Diseño de la Investigación**

Según Hernández, Fernández, & Baptista (2014), el alcance de la investigación exploratoria se da cuando el objetivo es examinar un tema o problema poco estudiado, del cual se tienen muchas dudas o no se ha abordado antes. Asimismo, define el alcance de investigación explicativa como un estudio dirigido a responder por las causas de los eventos y fenómenos físicos o sociales. Se enfoca en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se manifiesta, o por qué se relacionan dos o más variables.

En esta investigación el diseño es de tipo exploratorio pues se realizará un equipo farmacocinético de administración extravasal de dosis múltiple y a su vez un manual de uso de este, siendo un evento nuevo para el curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas del primer cuatrimestre del 2020. Además, es de tipo explicativa pues se buscarán las razones de los comportamientos de los niveles plasmáticos del fármaco.

### Fuente de Información

Para fundamentar algunas de las variables de las cuales se desarrollará esta investigación, se utilizarán artículos científicos relacionados con la farmacocinética, los tipos de administración de fármacos, los modelos de simulación farmacocinéticos y metodologías de aprendizaje.

Los sujetos de esta investigación serán los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas del curso de Farmacocinética de la carrera de Farmacia.

La población serán los estudiantes de Farmacocinética de la carrera de Farmacia que se encuentren matriculados en la Universidad Internacional de las Américas del primer cuatrimestre del 2020.

La muestra serán nueve estudiantes, repartidas en dos grupos de laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas matriculados en el primer cuatrimestre del 2020.

### Cuadro de Variables

**Tabla 1. Cuadro de Variables**

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
Producir un modelo farmacocinético que permita a los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas la simulación de la administración extravasal de dosis múltiple en el curso de farmacocinética del primer	Modelo farmacocinético	Herramientas basadas en razonamientos matemáticos que permiten describir y predecir, las concentraciones plasmáticas de un medicamento, ofreciendo tal vez, una imagen muy simplificada de la compleja realidad fisiológica o anatómica. (Díaz & Zuazo, 2014)	Longitudes	Gráficas

cuatrimestre del 2020				
Diseñar una herramienta metodológica que permita el uso correcto del modelo farmacocinético y el desarrollo de la metodología de aprendizaje de administración extravasal en dosis múltiples en la Universidad Internacional de las Américas el primer cuatrimestre del 2020.	Herramienta metodológica	Puede entenderse a la metodología como el conjunto de procedimientos que determinan una investigación de tipo científico o marcan el rumbo de una exposición doctrinal. (Porto & Gardey, 2019)	Concentraciones	Gráficas
Validar la metodología de aprendizaje de administración extravasal en dosis múltiples mediante el uso de encuestas y opinión de profesionales para que sea una	Metodología de aprendizaje	Herramientas basadas en el desarrollo de habilidades metacognitivas que ofrecen a los estudiantes un mejor entendimiento de los procesos para adquirir conocimiento, discernir información diversa e implementar	Cantidad	Encuesta

herramienta fiable en el proceso de enseñanza y aprendizaje de los estudiantes de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.		herramientas que potencialicen la comprensión. (High potential development center, 2020)		
Evaluar el modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis múltiples como metodología de aprendizaje en los estudiantes y el personal docente para sustentar que la herramienta cumpla con su propósito de facilitar la visualización del proceso.	Modelo farmacocinético	Herramientas basadas en razonamientos matemáticos que permiten describir y predecir, las concentraciones plasmáticas de un medicamento, ofreciendo tal vez, una imagen muy simplificada de la compleja realidad fisiológica o anatómica. (Díaz & Zuazo, 2014)	Cantidad	Encuesta

### **Proceso Para la Recolección y Análisis de Datos**

Esta investigación tiene como finalidad facilitar una herramienta metodológica que permita a los estudiantes de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas el desarrollo y visualización de la administración múltiple extravasal.

Se debe fabricar y diseñar el modelo farmacocinético mediante la tecnología de impresión en tercera dimensión, recipientes de vidrio de borosilicato, reguladores de flujo, bomba de succión, mangueras de plástico.

Como parte de la metodología de aprendizaje se creó un instructivo para el uso correcto del modelo farmacocinético para desarrollarse en las sesiones de laboratorio de farmacocinética. Se desarrollarán tres instructivos, el primero con una administración intravenosa para verificar que la cinética del modelo se ajuste a las necesidades para el desarrollo de esta investigación. El segundo instructivo trata de la administración extravasal de dosis única, el cual se desarrollará para conocer los parámetros farmacocinéticos que deben regir en el último instructivo que será el de la administración extravasal de dosis múltiple. Para esto la metodología a utilizar es la siguiente.

## **Determinación de la curva de calibración de azul de bromotimol.**

### **Cristalería y equipo**

- 1 balón aforado de 1000.0 mL
- 2 balones aforados de 50.0 mL
- 2 balones aforados de 25.0 mL
- 1 balón aforado de 10.0 mL
- 1 pipeta de 15.0 mL
- 2 pipetas de 5.0 mL
- 2 pipetas de 1.0 mL
- 1 espátula acanalada
- 1 balanza
- Espectrofotómetro

### **Reactivos**

- Azul de bromotimol
- Hidróxido de sodio 1.0 M (NaOH)

### **Procedimiento para determinar la curva de calibración del azul de bromotimol**

#### **Preparación de las soluciones madre.**

1. Pesar exactamente  $50 \pm 0.01$  mg de Azul de bromotimol y colocarlo en un balón de 1.0 L, aforar con NaOH 1.0 M. Concentración de 50.0 mg/L
2. Realizar por triplicado.

#### **Preparación de las soluciones de muestra.**

1. De cada uno de los balones de 1.0 L se tomaron alícuotas de 30.0 mL, 10.0 mL, 5.0 mL, 1.0 mL, 0.1 mL se transfirieron a balones de 50.0 mL.
2. Los balones se llevan a volumen con Hidróxido de Sodio 1.0 M.
3. Se obtienen en cada disolución las siguientes concentraciones respectivamente: 30.0 mg/L, 10.0 mg/L, 5.0 mg/L, 1.0 mg/L, 0.1 mg/L

#### **Determinación de la absorbancia.**

1. Las disoluciones que se obtuvieron en los balones de 50.0 mL se llevaron a leer al espectrofotómetro a una longitud de onda de 614 nm.
2. Utilizar Hidróxido de Sodio como blanco para la calibración del equipo.
3. Realizar los cálculos respectivos.

## Administración intravenosa rápida

### Cristalería y equipo

- Modelo farmacocinético.
- 2 beaker de 250.0 mL.
- 2 picheles plásticos 5.0 L.
- 1 bomba de inmersión.
- 1 bureta de 100.0 mL.
- 20 jeringas de 5.0 mL.
- Espectrofotómetro.
- Cubetas de cuarzo.
- Cronómetro.

### Reactivos

- Azul de bromotimol 1.0 g/L.
- Hidróxido de sodio 0.001 M (NaOH).

### Procedimiento

1. Ensamble el equipo como se muestra en las figuras 16, 17, 18 y 19.
2. Coloque los recipientes y las mangueras donde se indica en las figuras 16, 17, 18 y 19.
1. Suba la base superior sin sacarla totalmente del tubo de metal que la sostiene y llene el recipiente principal hasta la marca de 1.0 L con NaOH 0,001 M, este líquido será el que representa el plasma sanguíneo.
2. Llene con NaOH 0,001 M el recipiente externo, el cual representa el flujo de eliminación del sistema de flujo sanguíneo.
3. calibre la tasa de eliminación a 80 mL/min con el regulador de flujo correspondiente. Y seguidamente coloque la manguera en el sistema de cejillas representado en la figura 18.
4. Coloque la pastilla de agitación y regule utilizando el regulador que se muestra en la figura 19 a 80 rpm para así lograr una distribución por todo el plasma.
5. Encienda el equipo con el botón del panel principal que se muestra en la figura 19, esto para generar la recirculación del plasma por el sistema.
6. Encienda la eliminación del sistema.
7. Administre por vía intravenosa una dosis de 4mg de azul de bromotimol.

8. Tome muestras sanguíneas desde la vena periférica a los siguientes tiempos: 1,3,5,7,8,10 y 15 minutos.
9. Tome las muestras sanguíneas y mida su absorbancia en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 614 nm.
10. Determine los siguientes parámetros farmacocinéticos: constante de eliminación ( $k_{el}$ ), concentración plasmática inicial ( $C_0$ ), tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), volumen de distribución ( $V_d$ ).

## Administración extravasal dosis única

### Cristalería y equipo

- Modelo farmacocinético.
- 2 beaker de 250.0 mL.
- 2 picheles plásticos 5.0 L.
- 1 bomba de inmersión.
- 1 bureta de 100.0 mL.
- 20 jeringas de 5.0 mL.
- Espectrofotómetro.
- Cubetas de cuarzo.
- Cronómetro.

### Reactivos

- Azul de bromotimol 1.0 g/L.
- Hidróxido de sodio 0.001 M (NaOH).

### Procedimiento

1. Ensamble el equipo como se muestra en las figuras 16, 17, 18 y 19.
2. Coloque los recipientes y las mangueras donde se indica en las figuras 16, 17, 18 y 19.
3. Suba la base superior sin sacarla totalmente del tubo de metal que la sostiene y llene el recipiente principal hasta la marca de 1.0 L con NaOH 0,001 M, este líquido será el que representa el plasma sanguíneo.
4. Llene con NaOH 0,001 M el recipiente externo, el cual representa el flujo de eliminación del sistema de flujo sanguíneo.
5. calibre la tasa de eliminación a 80 mL/min con el regulador de flujo correspondiente. Y seguidamente coloque la manguera en el sistema de cejillas representado en la figura 18.
6. Saque de la base superior el sistema que representa la administración extravasal. Gírelo 180° y encienda el flujo sanguíneo con el botón del panel principal y abra el regulador respectivo hasta llevar el nivel de NaOH a aproximadamente 3 cm. Seguido a esto cierre el regulador totalmente y coloque nuevamente sistema extravasal en posición. No apague la recirculación.
7. Ajuste el sistema extravasal a una tasa de 20 gotas por minuto, utilizando el regulador correspondiente que se muestra en la figura 17.

8. Coloque la pastilla de agitación y regule utilizando el regulador que se muestra en la figura 19 a 80 rpm para así lograr una distribución por todo el plasma.
9. Encienda la eliminación del sistema.
10. Administre una dosis de 4 mg de azul de bromotimol por vía extravasal.
11. Tome muestras sanguíneas desde la vena periférica a los siguientes tiempos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 20, 25 y 30 minutos, tras la administración.
12. Lleve las muestras sanguíneas y mida su absorbancia en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 614 nm.
13. Determine los siguientes parámetros farmacocinéticos: constante de eliminación ( $k_{el}$ ), tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ),  $C^0$ , constante de absorción ( $k_a$ ),  $A^0$ , tiempo máximo de absorción ( $t_{m\acute{a}x}$ ), concentración máxima absorbida ( $C_{p_{m\acute{a}x}}$ ), concentración plasmática mínima en estado de equilibrio ( $C_{p_{\min ee}}$ ), concentración plasmática máxima en estado de equilibrio ( $C_{p_{\max ee}}$ ), tiempo de admiración ( $\tau$ ), periodo de latencia ( $t_0$ )

## Administración extravasal dosis única

### Cristalería y equipo

- Modelo farmacocinético.
- 2 beaker de 250.0 mL.
- 2 picheles plásticos 5.0 L.
- 1 bomba de inmersión.
- 1 bureta de 100.0 mL.
- 20 jeringas de 5.0 mL.
- Espectrofotómetro.
- Cubetas de cuarzo.
- Cronómetro.

### Reactivos

- Azul de bromotimol 1.0 g/L.
- Hidróxido de sodio 0.001 M (NaOH).

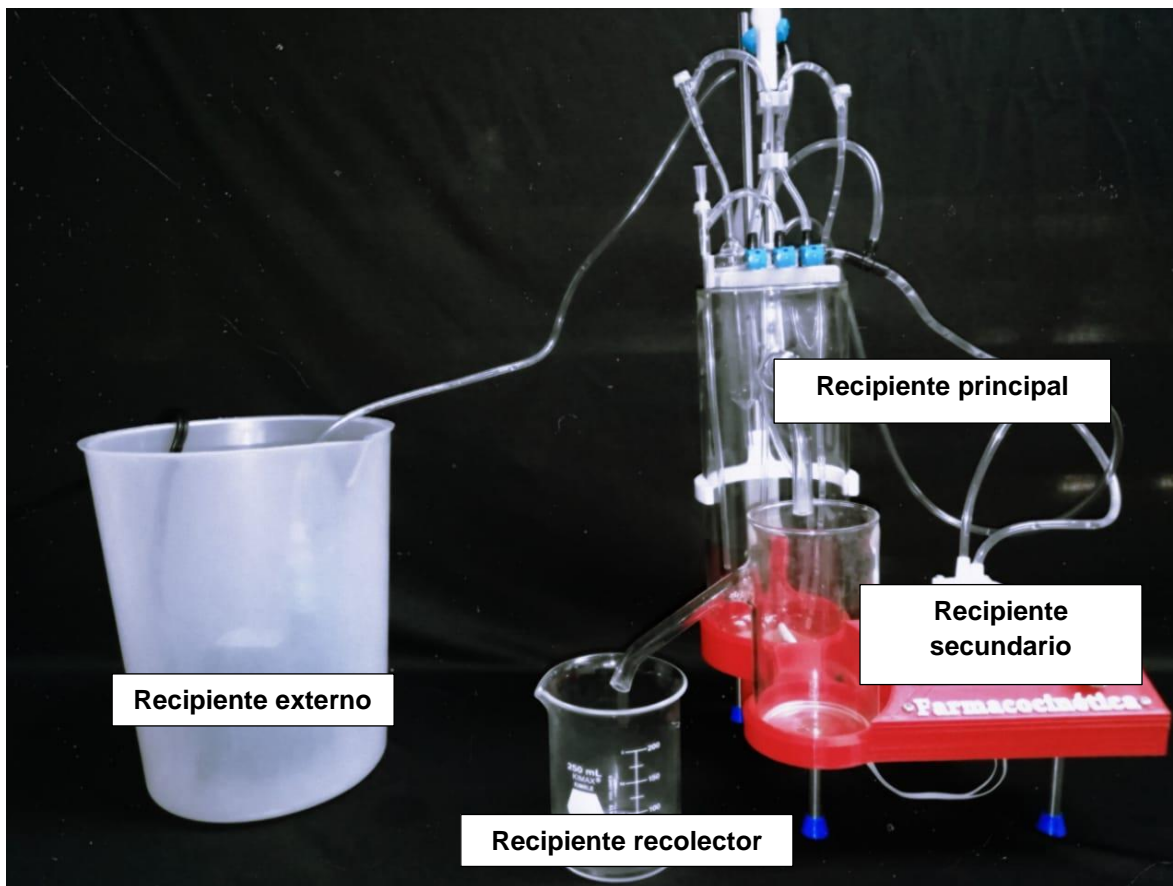
### Procedimiento

1. Ensamble el equipo como se muestra en las figuras 16, 17, 18 y 19.
2. Coloque los recipientes y las mangueras donde se indica en las figuras 16, 17, 18 y 19.
3. Suba la base superior sin sacarla totalmente del tubo de metal que la sostiene y llene el recipiente principal hasta la marca de 1.0 L con NaOH 0,001 M, este líquido será el que representa el plasma sanguíneo.
4. Llene con NaOH 0,001 M el recipiente externo, el cual representa el flujo de eliminación del sistema de flujo sanguíneo.
5. calibre la tasa de eliminación a 80 mL/min con el regulador de flujo correspondiente. Y seguidamente coloque la manguera en el sistema de cejillas representado en la figura 18.
6. Saque de la base superior el sistema que representa la administración extravasal. Gírelo 180° y encienda el flujo sanguíneo con el botón del panel principal y abra el regulador respectivo hasta llevar el nivel de NaOH a aproximadamente 3 cm. Seguido a esto cierre el regulador totalmente y coloque nuevamente sistema extravasal en posición. No apague la recirculación.
7. Ajuste el sistema extravasal a una tasa de 20 gotas por minuto, utilizando el regulador correspondiente que se muestra en la figura 17.

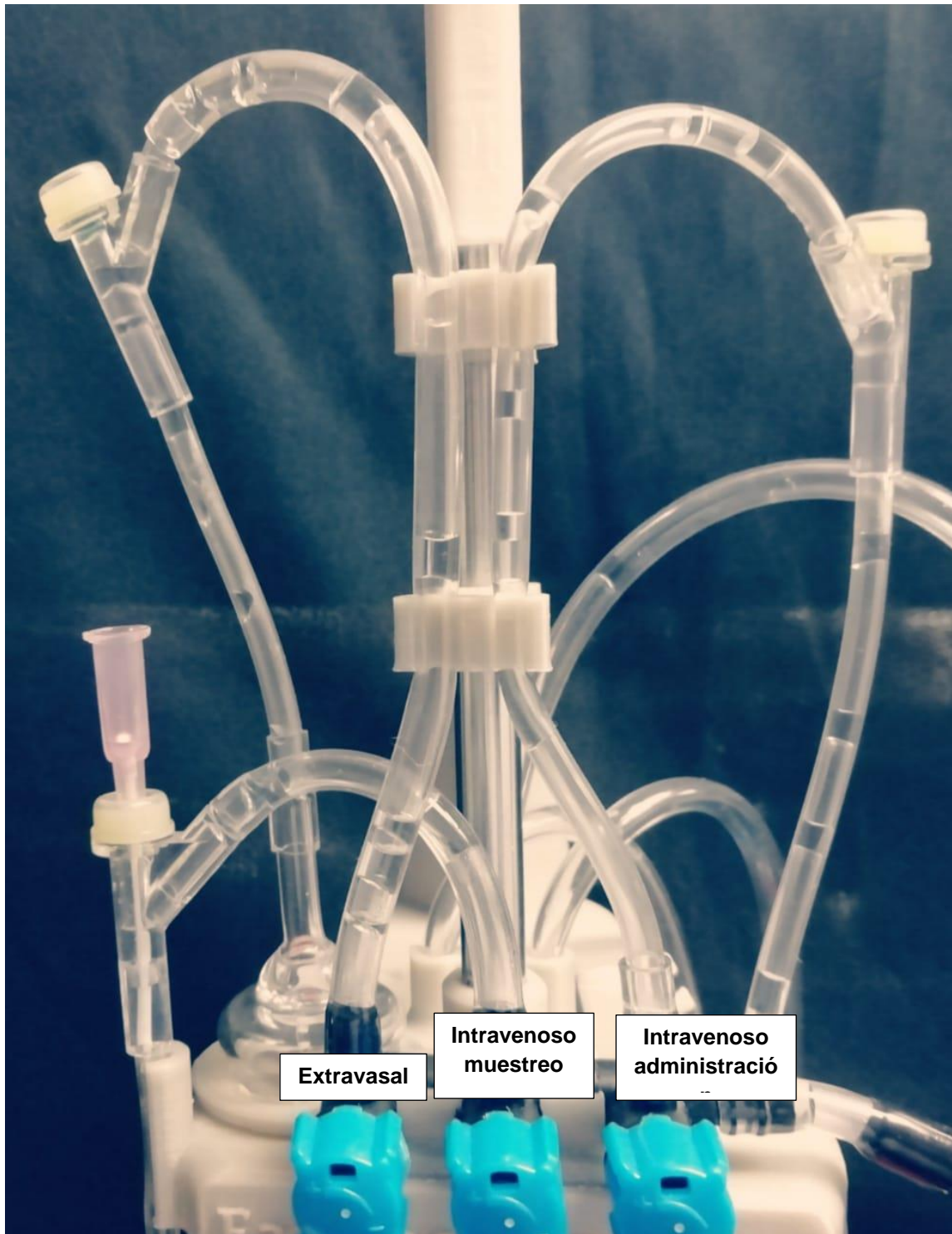
8. Coloque la pastilla de agitación y regule utilizando el regulador que se muestra en la figura 19 a 80 rpm para así lograr una distribución por todo el plasma.
9. Encienda la eliminación del sistema.
10. Administre dosis de 4 mg de azul de bromotimol por vía extravasal. Cada vez que transcurra el tiempo de administración ( $\tau$ ) que se estableció en la administración extravasal de dosis única. Esto sumando el tiempo de concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) y el tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ )
11. Tome muestras sanguíneas desde la vena periférica cada dos minutos.
12. Lleve las muestras sanguíneas y mida su absorbancia en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 614 nm.
13. Grafique las concentraciones plasmáticas obtenidas.

### Ensamblaje del modelo farmacocinético.

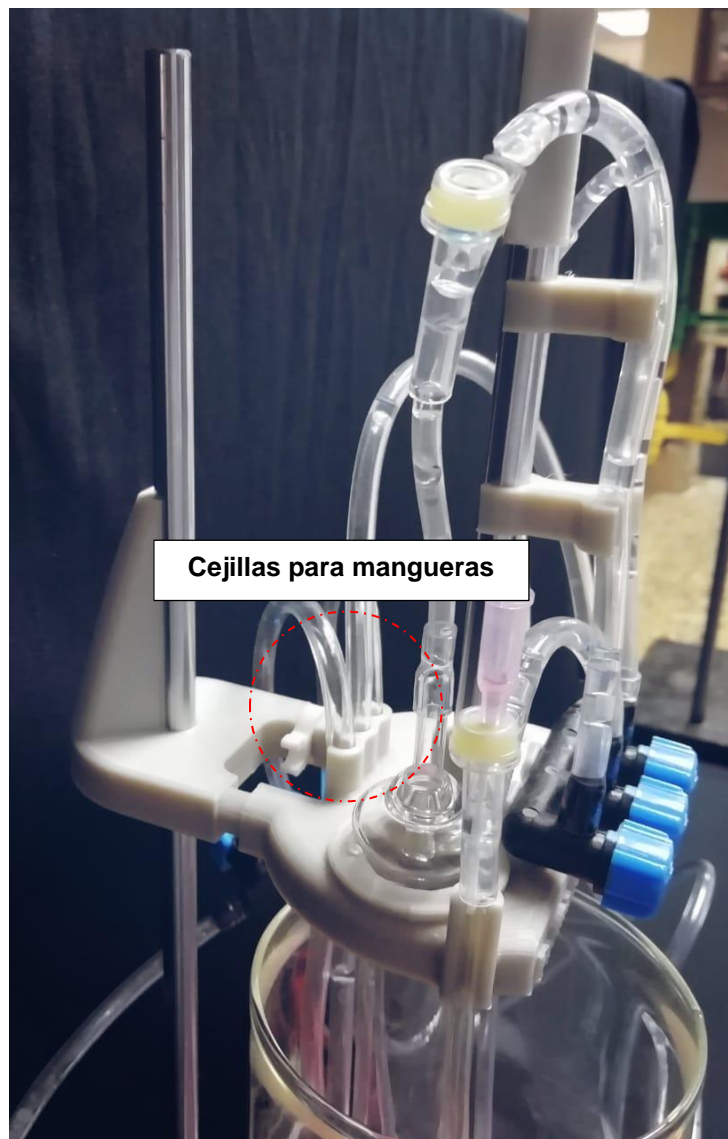
Figura 16. Distribución de los Recipientes del Modelo Farmacocinético



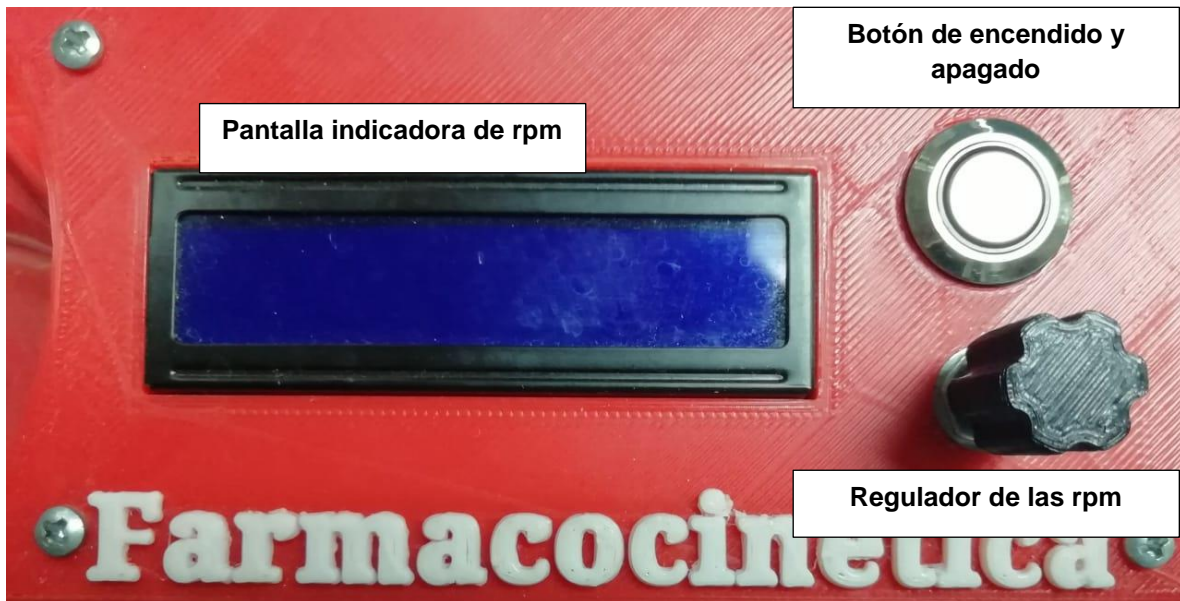
**Figura 17. Posición de las Mangueras y sus Respective Reguladores de Flujo en la Base Superior del Modelo Farmacocinético**



**Figura 18. Ubicación de las Cejillas para Colocar las Mangueras Extras**



**Figura 19. Distribución del Botón de Encendido, la Pantalla que Marca las rpm y el Regulador de rpm en el Panel Principal**



En cuanto a la validación de la metodología de aprendizaje, que abarca tanto el modelo farmacocinético como el instructivo para desarrollar las sesiones de laboratorio de farmacocinética, se realizó la consulta a una profesora experta en los temas de biofarmacia y farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y a nueve estudiantes que ya han aprobado el curso de farmacocinética en la UIA. A continuación, se especifican los nombres de los participantes.

#### Profesora

- Dra. Melissa Martines

#### Estudiantes

- Dylan Orozco
- María Jesús Gutiérrez
- Natalia Chinchilla
- Danny Méndez
- Keyner Núñez Méndez.
- Jenifer Hernández Fernández.
- Daniela Ruiz Agüero.
- Hilary Marín Otárola.
- Fabiola Elizondo Valverde.

Para la validación se utilizó como instrumento la encuesta mostrada en el apéndice 1 la cual fue validada por la Dra. Melissa Martínez y el Dr. Mauro Martínez, profesores de la Universidad Internacional de las Américas.

La evaluación por parte de los estudiantes se realizará en la sesión de laboratorio de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas en donde se tomarán nueve estudiantes y se explicará el modelo farmacocinético, las funciones de cada componente que lo integran y su respectivo manual de uso, seguido a esto realizarán la práctica de laboratorio correspondiente. Por último, participaran de la encuesta que se muestra en el apéndice 2 la cual fue validada por la Doctora Melissa Martínez y el Doctor Mauro Martínez.

## CAPITULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### Modelo Farmacocinético

El modelo farmacocinético que se muestra en la figura 20, se diseñó en conjunto con el tutor del proyecto el profesor Adam Amey Willians.

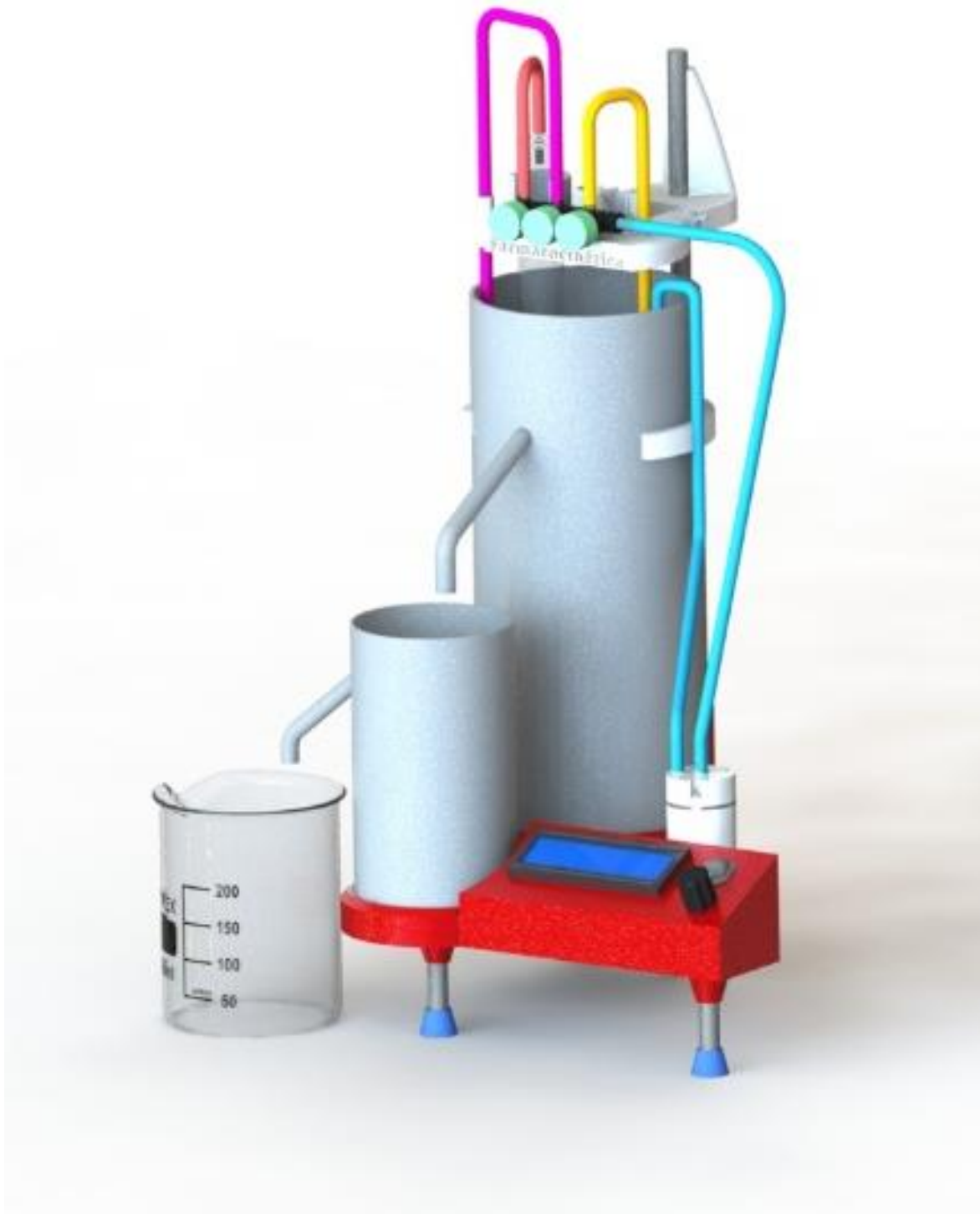
Este consiste en una base inferior impresa con tecnología de tercera dimensión (3D) la cual cuenta con un agitador magnético interno, una pantalla en donde se visualiza las revoluciones por minutos (rpm) del agitador, un controlador de las rpm del agitador, un botón de encendido del sistema de recirculación del líquido.

Además de dos recipientes de vidrio borosilicatado, uno principal de aproximadamente 1 litro de volumen con una salida lateral y un recipiente secundario con una capacidad de 200 mL de volumen.

En su base superior, impresa con tecnología de tercera dimensión, se puede observar un sistema de mangueras estratégicamente adaptadas, un regulador del paso de flujo para cada manguera y un sistema de vidrio con cuenta gotas.

A continuación, se describirá cada uno de los componentes de este modelo farmacocinético.

**Figura 20. Modelo Farmacocinético**

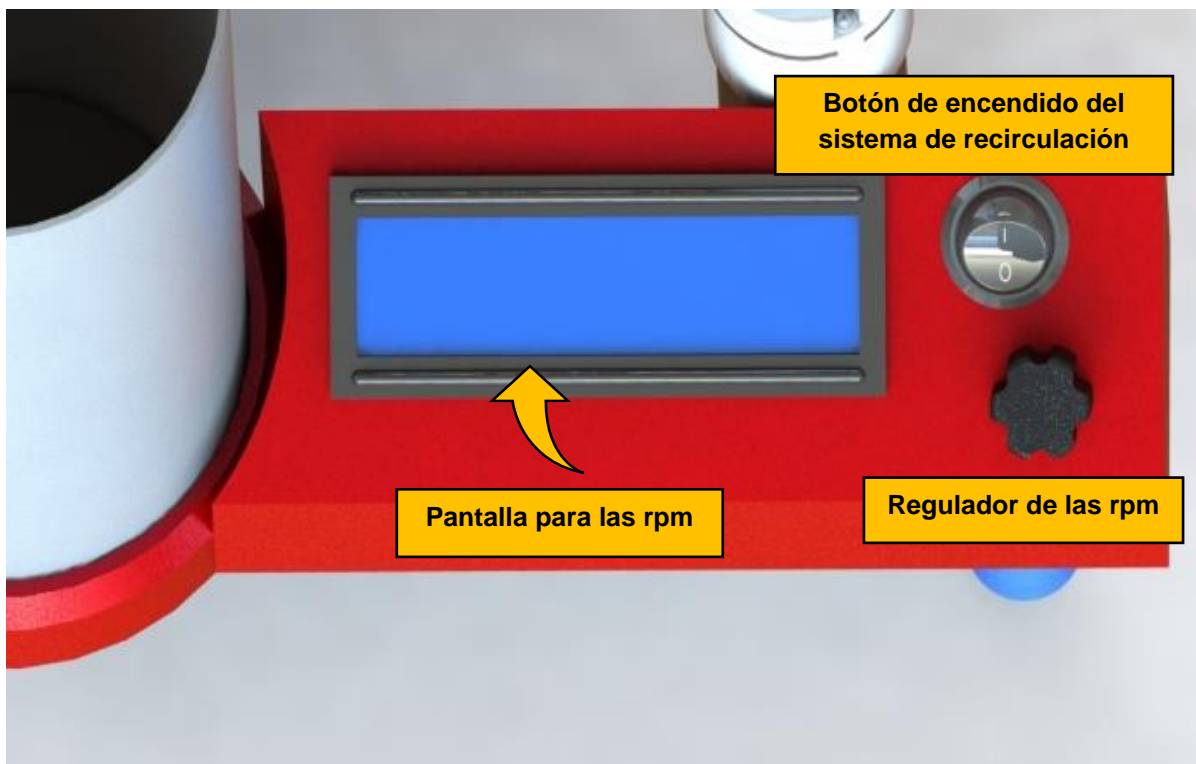


## Descripción del funcionamiento del modelo farmacocinético

### Base inferior.

En la figura 21 se muestra la pantalla de Arduino, la cual registra el conteo de las revoluciones por minuto del agitador del sistema. También se muestra el regulador plástico para estas revoluciones, por último, se muestra señalado un botón de dos pasos, el cual enciende el motor que se muestra en la figura 22.

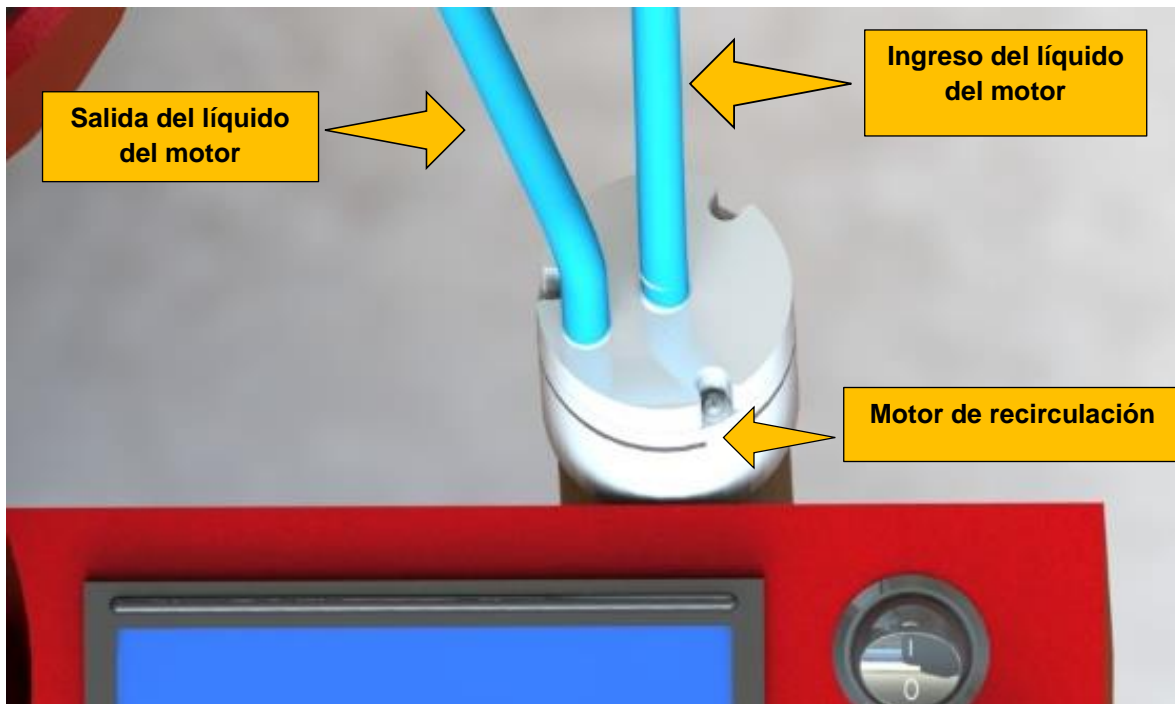
**Figura 21. Base Inferior del Modelo Farmacocinético Señalizando los Componentes Principales**



En la figura 22 se puede observar la distribución espacial del motor encargado de recircular el líquido en el sistema, así como el orden de las mangueras que se encuentran conectadas a él. Esta acción que ejecuta este motor es el análogo a la recirculación de sangre

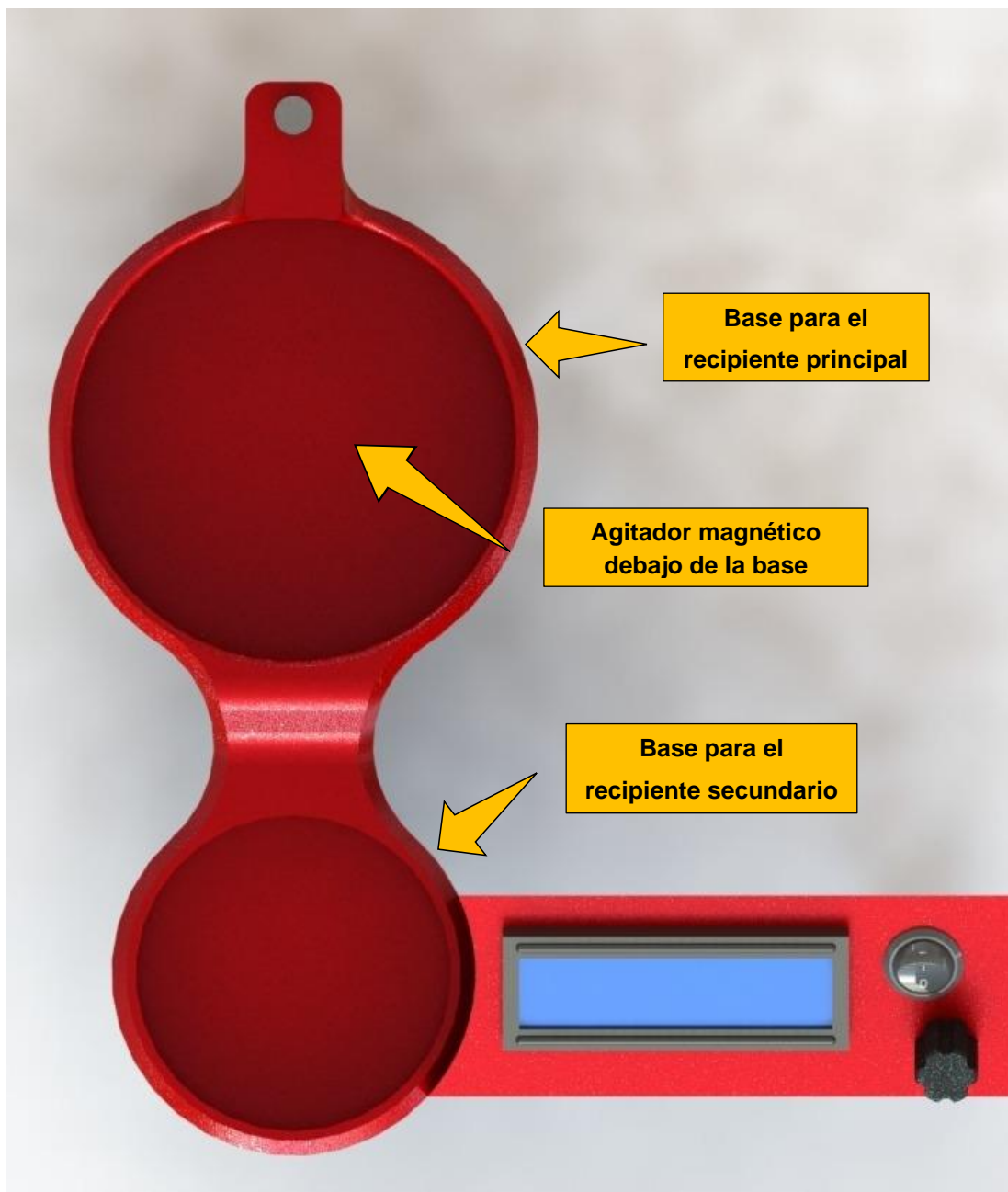
que ocurre en las personas mediante el bombeo del corazón y las mangueras que se conectan a este son los vasos sanguíneos que transportan la sangre por los diferentes tejidos.

**Figura 22. Ubicación del Motor de Recirculación del Plasma**



En base inferior también se cuenta con un agitador magnético incorporado, el cual genera la distribución de las sustancias dentro del recipiente principal, además de contar con las bases para que los recipientes principal y secundario se acoplen de forma exacta. En la figura 23 se pueden observar las bases y la ubicación del agitador magnético.

**Figura 23. Agitador Magnético para la Distribución de las Sustancias del Recipiente Principal y las Bases Respectivas para Ambos Recipientes**



**Recipientes.*****Recipiente principal.***

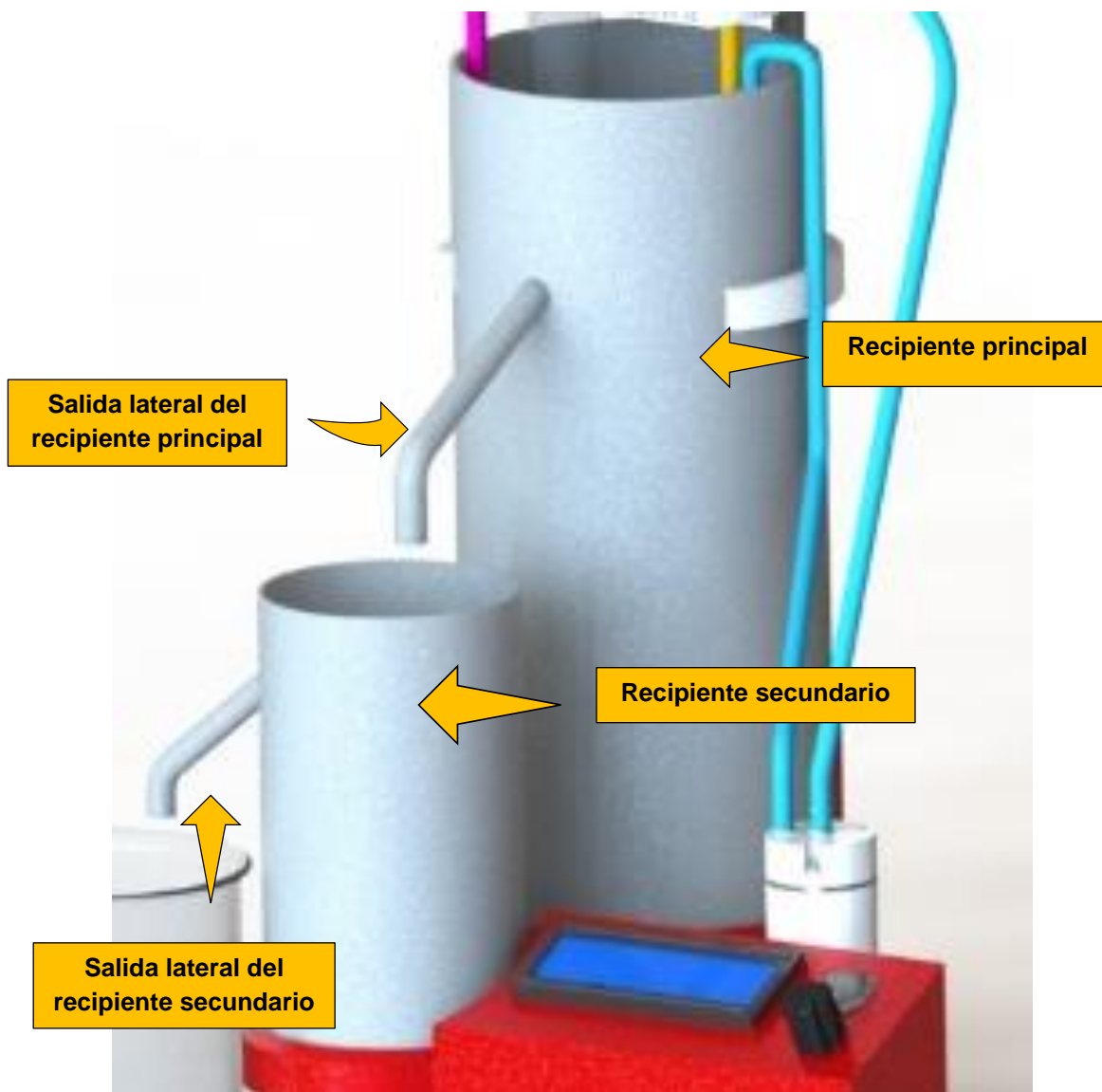
Este recipiente simula el cuerpo humano y en él se encuentra el líquido que simula el plasma, cabe recalcar que funciona como un recipiente central que para efectos de esta investigación es de características monocompartimentales. Consta con una salida lateral que simula el paso por el sistema renal para posteriormente eliminación el líquido

***Recipiente secundario.***

El recipiente secundario simula la vejiga del cuerpo humano en donde los líquidos se encuentran contenidos hasta su excreción urinaria, lo cual se logra por la salida lateral de este recipiente.

Ambos recipientes son de vidrio borosilicatado y pueden visualizarse en la figura 24.

**Figura 24. Recipiente Principal y Recipiente Secundario de Vidrio Borosilicatado**



**Base superior.**

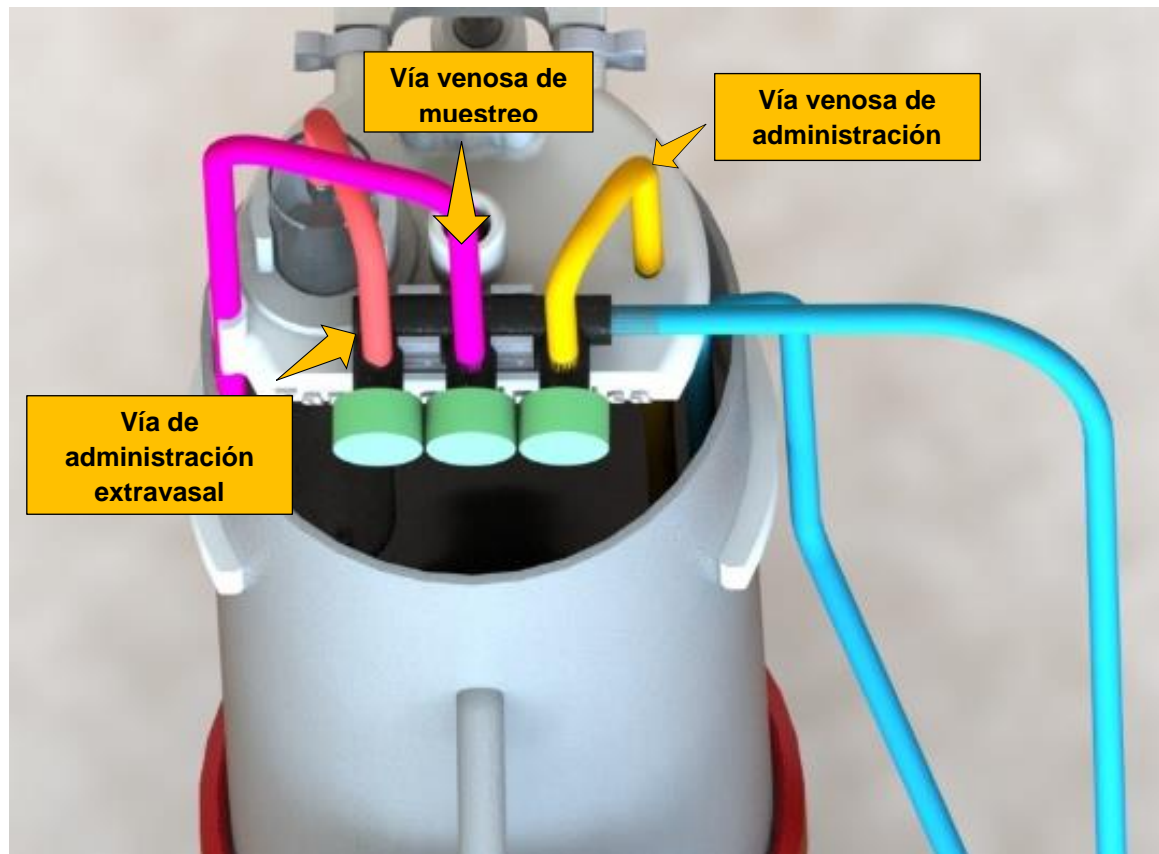
La base superior del modelo farmacocinético cuenta con una distribución a conveniencia de las mangueras que simulan las venas del cuerpo humano. Estas cuentan con un código de color para poder describir su función de una mejor manera, el cual se muestra en la figura 25.

La manguera de color amarillo represente la circulación venosa. Si se administra en esta vía la sustancia estará biodisponible para su distribución de inmediato, lo mismo que ocurre tras una administración intravenosa de fármacos.

La manguera color morado representa la circulación venosa. La finalidad de esta vía es simular la forma en que se toman muestras sanguíneas cuando se requiere el análisis de estas, por lo que en este modelo farmacocinético se usará únicamente para el muestreo de plasma.

La manguera color naranja representa los vasos que irrigan los sistemas extravasales. Esta vía lleva líquido a un sistema de vidrio borosilicatado que al llenarse de líquido forma una barrera fisiológica entre el plasma del recipiente principal y la sustancia que se administre acá, además cuenta con un sistema cuenta gotas que se muestran en la figura 26 para así regular el flujo de ingreso de líquido a este sistema. Esta vía es la administración extravasal pues en esta se representa el proceso de absorción de fármaco hacia el flujo sanguíneo.

**Figura 25. Distribución de las Mangueras de la Base Superior del Modelo Farmacocinético**

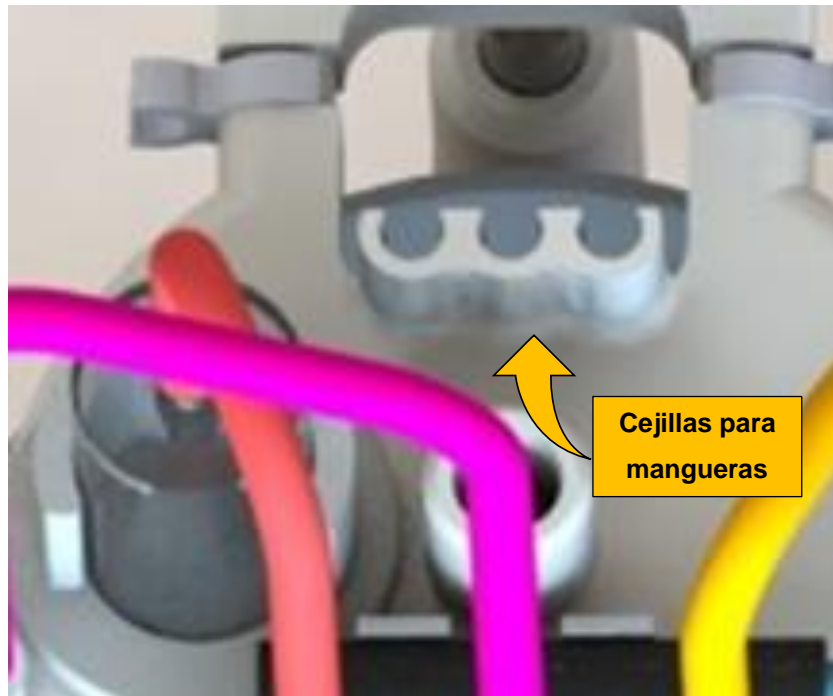


**Figura 26. Recipiente de Vidrio con Cuenta Gotas para la Administración Extravasal**

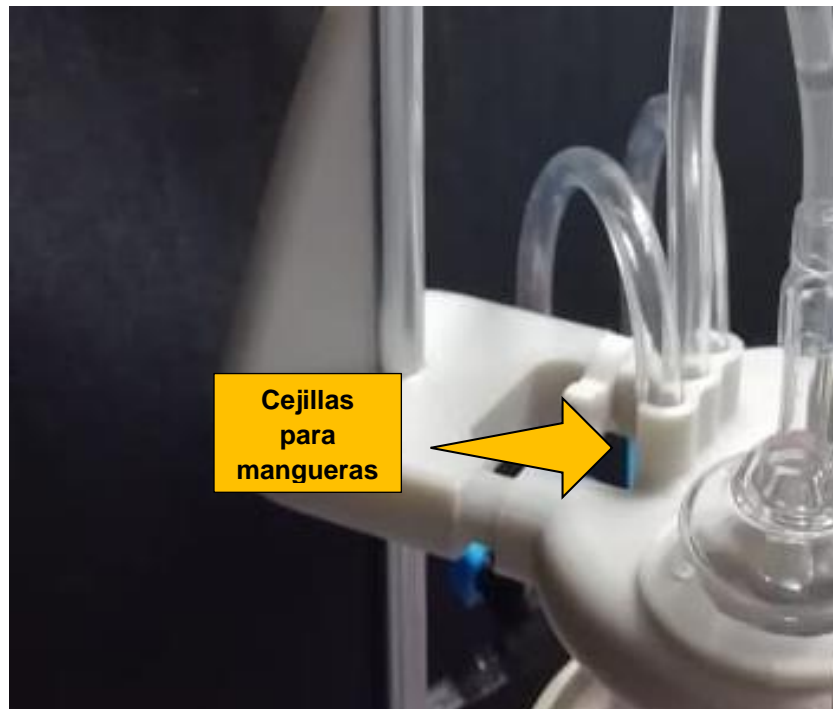


Además, en la base superior se pueden encontrar una serie de cejillas para colocar las diferentes mangueras que se requieran, como se muestran en la figura 27 y en la figura 28.

**Figura 27. Cejillas para Mangueras Extras, Vista Superior**



**Figura 28. Cejillas para Mangueras Extras, Vista Lateral Derecha**



## Optimización del Modelo Farmacocinético Mediante el Uso de Azul de Bromotimol

### Determinación de la curva de calibración de azul de bromotimol

Para la optimización del modelo de farmacocinético se pretendió realizar una serie de pruebas para visualizar el comportamiento de este mediante el uso de azul de bromotimol. Esto con el fin de obtener parámetros farmacocinéticos representativos y que sean reproducibles en el curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas. Por lo anterior se inició realizando la curva de calibración para esta sustancia en medio básico.

En la tabla 3 se muestran los datos obtenidos en las tres curvas de calibración para el azul de bromotimol.

**Tabla 2. Valores de las Concentraciones y las Absorbancias para Realizar la Curva de Calibración**

Muestra	Concentración mg/L	Absorbancia		
		Curva 1	Curva 2	Curva 3
1	30	1,602	1,599	1,608
2	10	0,585	0,581	0,576
3	5	0,303	0,311	0,314
4	1	0,059	0,072	0,071
5	0,1	0,019	0,021	0,023

Fuente: Elaboración propia

Mediante los valores obtenidos de las concentraciones de azul de bromotimol y absorbancias de estas en el espectrofotómetro tras la lectura a 614 nm se obtienen los parámetros matemáticos que caracterizan al azul de bromotimol, los cuales se muestran en la tabla 3

**Tabla 3. Valores Matemáticos de la Curva de Calibración**

<b>Parámetro</b>	<b>Curva 1</b>	<b>Curva 2</b>	<b>Curva 3</b>
<b>Pendiente</b>	0,0529	0,0526	0,0528
<b>Intercepto</b>	0,0256	0,0322	0,0314
<b>Coefficiente correlación</b>	0,9990	0,9992	0,9994

Fuente: Elaboración propia

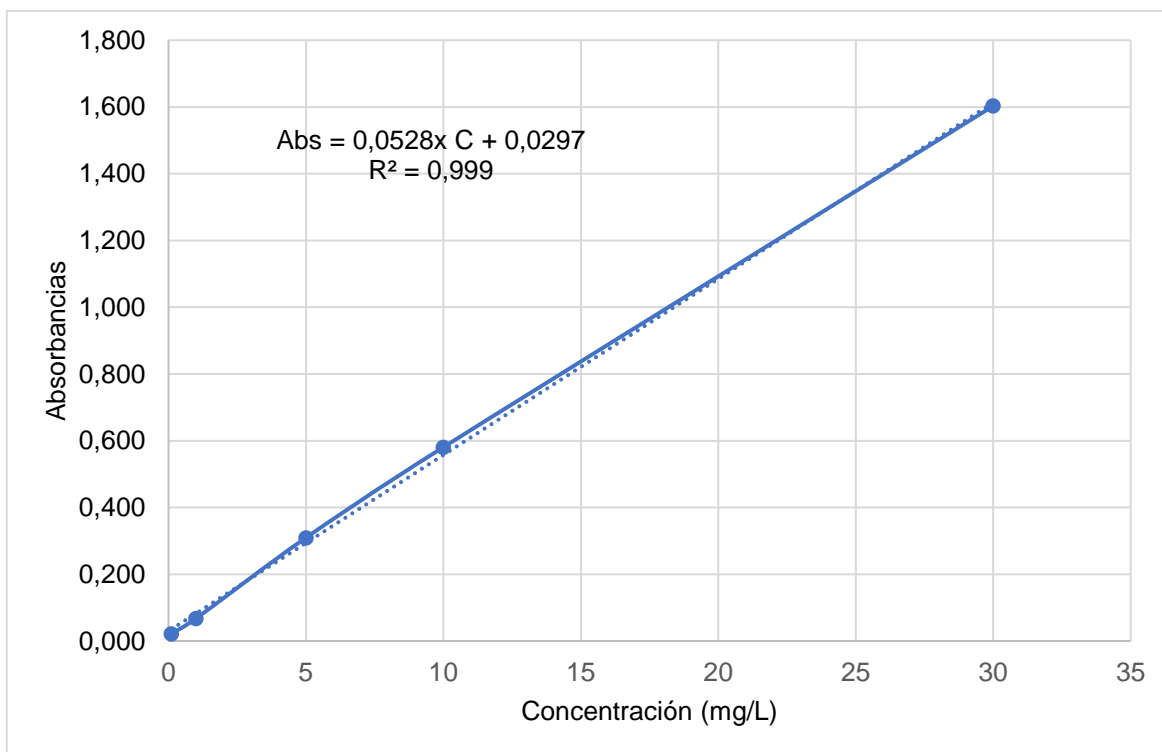
Para efectos estadísticos se tomó el promedio de las tres curvas de calibración para el cálculo de las concentraciones del azul de bromotimol en función del tiempo. Estas estadísticas se muestran en la tabla 4 y se visualizan en la figura 29.

**Tabla 4. Promedio de la Pendiente, Intercepto y Coeficiente de Correlación al Cuadrado de la Curva de Calibración del Azul de Bromotimol**

	Promedio	DS	DSR
<b>Pendiente</b>	0,053	0,000	0,364
<b>Intercepto</b>	0,030	0,004	12,148
<b>Coeficiente de correlación al cuadrado</b>	0,999	0,000	0,020

Fuente: Elaboración propia

**Figura 29. Grafica del Promedio de las Tres Curvas de Calibración del Azul de Bromotimol**



Fuente: Elaboración propia

La curva de calibración representa el comportamiento de las absorbancias en función de la concentración del azul de bromotimol. Lo que nos permite así extrapolar o interpolar por medio de ecuaciones matemáticas las concentraciones al conocer sus absorbancias.

Una vez obtenidos los valores que relacionan la concentración de azul de bromotimol con su respectiva absorbancia se realizaron las pruebas necesarias para determinar las condiciones adecuadas de uso para la administración múltiple extravasal y con esto poderla emplear como una práctica integrada al curso de farmacocinética. Esto se logró iniciando con la optimización del modelo farmacocinético tras una administración intravenosa rápida, seguida con la administración extravasal de dosis única y por último la administración extravasal de dosis múltiple, de forma exclusiva.

Se utilizó el azul de bromotimol como fármaco pues es una sustancia que al encontrarse en un medio base es de color azul y puede ser medida en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 614, pues esta absorbe en la región visible.

### **Determinación de los parámetros farmacocinéticos**

Se pretendió en este punto el ajuste del modelo farmacocinético para la creación de la metodología de aprendizaje en dos sesiones de laboratorio del curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.

En la primera sesión se debió determinar de los parámetros farmacocinéticos de las vías de administración intravenosa rápida y extravasal de un modelo monocompartimental. En la segunda sesión, y con los datos obtenidos de la primera sesión, se realizó la dosificación múltiple por vía extravasal y determinar los parámetros farmacocinéticos correspondientes.

Todas las determinaciones y optimizaciones realizadas que se describen a continuación se emplearon el azul de bromotimol como supuesto fármaco y como plasma el Hidróxido de Sodio 0.001 M, esto porque el azul de bromotimol cuenta con un color visible en medios ligeramente alcalinos y supone un mejor entendimiento visual al realizar la metodología de aprendizaje.

### **Determinación de las constantes farmacocinéticas mediante administración intravenosa.**

Popularmente la vía de administración de fármacos más utilizada por sus diferentes ventajas es sin duda la administración oral, pero cuando se trata de conocer algunos de los parámetros farmacocinéticos de una droga con mayor exactitud la opción es la vía intravenosa rápida, ya que esta vía supone una reducción de los procesos fisiológicos que podrían causar interferencia en el análisis deseado; además de brindar una biodisponibilidad inmediata y completa en plasma. Por lo anterior, en la investigación desarrollada se inicia con administraciones intravenosas rápidas para determinar y comparar los diferentes parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración extravasal. (Shargel & Yu, 2016)

#### ***Optimización de la administración intravenosa rápida.***

Se determinaron diferentes escenarios con valores distintos para cada una de las variables a controlar en la optimización del modelo farmacocinético. Estas variables son la dosis de fármaco, la magnitud de flujo de alimentación al recipiente principal que representa la volemia e implica la eliminación, la velocidad de agitación por el sistema magnético en revoluciones por minutos (rpm) y la velocidad de goteo que representa la irrigación extravasal. Cabe resaltar que los parámetros deben permitir la realización de esta metodología en la mitad de la sesión de laboratorio del curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas, lo que se resume en una hora con treinta minutos.

*Aproximación 1 intravenoso rápida.*

Se inició regulando los variables como se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Variables para la Aproximación 1 Tras la Administración por Vía Intravenosa Rápida**

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Flujo de alimentación al recipiente principal (mL/min)</b>	<b>Velocidad de agitación (rpm)</b>	<b>Velocidad de goteo extravasal (gts/min)</b>
4	46	80	20

Fuente: Elaboración propia

Una vez seleccionadas las variables de condiciones de uso del modelo farmacocinético se realizó el corrido del equipo, el muestreo y la medición de las absorbancias en el espectrofotómetro, los resultados se muestran en la tabla 6.

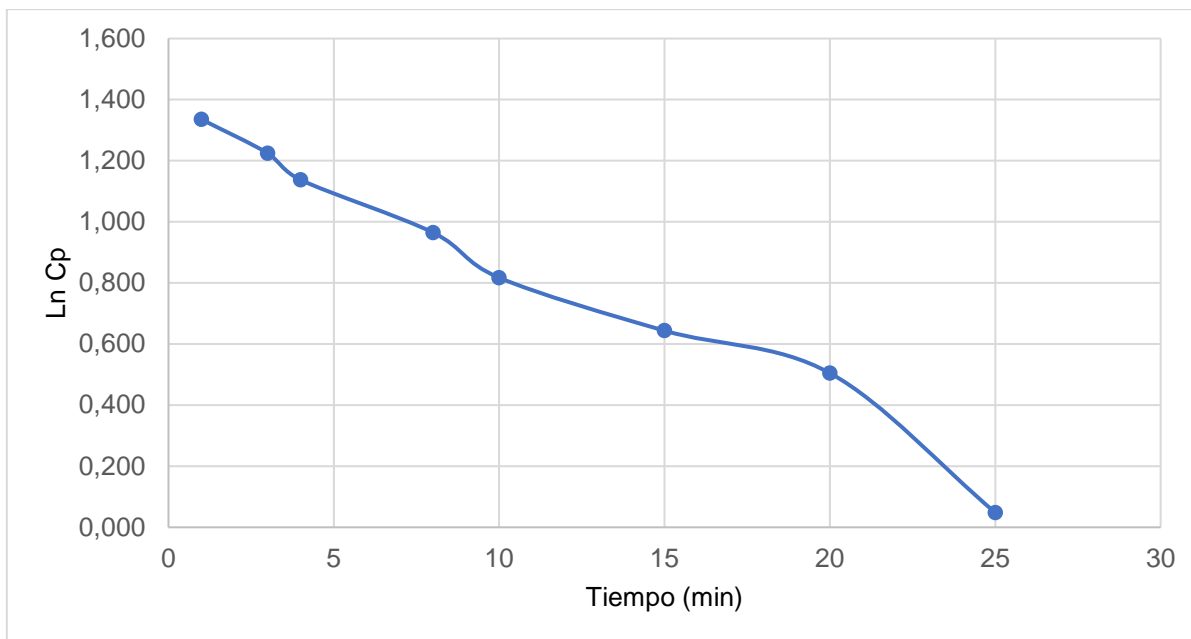
**Tabla 6. Datos de Concentración Obtenidos Tras la Administración Intravenosa Rápida para la Aproximación 1**

Tiempo (min)	Abs	Cp (mg/L)	Ln Cp
1	0,237	3,801	1,335
3	0,216	3,402	1,224
4	0,201	3,118	1,137
8	0,175	2,624	0,965
10	0,156	2,264	0,817
15	0,137	1,903	0,644
20	0,124	1,657	0,505
25	0,092	1,049	0,048

Fuente: Elaboración propia

Como se puede observar en la figura 30, los niveles plasmáticos del azul de bromotimol tienen con comportamiento que concuerda con el tipo de administración, en donde según Shargel y Yu, (2016) la concentración de fármaco en plasma es inversamente proporcional al tiempo que transcurre ya que solo se observa el proceso de eliminación.

**Figura 30. Gráfica de los Logaritmos de la Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 1, Administración Intravenosa**



Fuente: Elaboración propia

Con los datos de los logaritmos de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo tras la administración intravenosa del fármaco se determinaron los parámetros farmacocinéticos característicos de esta vía.

Como se muestra en la tabla 7 la realización de la metodología con los parámetros determinados en la tabla 5 no es factible, ya que el coeficiente de correlación al cuadrado obtenido es de 0,9783 y no cuenta con una linealidad aceptable ya que este dato se relaciona a la variación conjunta lineal existente entre variables y cuanto más cercano a 1 indica una intensidad de asociación mayor.

Al tratarse de una farmacocinética en condiciones ajustadas se espera que la linealidad de las variables sea lo más óptima posible.

**Tabla 7. Parámetros Farmacocinéticos para la Aproximación 1 Tras una Administración Intravenosa Rápida**

<b>Pendiente</b>	-0,0492
<b>Intercepto</b>	1,3632
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9783
<b>Ecuación de la recta</b>	$\text{LnCp}=1,3632-0,0492t$
<b>K<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	0,0492
<b>C<sub>0</sub> (mg/L)</b>	3,91
<b>Vd (L)</b>	1,02
<b>T<sub>1/2</sub> (min)</b>	14
<b>Tiempo de la realización (hh:mm)</b>	2:00

Fuente: Elaboración propia

*Aproximación 2 intravenoso rápida.*

Debido a los resultados poco satisfactorios en las condiciones descritas se consideró aumentar el flujo de alimentación al recipiente principal, pues al limitar en exceso el paso de líquido desde el motor pudo generar que este sufrirá picos y valles de voltaje, generando que la cinética no fuera lineal. En la tabla 8 se muestran los cambios descritos.

**Tabla 8. Parámetros para la Aproximación 2 de la Administración Intravenosa Rápida**

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Flujo de alimentación al recipiente principal (mL/min)</b>	<b>Velocidad de agitación (rpm)</b>	<b>Velocidad de la vía extravasal</b>
4	60	80	20

Fuente: Elaboración propia

Mediante el muestreo plasmática se logró determinar las absorbancias del fármaco a diferentes tiempos, utilizando la curva de calibración se obtuvieron las concentraciones tras la administración intravenosa rápida. Los resultados se muestran en la tabla 9.

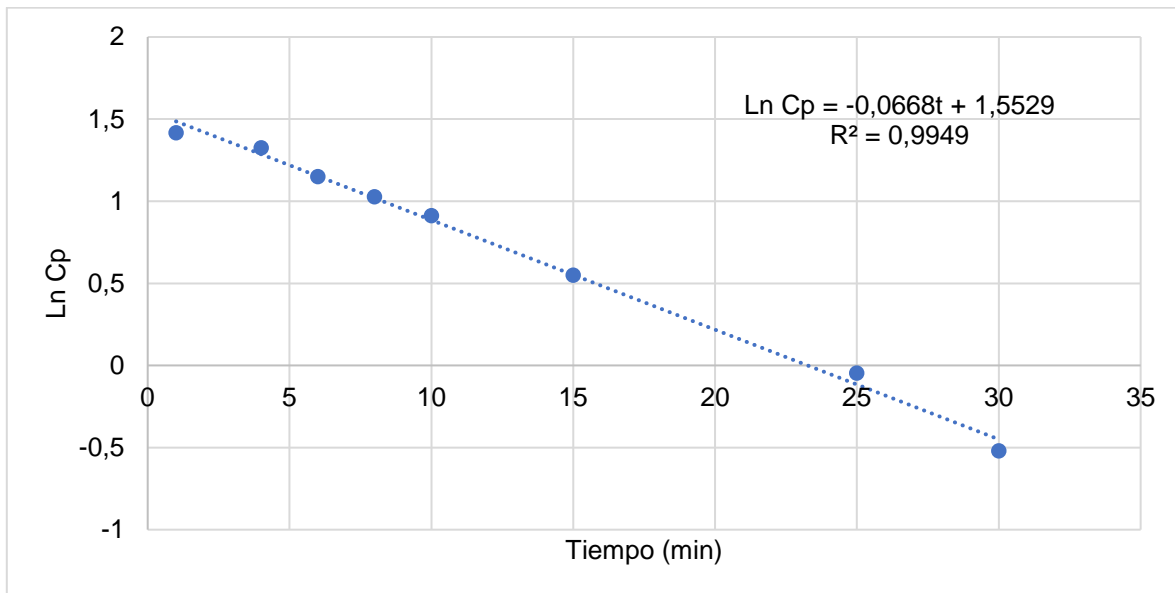
**Tabla 9. Datos de Concentración Obtenidos Tras la Administración Intravenosa Rápida para la Aproximación 2**

Tiempo (min)	Absorbancia	Concentración (mg/L)	Ln Cp
1	0,254	4,123	1,417
4	0,235	3,763	1,325
6	0,203	3,156	1,149
8	0,184	2,795	1,028
10	0,168	2,491	0,913
15	0,128	1,732	0,550
25	0,087	0,954	-0,047
30	0,068	0,594	-0,521

Fuente: Elaboración propia

En esta ocasión el comportamiento de la concentración plasmática que se observa en la figura 31, de igual forma es consistente con lo esperado tras este tipo de administración, siendo de manera descendiente tras el paso del tiempo y además con el tratamiento de los datos se obtuvieron los parámetros que se muestran en la tabla 10.

**Figura 31. Gráfica de los Logaritmos de la Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 2, Administración Intravenosa**



Fuente: Elaboración propia

**Tabla 10. Parámetros Farmacocinéticos para la Aproximación 2 Tras la Administración Intravenosa Rápida**

<b>Pendiente</b>	-0,0668
<b>Intercepto</b>	1,5529
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9949
<b>Ecuación de la recta</b>	$\text{LnCp}=1,5529-0,0668t$
<b>K<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	0,0668
<b>C<sub>0</sub> (mg/L)</b>	4,725
<b>Vd (L)</b>	0,9524
<b>T<sub>1/2</sub> (min)</b>	10,37
<b>Tiempo de la realización (hh:mm)</b>	1:40

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 10 se reflejan los parámetros farmacocinéticos obtenidos de la aproximación 2 luego de la administración intravenosa, acá interesa el tiempo de vida media del fármaco, pues al ser de 10,37 minutos supondría que la administración de dosis múltiple sea a un tiempo mucho mayor, lo que genera un inconveniente por el tiempo limitado para realizar la segunda sesión de la metodología de aprendizaje. Ya que el intervalo de dosificación se estima sumando el tiempo máximo de absorción y el tiempo de vida media de eliminación del fármaco, debido a que las administraciones se deben realizar cuando aún existe un remanente del fármaco para que exista un grado de acumulación de este en el plasma.

*Aproximación 3 intravenoso rápida.*

Se procedió a realizar una tercera aproximación de la administración intravenosa rápida monocompartimental del fármaco, tomando en cuenta que se debía reducir el tiempo de vida media del fármaco, se aumentó el flujo de alimentación al recipiente principal, en este caso debido a que la velocidad de este flujo es proporcional a la velocidad eliminación del fármaco, lo que acortaría el tiempo de vida media de este.

Las condiciones de uso del modelo farmacocinético designadas se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11. Parámetros para la Aproximación 3 Tras la Administración Intravenosa Rápida**

Dosis (mg)	Flujo de alimentación al recipiente principal (mL/min)	Velocidad de agitación (rpm)	Velocidad extravasal (gts/min)
4	80	80	20

Fuente: Elaboración propia

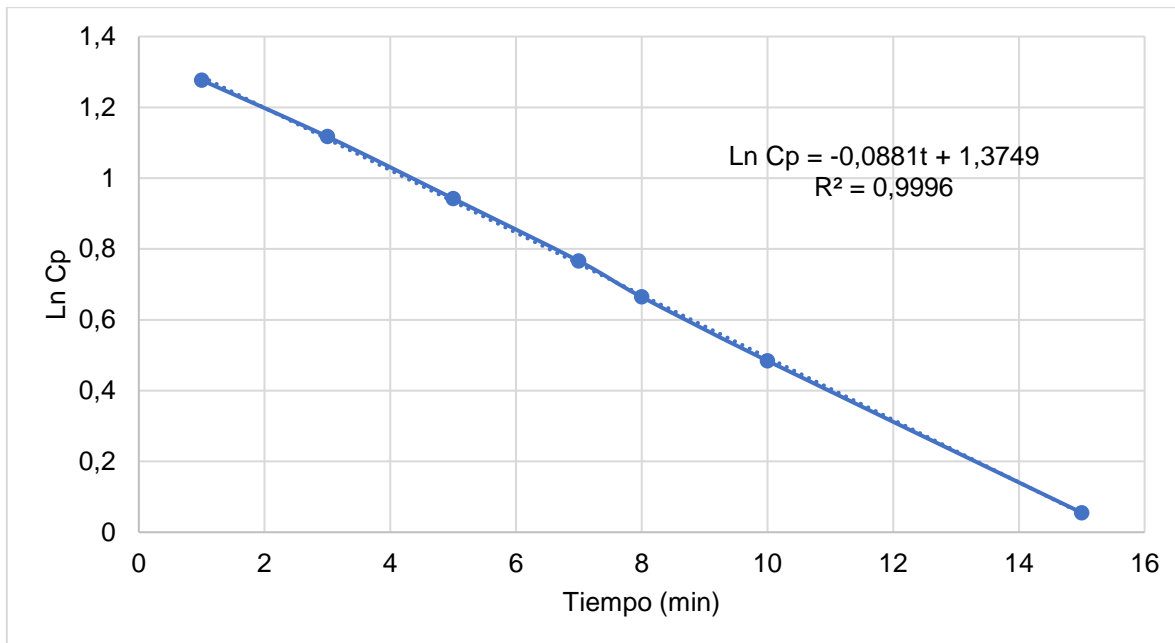
Una vez determinados las condiciones se continuó con la administración de fármaco y muestreo, mediante el tratamiento de los datos obtenidos de las absorbancias se determinan datos de las concentraciones plasmáticas y sus logaritmos naturales se muestran en la tabla 12.

**Tabla 12. Datos de Concentración Obtenidos tras la Administración Intravenosa Rápida para la Aproximación 3**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Abs</b>	<b>Cp (mg/L)</b>	<b>Ln Cp</b>
1	0,22	3,585	1,277
3	0,192	3,057	1,117
5	0,166	2,566	0,942
7	0,144	2,151	0,766
8	0,133	1,943	0,664
10	0,116	1,623	0,484
15	0,086	1,057	0,055

Fuente: elaboración propia

**Figura 32. Gráfica de los Logaritmos de la Concentración Plasmática en función del Tiempo en la Aproximación 3, Administración Intravenosa**



Fuente: Elaboración propia

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos que caracterizan el proceso tras la administración intravenosa rápida del fármaco. El coeficiente de correlación al cuadrado muestra una linealidad aceptable de la recta y se consideran los datos del tiempo medio y el tiempo de realización de la prueba, que se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13. Parámetros Farmacocinéticos para la Aproximación 3 Tras la Administración Intravenosa Rápida**

<b>Pendiente</b>	-0,088
<b>Intercepto</b>	1,375
<b>R<sup>2</sup></b>	1
<b>Ecuación de la recta</b>	$\text{LnCp}=1,375-0,088t$
<b>K<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	0,088
<b>C<sub>0</sub> (mg/L)</b>	3,955
<b>Vd (L)</b>	1,011
<b>T<sub>1/2</sub> (min)</b>	7,865
<b>Tiempo de la realización (hh:mm)</b>	1:20

Fuente: Elaboración propia

Con los parámetros que se obtuvieron tras la tercera aproximación de la optimización de la administración intravenosa rápida se determina que las condiciones de uso que se muestran en la tabla 11 son las adecuadas para la realización ya que bajo estas condiciones, el tiempo de vida media de eliminación del fármaco es de aproximadamente 8 minutos, lo cual conviene por el límite de tiempo que se maneja en las sesiones de laboratorio, además el tiempo de realización de la aproximación fue de 1:20 lo cual se ajusta a lo estipulado dentro de los parámetros necesarios.

Por ultima la linealidad de la cinética en cuanto a la variación de los datos es de 1, siendo esto el mejor coeficiente de correlación al cuadrado que se puede obtener en este tipo de análisis.

### **Determinación de las constantes farmacocinéticas mediante administración extravasal única.**

Una vez realizada la aproximación a las variables optimizadas de funcionamiento del modelo farmacocinético, a través de una administración por vía intravenosa, se procedió a la optimización del modelo para la administración única extravasal.

#### ***Aproximación de la administración única extravasal.***

Una vez que se determinaron las condiciones de uso del equipo optimizado por el ajuste de las variables de funcionamiento del modelo mediante una administración intravenosa, las condiciones de uso funcionan como referencia y supone un comportamiento aproximado de la cinética independientemente de la vía de administración.

Por lo anterior se toma como base las condiciones determinados en la aproximación 3 de la administración intravenosa que se muestran en la tabla 11, esto para cada una de las aproximaciones extravasales y se procede a realizar las pruebas respectivas. Recalcando que se realizó la aproximación de la administración extravasal de dosis única por triplicado para así generar datos estadísticos más fiables.

La velocidad de ingreso de flujo al modelo se establece en 80 mililitros por minuto, el goteo del sistema extravasal en 20 gotas por minuto, la velocidad de agitación en 80 rpm y una dosis de 4 mg de azul de bromotimol.

Se procedió a realizar las tres aproximaciones extravasales de dosis única con estas condiciones descritas. Además, recalcar que se utilizó el método de residuales para la determinación de los parámetros farmacocinéticos.

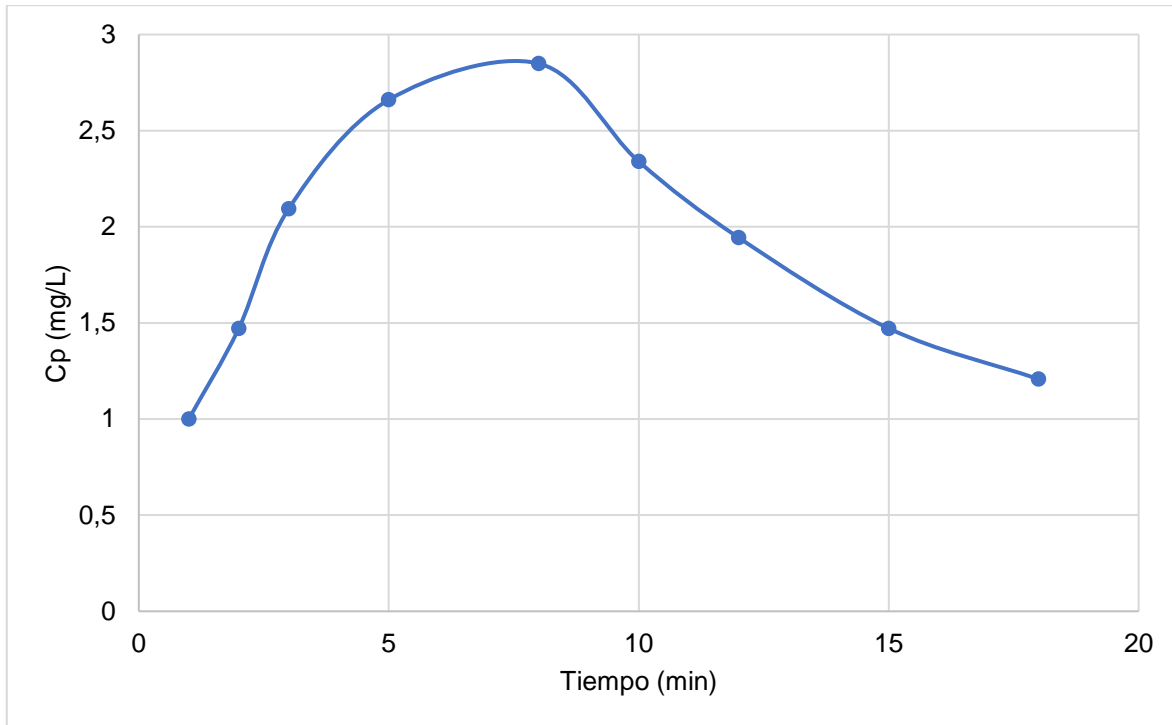
*Aproximación 1 extravasal dosis única.*

**Tabla 14. Datos de Concentración Plasmática Tras la Aproximación 1 Administración Extravasal**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Abs</b>	<b>Cp (mg/L)</b>	<b>Ln Cp</b>
<b>1</b>	0,083	1	2,22E-16
<b>2</b>	0,108	1,472	0,386
<b>3</b>	0,141	2,094	0,739
<b>5</b>	0,171	2,660	0,978
<b>8</b>	0,181	2,850	1,047
<b>10</b>	0,154	2,340	0,850
<b>12</b>	0,133	1,943	0,664
<b>15</b>	0,108	1,472	0,386
<b>18</b>	0,094	1,207	0,189

Fuente: Elaboración propia

**Figura 33. Gráfica de las Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 1, Administración Extravasas**



Fuente: Elaboración propia

Luego de realizar el muestreo plasmática de fármaco se realizó el tratamiento del tabulado de los datos para la obtención de las concentraciones plasmáticas en cada uno de los tiempos establecidos. Para esto se llevaron las muestras al espectrofotómetro y se midieron las absorbancias a una longitud de onda de 614 nm.

Como lo indica esta vía de administración se inició determinando los parámetros farmacocinéticos de la etapa en que la eliminación es más representativa, siendo los datos del minuto ocho en adelante según las concentraciones obtenidas. Utilizando la ecuación 9 se determinó la constante de eliminación, el valor de  $C^0$  y el valor del coeficiente de correlación al cuadrado. Con la ecuación 3 se determinó el tiempo de vida media de eliminación del fármaco.

**Tabla 15. Parámetros Farmacocinéticos del Proceso de Eliminación Tras la Aproximación 1 Administración Extravasal**

<b><math>k_{el}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	0,0867
<b><math>\text{Ln}(C^0)</math></b>	1,7196
<b><math>C^0</math> (mg/L)</b>	5,5824
<b>Ecuación de la recta</b>	$\text{Ln}C_p = 1,7196 - 0,0867 * t$
<b><math>t_{1/2}</math> (min)</b>	7,9954
<b><math>R^2</math></b>	0,9945
<b>Vd (L)</b>	0,93

Fuente: Elaboración propia

Siguiendo con el procedimiento descrito para obtener los parámetros tras la administración extravasal, y si se sabe que el muestreo en el sitio de administración no se puede realizar, se extrapolaron los datos del proceso en donde la absorción es más significativa con el uso de la ecuación 9, a estos se le restaron las concentraciones plasmáticas para así obtener los resultados de las concentraciones remanentes (A) en el sitio de absorción como se muestra en la ecuación 10.

**Tabla 16. Concentraciones Extrapoladas y Remanentes del Sitio de Administración de la Aproximación 1 Administración Extravasal**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Concentraciones extrapoladas (mg/L)</b>	<b>Concentraciones remanentes (A) (mg/L)</b>	<b>Ln A</b>
<b>1</b>	5,119	4,119	1,416
<b>2</b>	4,694	3,222	1,170
<b>3</b>	4,304	2,210	0,793
<b>5</b>	3,619	0,958	-0,042

Fuente: Elaboración propia

Con los datos de las concentraciones remanentes en el sitio de administración y dando tratamiento matemático a estos para la linealidad de los datos según la ecuación 7 se determinaron los parámetros farmacocinéticos que caracterizan esta administración como lo son la constante de absorción, el valor de  $A^0$ , el tiempo y la concentración máxima de absorción según las ecuaciones 13 y 14 respectivamente y el coeficiente de correlación al cuadrado.

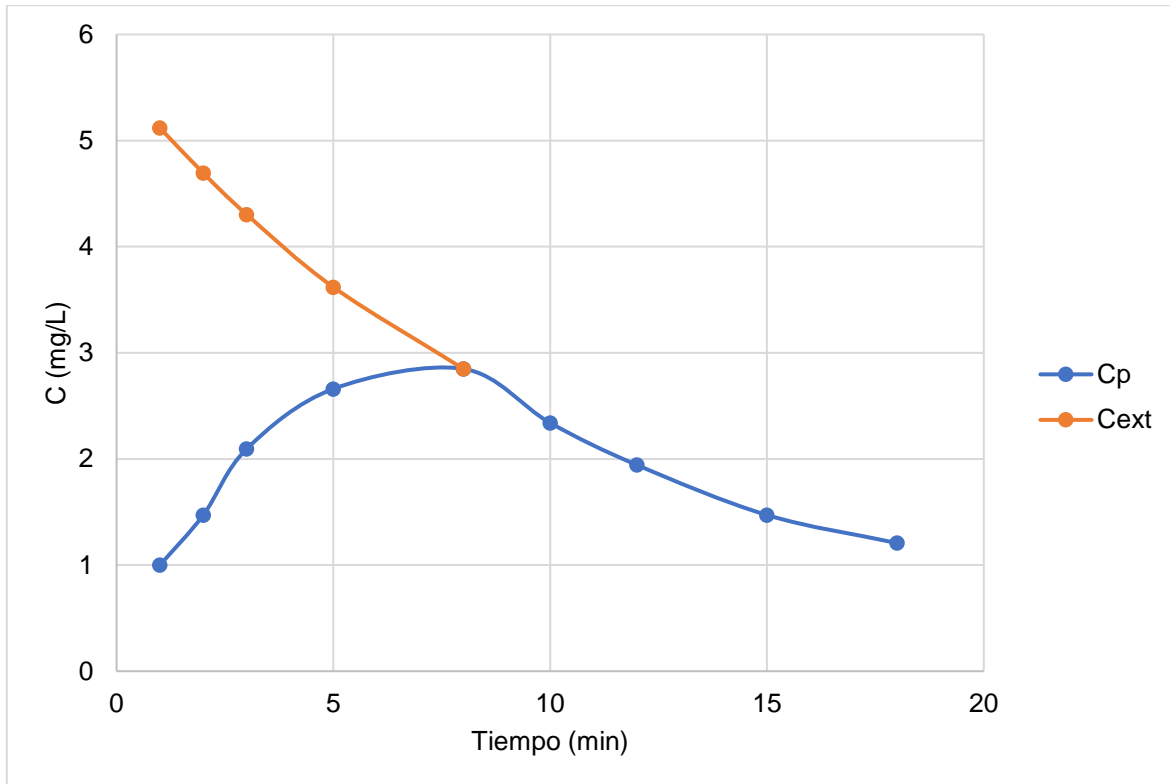
**Tabla 17. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Absorción tras la Aproximación 1, Administración Extravasal**

<b><math>K_a</math> (min<sup>-1</sup>)</b>	0,3717
<b>Ln A<sup>0</sup></b>	1,8561
<b>A<sup>0</sup> (mg/L)</b>	6,3984
<b>Ecuación de la recta</b>	Ln A= 1,8561-0,3717 * t
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9899
<b>t<sub>máx</sub> (min)</b>	5,1080
<b>Cp<sub>máx</sub> (mg/L)</b>	3,4353

Fuente: Elaboración propia

Como parte de la visualización de los procesos se adjuntó la figura 34 en donde se observó las concentraciones extrapoladas y las concentraciones plasmáticas del fármaco.

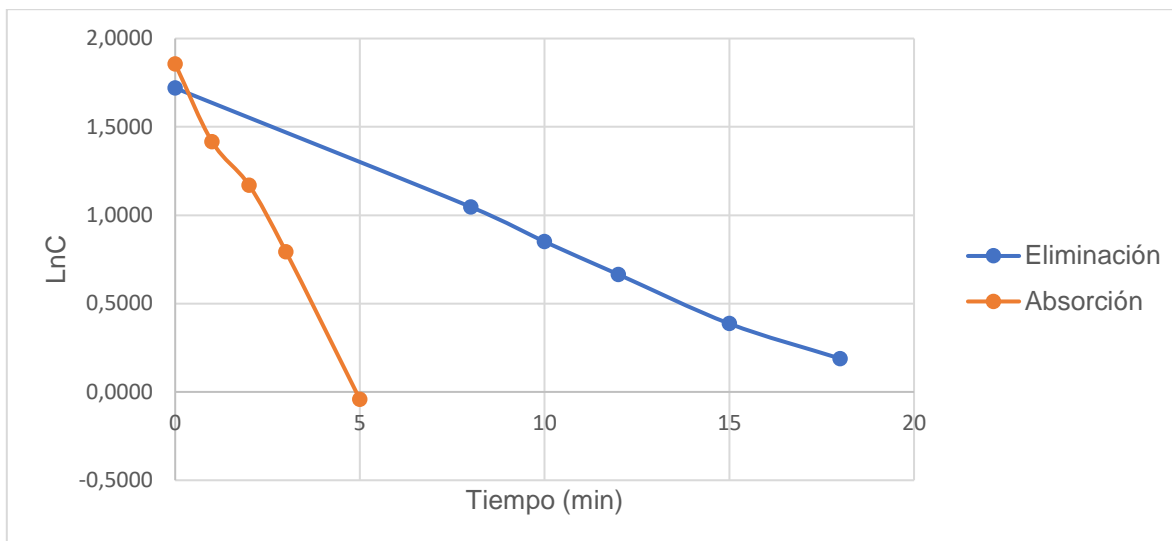
**Figura 34. Concentraciones Plasmáticas y Concentraciones Extrapoladas de la Aproximación 1, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: Elaboración propia

Los datos extrapolados representan la concentración de fármaco en el sitio donde ocurre el proceso de absorción y la diferencia entre estos y las concentraciones plasmáticas en el mismo tiempo es el remanente de fármaco en el sitio de absorción.

**Figura 35. Gráfica del Proceso de Absorción y Eliminación del Fármaco Luego de la Aproximación 1, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: elaboración propia.

Una vez determinadas las constantes y parámetros farmacocinéticos del total del proceso se determinan el tiempo de administración si se realizara un régimen de dosificación múltiple sumando el tiempo máximo de absorción y el tiempo de vida media de eliminación, además, se determinó el tiempo de latencia como se muestran en la tabla 18. Este último al tratarse de un periodo de latencia muy corto se consideró como despreciable para la realización de los cálculos.

**Tabla 18. Valor de los Tiempos de Administración y Periodo de Latencia de la Aproximación 1, Administración Extravasal Dosis Única**

$\tau$ (min)	13,103
$t_0$ (min)	0,48

Fuente: Elaboración propia

*Aproximación 2 administración extravasal*

Como se ha mencionado se mantuvieron las mismas condiciones de uso del modelo farmacocinético que se muestran en a tabla 11 de la Aproximación 3 intravenoso rápido. Utilizando 4 mg de azul de bromotimol como dosis, una velocidad de ingreso de flujo de 80 mililitros por minuto, una velocidad de goteo del sistema extravasal de 20 gotas por minuto y una velocidad de agitación de 80 rpm.

Se muestreó el modelo en los tiempo determinados, se llevaron las muestras al espectrofotómetro y se midieron las absorbancias a una longitud de onda de 614 nm.

El tratamiento de los datos se realizó de la misma manera que en la aproximación 1 extravasal de dosis única.

**Tabla 19. Valor de las Absorbancias, Concentraciones Plasmáticas y el Logaritmo Natural de las Concentraciones Plasmáticas Tras la Aproximación 2 Administración Extravasal**

Tiempo (min)	Abs	Cp (mg/L)	Ln Cp
1,5	0,091	1,151	0,141
3	0,135	1,981	0,684
4,5	0,158	2,415	0,882
8	0,176	2,755	1,013
10	0,151	2,283	0,825
12	0,129	1,868	0,625
16	0,105	1,415	0,347
18	0,089	1,113	0,107
20	0,081	0,962	-0,038
22	0,072	0,792	-0,233
25	0,066	0,679	-0,387

Fuente: Elaboración propia

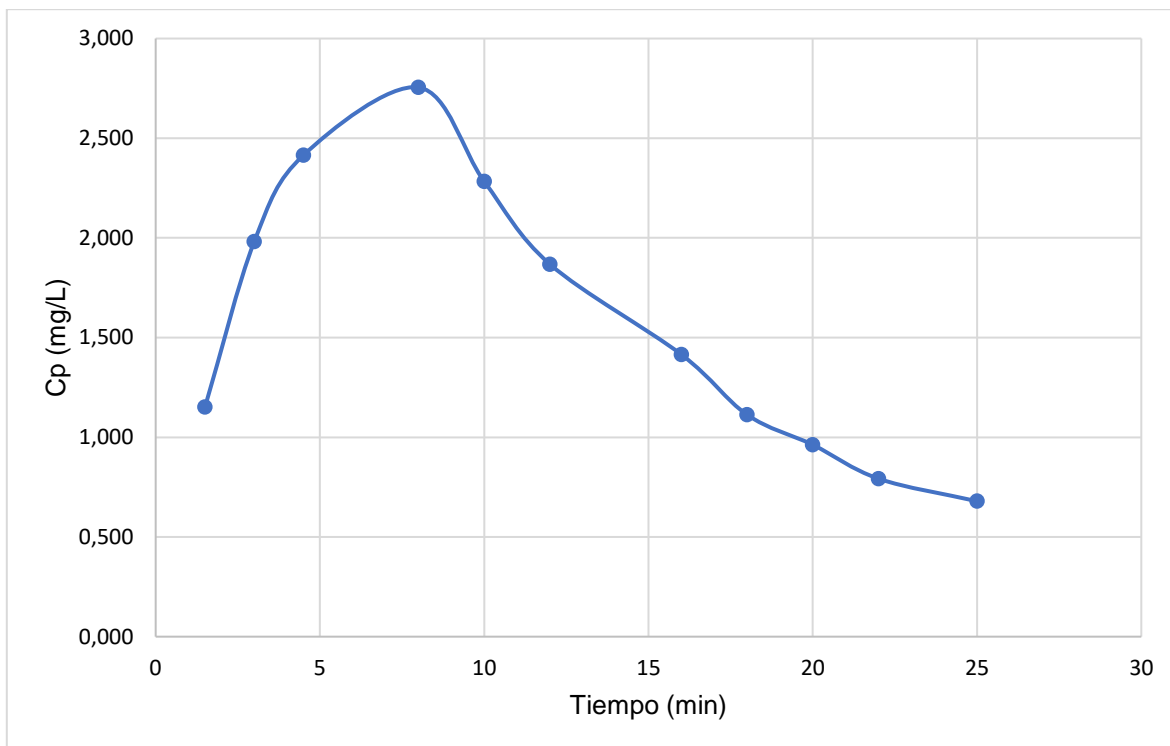
Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de la etapa donde la eliminación es más representativa. Esto sucedió desde el minuto ocho en adelante.

**Tabla 20. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Eliminación Tras la Aproximación 2 Administración Extravasal Dosis Única**

<b><math>k_{el}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	0,0843
<b><math>\text{Ln}(C^0)</math></b>	1,6623
<b><math>C^0</math> (mg/L)</b>	5,2712
<b>Ecuación de la recta</b>	$\text{Ln } C_p = 1,6623 - 0,0843 * t$
<b><math>t_{1/2}</math> (min)</b>	8,226
<b><math>R^2</math></b>	0,9949
<b><math>V_d</math> (L)</b>	0,93

Fuente: Elaboración propia

**Figura 36. Gráfica de las Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 2, Administración Extravasas**



Fuente: Elaboración propia

Con la ecuación de la recta obtenida en la tabla 21 y mediante una extrapolación de las concentraciones se logró determinar los valores de las concentraciones presentes en el sitio de absorción en función del tiempo que se presentan en la tabla 21.

**Tabla 21. Concentraciones Extrapoladas y Remanentes del Sitio de Administración de la Aproximación 2 Administración Extravasal**

Tiempo (min)	$C_{ext}$ (mg/L)	A (mg/L)	Ln A
1,5	4,645	3,494	1,251
3	4,094	2,113	0,748
4,5	3,608	1,193	0,176

Fuente; Elaboración propia

Con los datos de la tabla 21 y el tratamiento matemático adecuado se logró determinar los parámetros que caracterizan el proceso de absorción de fármaco mostrándose estos en la tabla 23

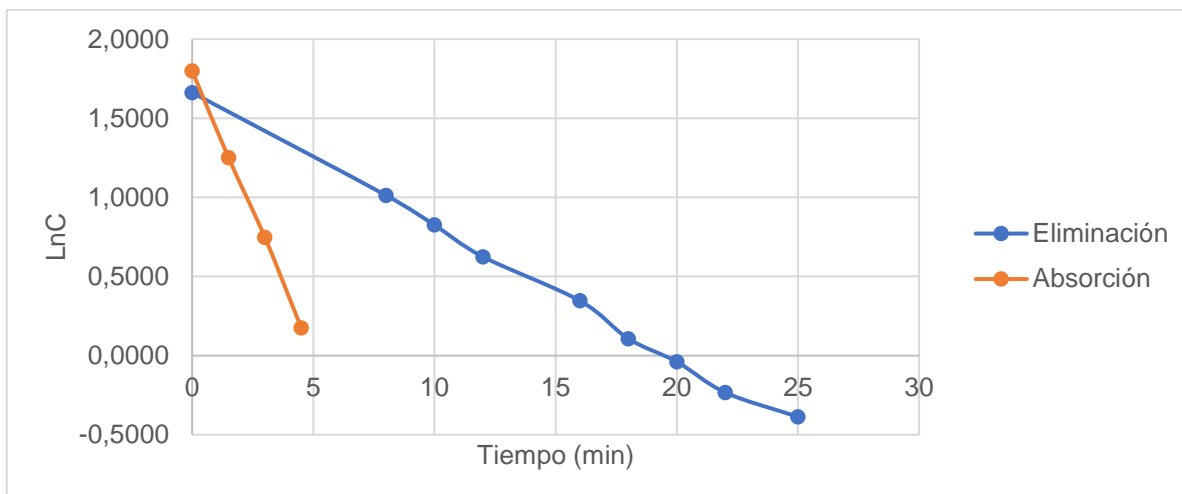
**Tabla 22. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Absorción tras la Aproximación 2 Administración Extravasal Dosis Única**

$k_a$ (min <sup>-1</sup> )	0,3717
Ln A <sup>0</sup>	1,8561
A <sup>0</sup> (mg/L)	6,3984
Ecuación de la recta	Ln A= 1,8561 – 0,3717 * t
R <sup>2</sup>	0,9899
$t_{max}$ (min)	5,1080
$C_{p_{max}}$ (mg/L)	3,4353

Fuente: Elaboración propia

Por último, al haber determinado las constantes de estos procesos se procede a calcular el tiempo de dosificación y el periodo de latencia que se muestran en la tabla 24.

**Figura 37. Gráfica de las Pendientes de Absorción y Eliminación del Fármaco para la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: Elaboración propia

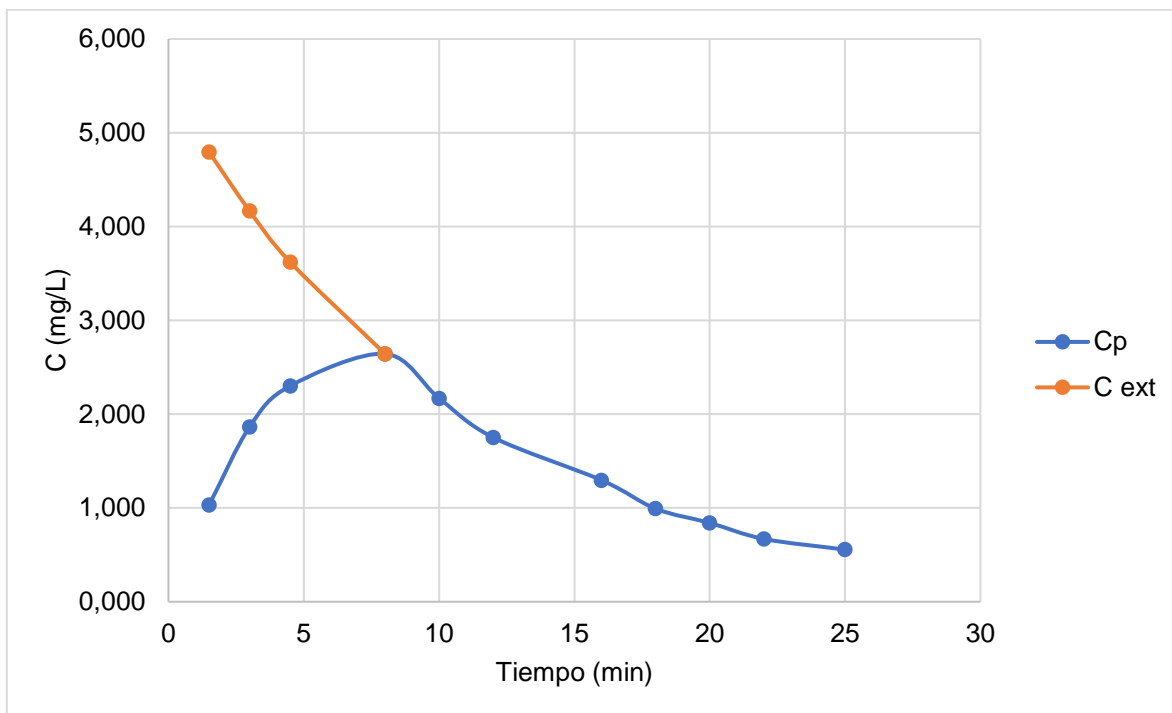
**Tabla 23. Periodo de Latencia y Tiempo de Dosificación de la Aproximación 2 Administración Extravasal.**

$\tau$ (min)	13,103
$t_0$ (min)	0,48

Fuente: Elaboración propia

En la figura 38 se muestran las concentraciones de fármaco de los procesos de absorción y eliminación para la visualización de los procesos.

**Figura 38. Concentraciones Plasmáticas y Concentraciones Extrapoladas de la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: Elaboración propia

*Aproximación 3 extravasal*

Se continuó con la aproximación número tres, en donde se mantienen los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la tabla 12 que corresponden a la aproximación de la administración intravenosa rápida 3. En donde las condiciones fueron 4 mg de dosis de azul de bromotimol, la velocidad de ingreso de flujo de 80 mililitros por minuto, la velocidad de goteo del sistema extravasal de 20 gotas por minutos y la velocidad de agitación de 80 rpm.

Se administró el fármaco al organismo y se tomaron muestras plasmáticas a diferentes tiempo. Se midieron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 614 y mediante el uso de la curva de calibración se logró determinar las concentraciones plasmáticas y los logaritmos naturales de las concentraciones plasmáticas en cada uno de los tiempos de muestreo.

El tratamiento de los datos se realizó de la misma manera que en la aproximación 1 extravasal.

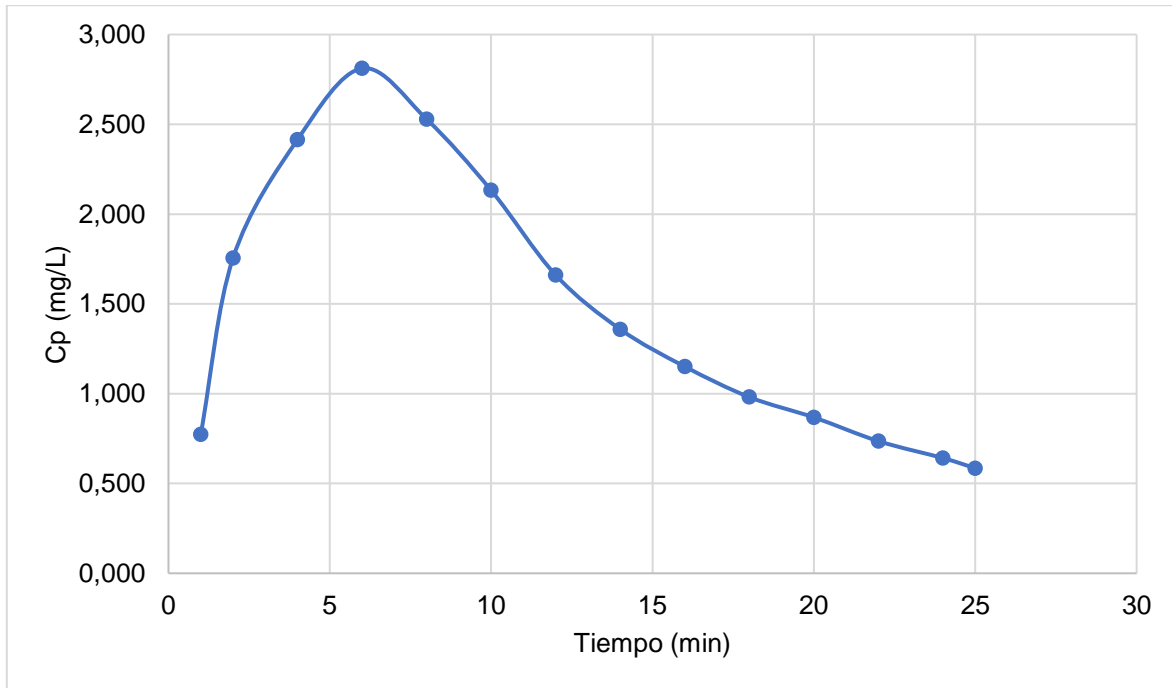
**Tabla 24. Concentraciones Plasmáticas, Absorbancias y Logaritmos Naturales de las Concentraciones Plasmáticas tras la Aproximación 3 Administración Extravasal Dosis Única**

Tiempo (min)	Abs	Cp (mg/L)	Ln Cp
1	0,071	0,774	-0,257
2	0,123	1,755	0,562
4	0,158	2,415	0,882
6	0,179	2,811	1,034
8	0,164	2,528	0,928
10	0,143	2,132	0,757
12	0,118	1,660	0,507
14	0,102	1,358	0,306
16	0,091	1,151	0,141
18	0,082	0,981	-0,019
20	0,076	0,868	-0,142
22	0,069	0,736	-0,307
24	0,064	0,642	-0,444
25	0,061	0,585	-0,536

Fuente: Elaboración propia

La figura 39 muestra la forma de la curva de los niveles plasmáticos de fármaco en función del tiempo.

**Figura 39. Gráfica de las Concentración Plasmática en Función del Tiempo en la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: Elaboración propia

Con los datos que representan solo el proceso de la eliminación de fármaco se logran determinar los parámetros que rigen el proceso, se muestran en la tabla 25.

**Tabla 25. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Eliminación Tras la Aproximación 3 Administración Extravasal**

<b><math>k_{el}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	0,0845
<b><math>\text{Ln}(C^0)</math></b>	1,5464
<b><math>C^0</math> (mg/L)</b>	4,6943
<b>Ecuación de la recta</b>	$\text{Ln}(C_p) = 1,5464 - 0,0845 * t$
<b><math>t_{1/2}</math> (min)</b>	8,204
<b><math>R^2</math></b>	0,9942
<b>Vd (L)</b>	1,11

Fuente: Elaboración propia

Cuando se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos del proceso de eliminación definidos se procedió a determinar las concentraciones de fármaco en el sitio de absorción en función del tiempo y el logaritmo natural de las concentraciones, lo cual se muestra en la tabla 26.

**Tabla 26. Concentraciones y Logaritmo Natural de las Concentraciones en el Sitio de Absorción Tras la Aproximación 3 Administración Extravasal**

<b>Tiempo (min)</b>	<b><math>C_{ext}</math> (mg/L)</b>	<b>A (mg/L)</b>	<b>Ln A</b>
1	4,845	4,072	1,404
2	4,454	2,699	0,993
4	3,763	1,348	0,299

Fuente: Elaboración propia

Una vez obtenidos los datos del sitio de absorción se continuó con el cálculo de los parámetros farmacocinéticos que caracterizan este proceso, los cuales se muestran en la tabla 27.

**Tabla 27. Parámetros Farmacocinéticos que Rigen el Proceso de Absorción Tras la Aproximación 3 Administración Extravasal**

<b><math>k_a</math> (min<sup>-1</sup>)</b>	0,3654
<b>Ln A<sup>0</sup></b>	1,7512
<b>A<sup>0</sup> (mg/L)</b>	5,7615
<b>Ecuación de la recta</b>	Ln (A)= 1,7512 – 0,3654 *t
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9981
<b>t<sub>max</sub> (min)</b>	5,2126
<b>Cp<sub>max</sub> (mg/L)</b>	2,8733

Fuente: Elaboración propia

Una vez obtenidos los parámetros farmacocinéticos que rigen el proceso de absorción y el proceso de eliminación se procede a determinar el tiempo de dosificación y el periodo de latencia de la aproximación 3 extravasal, los cuales se muestran en la tabla 28.

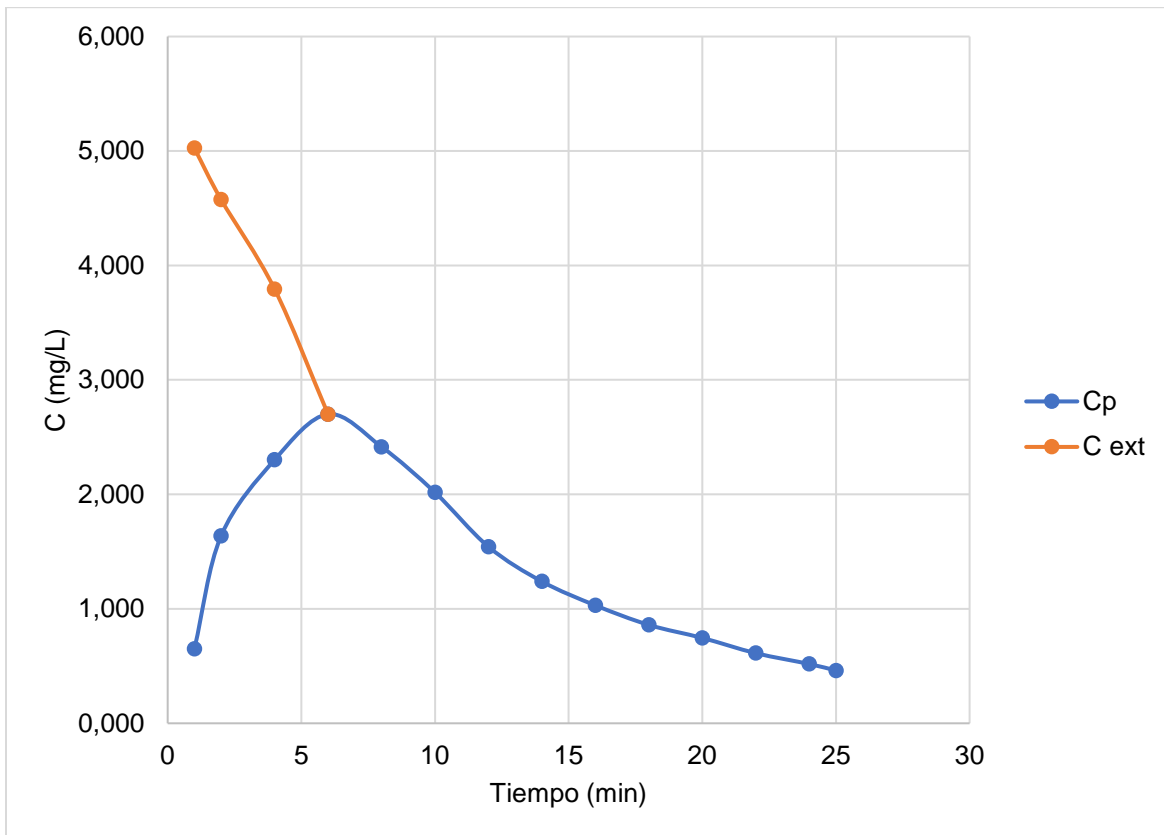
**Tabla 28. Periodo de Latencia y Tiempo de Dosificación Tras la Aproximación 3, Administración Extravasal**

$\tau$ (min)	13,42
$t_0$ (min)	0,73

Fuente: Elaboración propia

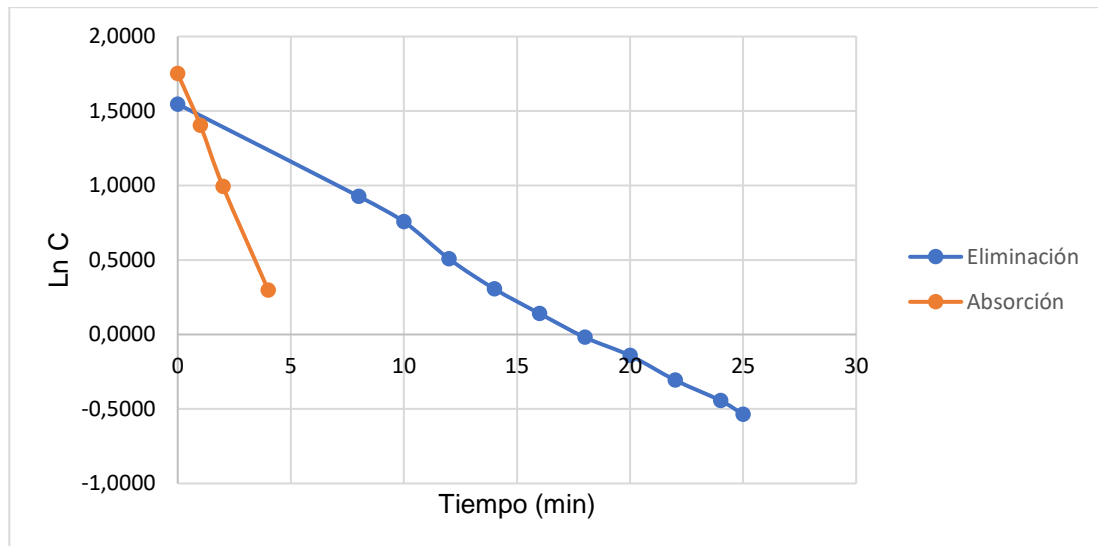
En la figura 40 se mostró el proceso completo de la absorción y eliminación del fármaco tras la aproximación 3 administración extravasal dosis única.

**Figura 40. Concentraciones Plasmáticas y Concentraciones Extrapoladas de la Aproximación 2, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: Elaboración propia

**Figura 41. Gráfica de las Pendientes de Absorción y Eliminación del Fármaco para la Aproximación 3, Administración Extravasal Dosis Única**



Fuente: Elaboración propia

*Estadística de las administraciones extravasales de dosis única*

Una vez que se realizó por triplicado la aproximación de la administración extravasal en dosis única se realizó una estadística de los parámetros determinados, esto con la finalidad de que los datos sean confiables, con estos parámetros se procederá a realizar la administración extravasal en dosis múltiples, la estadística se muestra en la tabla 29.

**Tabla 29. Estadística de los Parámetros Farmacocinéticos Tras Tres Aproximación del Modelo Farmacocinético**

	<b>Promedio</b>	<b>DS</b>	<b>DSR</b>
<b><math>k_{el}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	0,085	0,001	1,579
<b><math>\text{Ln}(C^0)</math></b>	1,643	0,088	5,373
<b><math>C^0</math> (mg/L)</b>	5,183	0,451	8,694
<b><math>t_{1/2\text{el}}</math> (min)</b>	8,142	0,127	1,565
<b><math>R^2</math></b>	0,995	0,000	0,035
<b>Vd (L)</b>	1,012	0,089	8,751
<b><math>K_a</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	0,365	0,007	1,828
<b><math>\text{Ln } A^0</math></b>	1,802	0,052	2,911
<b><math>A^0</math> (mg/L)</b>	6,070	0,319	5,254
<b><math>R^2</math></b>	0,996	0,005	0,492
<b><math>t_{\text{max}}</math> (min)</b>	5,201	0,088	1,683
<b><math>C_{p\text{max}}</math> (mg/L)</b>	3,179	0,284	8,939
<b><math>\tau</math> (min)</b>	13,343	0,212	1,591
<b><math>t_0</math> (min)</b>	0,570	0,138	24,216

Fuente: Elaboración propia

Con estos parámetros se realizaron los cálculos matemáticos donde se determinó la concentración mínima en estado estacionario, la concentración mínima tras la primera administración, la concentración máxima en estado estacionario, el tiempo máximo en estado estacionario y el grado de acumulación del fármaco. Todo esto con la finalidad de estipular un

punto de referencia con respecto a la siguiente fase de aproximación que será la de la administración extravasal en dosis múltiple, estos parámetros se muestran en la tabla 30.

**Tabla 30. Parámetros de Concentración Máxima y Mínima en Estado Estacional Esperados para la Administración de Dosis Múltiple Extravasal**

<b><math>C_{\min 1}</math> (mg/L)</b>	1,66
<b><math>C_{\min ee}</math> (mg/L)</b>	2,44
<b>R</b>	1,47
<b><math>t_{\max ee}</math> (min)</b>	6,56
<b><math>C_{\max ee}</math> (mg/L)</b>	3,33

Fuente: Elaboración propia

Las niveles de las concentraciones plasmáticas tras la administración extravasal que presentan las tres aproximaciones tienen una morfología esperable por este tipo de administración como lo menciona Doménech, Martínez & Peraire, (2013) , en donde se evidenciaron en las figuras 33, 36 y 39 que el proceso consta de dos etapas bien marcadas, una inicial donde se observó el aumento de fármaco en sangre en función del tiempo, esto representa el proceso de absorción de fármaco desde el sitio de la administración. La segunda etapa que se evidenció es la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármaco, lo que representa el proceso de eliminación de este.

En cuanto a los valores de las constantes de eliminación y las constantes de absorción como se muestra en las figuras 35, 37 y 41 en donde se representan las pendientes de la recta de la linealización de cada proceso, se puede observar que la constante de absorción tiene un valor numérico mayor al de la constante de absorción. Esto debido a que los dos procesos son fisiológicos y ocurren con una cinética de primer orden, en el sitio de administración está

la mayor concentración de fármaco y la velocidad de absorción es directamente proporcional a esto. En cambio, en el plasma solo existen concentraciones absorbidas lo que supone un número menor y la velocidad de eliminación es proporcional a esta concentración.

Por otra parte, el tiempo máximo de absorción representa el tiempo que tarda el fármaco en ser absorbido, por lo que este tiempo se relaciona a la concentración máxima que se puede absorber luego de una dosis de fármaco.

El tiempo de administración se determinó sumando el tiempo máximo de absorción y el tiempo de vida media de eliminación. Esto porque para lograr un estado en equilibrio en una administración múltiple debe existir un remanente de fármaco en plasma lo que genera un grado de acumulación tras cada dosis. Para este proyecto el tiempo de administración se estimó en 13,343 minutos, lo que se redondeara a 13 minutos por efecto de practicidad.

La realización de las tres aproximaciones, como se ha descrito, es para generar datos que evidencien si esta metodología es reproducible para el uso de los estudiantes de farmacocinética. En estas aproximaciones no se consideró que el tiempo de muestreo deba ser el mismo, para así poder determinar que la farmacocinética tampoco depende de esta variable.

En la tabla 29 se tabulan las estadísticas de los datos obtenidos de las tres aproximaciones extravasales de dosis única. Aquí podemos observar que la constante de eliminación obtuvo una desviación estándar relativa de 1,579 lo que representa un porcentaje pequeño en la variación de los datos. Además, recalcar la desviación estándar relativa de la constante de absorción de 1,828 lo cual también nos indica un poco variación entre los datos de las tres aproximaciones.

Lo mismo ocurre con la desviación estándar relativa del valor de  $C^0$ , el tiempo de vida media de eliminación, el volumen de distribución,  $A^0$ , el tiempo máximo de absorción, la concentración máxima absorbida y el tiempo de dosificación, existe en cada uno de estos un valor menor al 10% evidenciando que los datos presentan poca variabilidad. En cuanto al período de latencia que presenta una desviación estándar relativa de 24,216 a pesar de ser un porcentaje alto de variación de los datos, este dato es despreciable por su valor numérico.

Lo anterior refleja la alta reproducibilidad que presenta la metodología de aprendizaje en cuanto a la administración extravasal de dosis única.

En cuanto a los datos que se muestran en la tabla 30 se utilizaron como una referencia de los que se obtendrán en las aproximaciones extravasales de dosis múltiple.

### **Administración extravasal de dosis múltiple.**

Al lograr una reproductividad de manera exitosa por medio la administración extravasal de dosis múltiple se estableció que las condiciones de uso utilizadas en estas aproximaciones son las adecuadas para la realización de las aproximaciones de la administración extravasal de dosis múltiple. Además, se determinó que el intervalo de dosificación sería de 13 minutos apoyándose en las mismas razones mencionadas.

Al igual que en la aproximación del modelo farmacocinético tras la administración extravasal de dosis única, en esta sección de las aproximaciones también se realizaron por triplicado para recabar datos más certeros y confiables.

#### ***Aproximación 1 extravasal dosis múltiple.***

Se reguló el modelo farmacocinético según las condiciones de uso obtenidas en la aproximación 3 intravenoso que se muestran en la tabla 12. En donde las condiciones son la velocidad de ingreso de flujo 80 mililitros por minuto, la velocidad de goteo del sistema extravasal 20 gotas por minuto, la velocidad de agitación en 80 rpm y una dosis de 4 mg de azul de bromotimol, además el intervalo de dosificación de cada 13 minutos.

Se administró el fármaco y se tomaron muestras plasmáticas a diferentes tiempos. En la tabla 31 se muestran los datos de las concentraciones plasmáticas del fármaco y en la figura 42 se visualiza el comportamiento de las concentraciones plasmáticas tras aproximación 1 de dosis múltiple por vía extravasal.

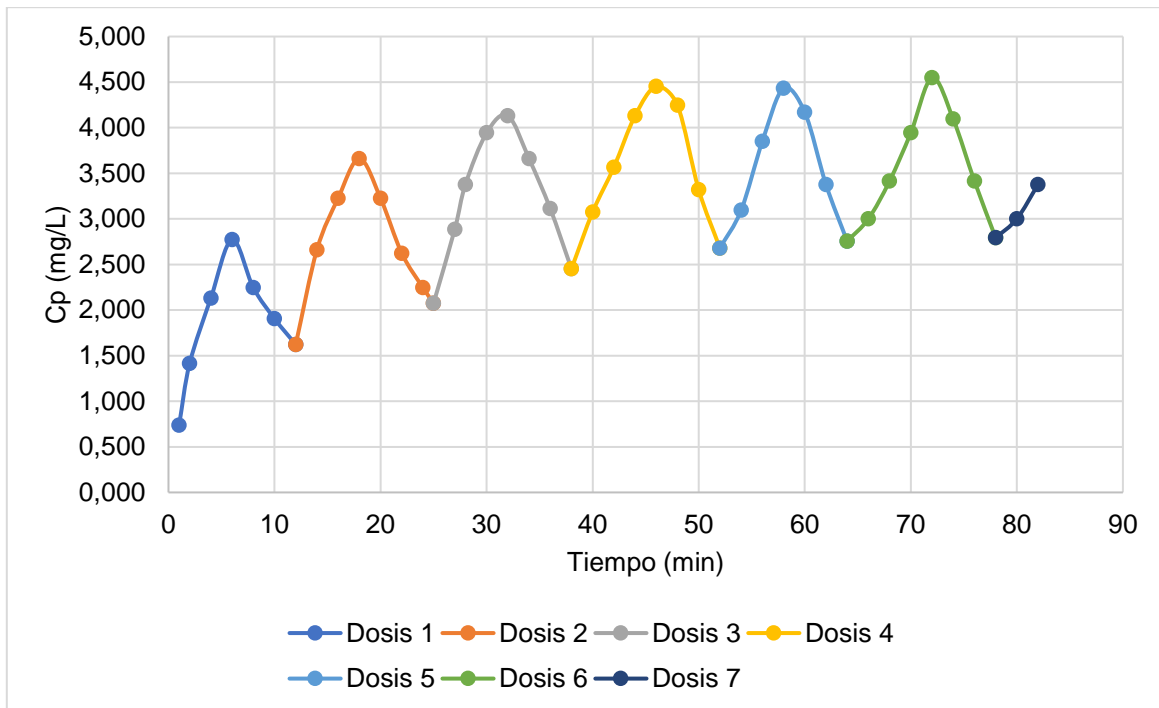
**Tabla 31. Datos de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 1, Administración de Dosis Múltiple Extravasal**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia</b>	<b>Cp (mg/L)</b>
1	0,069	0,736
2	0,105	1,415
4	0,143	2,132
6	0,177	2,774
8	0,149	2,245
10	0,131	1,906
12	0,116	1,623
14	0,171	2,660
16	0,201	3,226
18	0,224	3,660
20	0,201	3,226
22	0,169	2,623
24	0,149	2,245
25	0,14	2,075
27	0,183	2,887
28	0,209	3,377
30	0,239	3,943
32	0,249	4,132
34	0,224	3,660
36	0,195	3,113
38	0,16	2,453

<b>40</b>	0,193	3,075
<b>42</b>	0,219	3,566
<b>44</b>	0,249	4,132
<b>46</b>	0,266	4,453
<b>48</b>	0,255	4,245
<b>50</b>	0,206	3,321
<b>52</b>	0,172	2,679
<b>54</b>	0,194	3,094
<b>56</b>	0,234	3,849
<b>58</b>	0,265	4,434
<b>60</b>	0,251	4,170
<b>62</b>	0,209	3,377
<b>64</b>	0,176	2,755
<b>66</b>	0,189	3,000
<b>68</b>	0,211	3,415
<b>70</b>	0,239	3,943
<b>72</b>	0,271	4,547
<b>74</b>	0,247	4,094
<b>76</b>	0,211	3,415
<b>78</b>	0,178	2,792
<b>82</b>	0,209	3,377

Fuente: Elaboración propia

**Figura 42. Gráfica de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 1, Administración Extravasal de dosis Múltiple**



Fuente: Elaboración propia

**Tabla 32. Constantes de Eliminación Luego de Cada Administración, Aproximación 1 Extravasal Dosis Múltiple**

<b>Número de dosis</b>	<b><math>k_{el}</math> (min<sup>-1</sup>)</b>
1	0,089
2	0,087
3	0.086
4	0.088
5	0.082
6	0.082

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 33. Estadística de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Dosis, Aproximación 1 Extravasal Dosis Múltiple**

<b>Promedio</b>	0,086
<b>DS</b>	0,003
<b>DSR</b>	3,536

Fuente: Elaboración propia

***Aproximación 2 extravasal de dosis múltiple.***

Se reiteró a la utilización del modelo farmacocinético con las condiciones de uso que se muestran en la tabla 12. En donde las condiciones son la velocidad de ingreso de flujo 80 mililitros por minuto, la velocidad de goteo del sistema extravasal 20 gotas por minuto, la velocidad de agitación en 80 rpm y una dosis de 4 mg de azul de bromotimol. Además, el intervalo de dosificación de cada 13 minutos.

Se administró el fármaco y se tomaron muestras plasmáticas en diferentes intervalos de tiempo para determinar las concentraciones plasmáticas. Donde los datos recopilados se muestran en la tabla 34 y se visualizan en la figura 43.

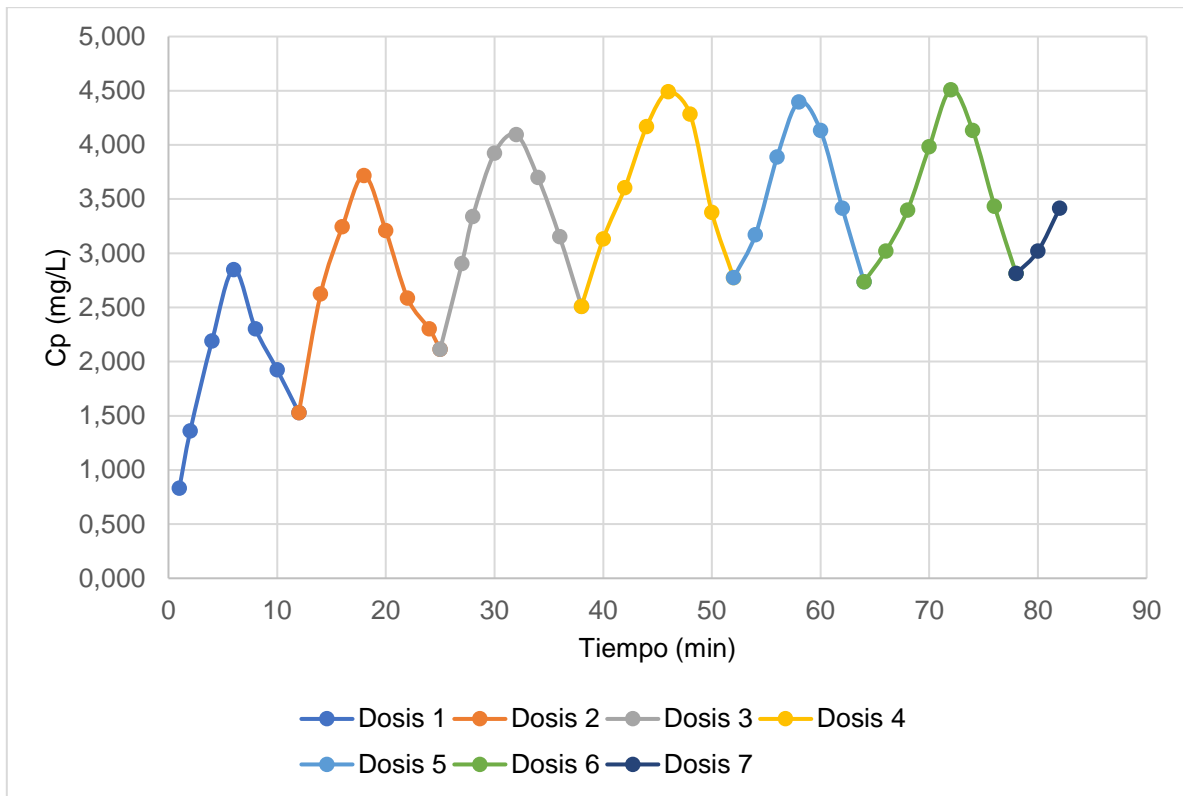
**Tabla 34. Datos de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 2, Administración de Dosis Múltiple Extravasal**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia</b>	<b>Cp (mg/L)</b>
1	0,074	0,830
2	0,102	1,358
4	0,146	2,189
6	0,181	2,849
8	0,152	2,302
10	0,132	1,925
12	0,111	1,528
14	0,169	2,623
16	0,202	3,245
18	0,227	3,717
20	0,2	3,208
22	0,167	2,585
24	0,152	2,302
25	0,142	2,113
27	0,184	2,906
28	0,207	3,340
30	0,238	3,925
32	0,247	4,094
34	0,226	3,698
36	0,197	3,151
38	0,163	2,509

<b>40</b>	0,196	3,132
<b>42</b>	0,221	3,604
<b>44</b>	0,251	4,170
<b>46</b>	0,268	4,491
<b>48</b>	0,257	4,283
<b>50</b>	0,209	3,377
<b>52</b>	0,177	2,774
<b>54</b>	0,198	3,170
<b>56</b>	0,236	3,887
<b>58</b>	0,263	4,396
<b>60</b>	0,249	4,132
<b>62</b>	0,211	3,415
<b>64</b>	0,175	2,736
<b>66</b>	0,19	3,019
<b>68</b>	0,21	3,396
<b>70</b>	0,241	3,981
<b>72</b>	0,269	4,509
<b>74</b>	0,249	4,132
<b>76</b>	0,212	3,434
<b>78</b>	0,179	2,811
<b>80</b>	0,19	3,019
<b>82</b>	0,211	3,415

Fuente: Elaboración propia

**Figura 43. Gráfica de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 2, Administración Extravasal de Dosis Múltiple**



Fuente: Elaboración propia

**Tabla 35. Valores de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Administración, Aproximación 2 Extravasal Dosis Múltiple**

<b>Número de dosis</b>	<b><math>K_{el}</math></b>
1	0,1024
2	0,0808
3	0,0814
4	0,0842
5	0,0807
6	0,0801

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 36. Estadística de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Administración, Aproximación 2 Extravasal Dosis Múltiple**

<b>Promedio</b>	0,0849
<b>DS</b>	0,0087
<b>DSR</b>	10,2025

Fuente: Elaboración propia

### ***Aproximación 3 extravasal de dosis múltiple.***

Se procedió a la realización de la tercera aproximación del modelo farmacocinético, utilizando las condiciones estipuladas tras la aproximación 3 intravenoso rápida que se muestran en a tabla 12. En donde las condiciones son la velocidad de ingreso de flujo 80 mililitros por minuto, la velocidad de goteo del sistema extravasal 20 gotas por minuto, la velocidad de agitación en 80 rpm y una dosis de 4 mg de azul de bromotimol. Además, el intervalo de dosificación de cada 13 minutos.

Se administró el fármaco, se procedió a las lecturas en el espectrofotómetro y con ayuda de la curva de calibración se calcularon las concentraciones de fármaco en el organismo. Los resultados se muestran en la tabla 37 y se visualizan en la figura 44.

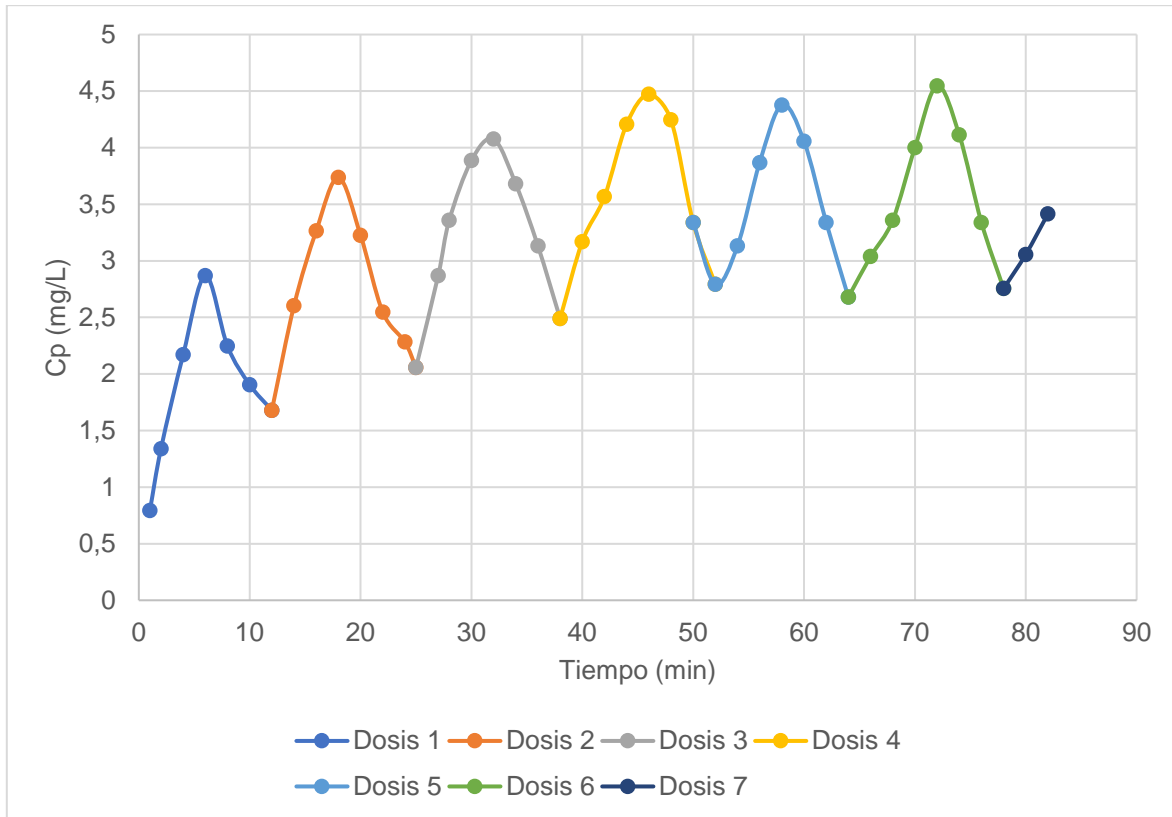
**Tabla 37. Datos de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 3, Administración de Dosis Múltiple Extravasal**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Absorbancia</b>	<b>Cp (mg/L)</b>
1	0,072	0,7925
2	0,101	1,3396
4	0,145	2,1698
6	0,182	2,8679
8	0,149	2,2453
10	0,131	1,9057
12	0,119	1,6792
14	0,168	2,6038
16	0,203	3,2642
18	0,228	3,7358
20	0,201	3,2264
22	0,165	2,5472
24	0,151	2,2830
25	0,139	2,0566
27	0,182	2,8679
28	0,208	3,3585
30	0,236	3,8868
32	0,246	4,0755
34	0,225	3,6792
36	0,196	3,1321
38	0,162	2,4906
40	0,198	3,1698

<b>42</b>	0,219	3,5660
<b>44</b>	0,253	4,2075
<b>46</b>	0,267	4,4717
<b>48</b>	0,255	4,2453
<b>50</b>	0,207	3,3396
<b>52</b>	0,178	2,7925
<b>54</b>	0,196	3,1321
<b>56</b>	0,235	3,8679
<b>58</b>	0,262	4,3774
<b>60</b>	0,245	4,0566
<b>62</b>	0,207	3,3396
<b>64</b>	0,172	2,6792
<b>66</b>	0,191	3,0377
<b>68</b>	0,208	3,3585
<b>70</b>	0,242	4,0000
<b>72</b>	0,271	4,5472
<b>74</b>	0,248	4,1132
<b>76</b>	0,207	3,3396
<b>78</b>	0,176	2,7547
<b>80</b>	0,192	3,0566
<b>82</b>	0,211	3,4151

Fuente: Elaboración propia

**Figura 44. Gráfica de las Concentraciones Plasmáticas de Fármaco Tras la Aproximación 3, Administración Extravasas de Dosis Múltiple**



Fuente: Elaboración propia

**Tabla 38. Constates de Velocidad de Eliminación Luego de Cada Dosis, Aproximación 3 Dosis Múltiple**

<b>Número de dosis</b>	<b><math>K_{el}</math></b>
1	0,0884
2	0,0859
3	0,0819
4	0,0826
5	0,0833
6	0,0856

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 39. Estadísticas de las Constantes de Eliminación Luego de Cada Dosis, Aproximación 3 Extravasal Dosis Múltiple**

<b>Promedio</b>	0,0847
<b>DS</b>	0,0321
<b>DSR</b>	37,890

Fuente: Elaboración propia

Al conocer los parámetros de las constantes de eliminación del fármaco se determinó mediante la estadística de cada aproximación extravasal de dosis múltiple que la constante de eliminación es similar en cada uno de los casos, además de ser similar a la calculado en las aproximaciones intravenosas y extravasales de dosis única.

Por otra parte, se puede visualizar en las figuras 42, 43 y 44 que la concentración mínima tras la primera administración extravasal coincide con la determinada con la dosis extravasal única siendo aproximadamente de 1,6 mg/L. Así mismo la concentración mínima en estado de equilibrio teniendo un valor aproximado de 2,5 mg/L.

Según Doménech, Martínez & Peraire, (2013) el estado en equilibrio de la concentración plasmática luego de la administración múltiple se alcanza aproximadamente a la quinta dosis, lo que se evidencia en las figuras 42, 43 y 44. Este equilibrio representa un intervalo de concentración que se mantendrá si las dosis se siguen dando.

El comportamiento de las concentraciones plasmáticas tras cada una de las dosis es el esperado y concuerda con lo descrito por Buxton, (2019) al presentar una forma gaussiana. En donde se puede evidenciar dos etapas, la inicial de ganancia de fármaco al ocurrir la absorción y una final donde se observa la pérdida de este representando la eliminación del fármaco.

## Validación de la Metodología de Aprendizaje

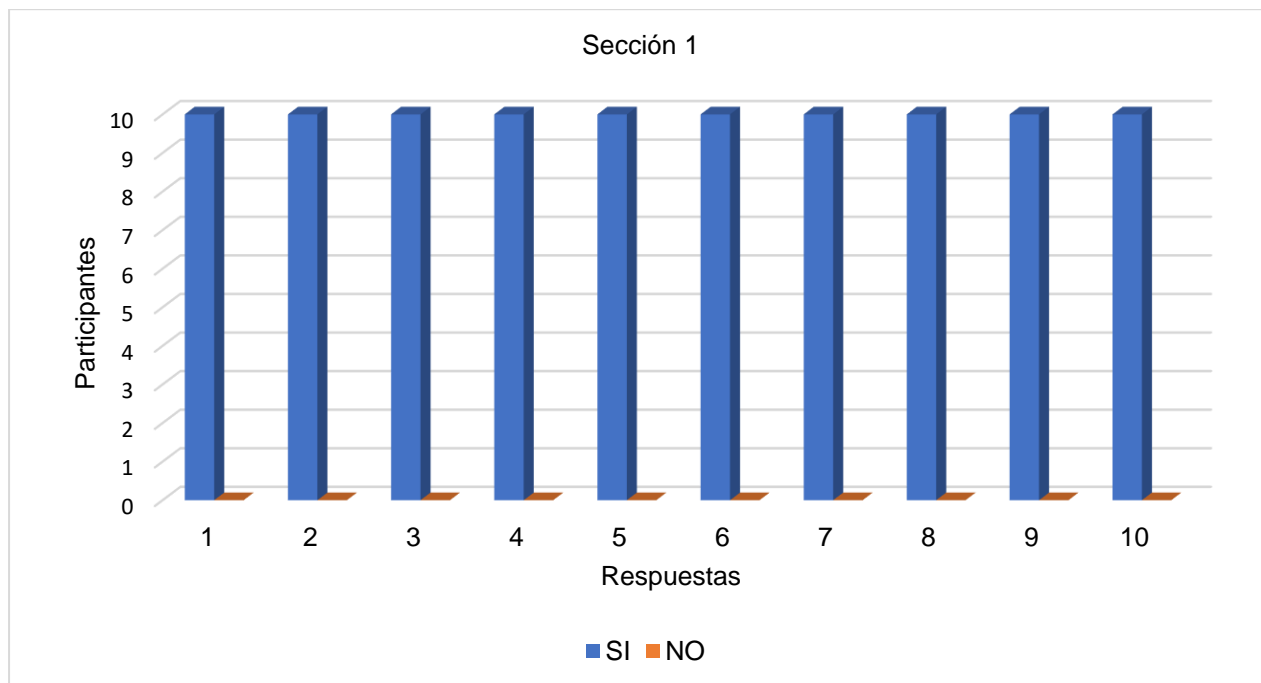
Para realizar la discusión de la validación de la metodología de aprendizaje se dividió la encuesta que se muestra en el apéndice 1 por secciones.

La primer sección es de selección única, se integra por diez preguntas que se muestran en la tabla 35.

**Tabla 40. Preguntas de la Sección 1 Para la Validación de la Metodología de Aprendizaje**

1	Comprensión de la función del recipiente principal
2	Comprensión de la función del recipiente secundario
3	Reconocimiento del sitio de administración extravasal
4	Entendimiento de la función del sitio de administración extravasal
5	Reconocimiento del sitio de administración intravenosa
6	Entendimiento de la función del sitio de administración intravenosa
7	Reconocimiento del sitio donde se da la toma de muestras plasmáticas
8	Reconocimiento de donde ocurre el proceso de absorción
9	Reconocimiento de donde ocurre el proceso de eliminación
10	Descripción de la función del motor

**Figura 45. Respuestas de la Sección 1 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje**



Fuente: Elaboración propia

De las preguntas de la sección 1 que se muestran en la tabla 40 se obtuvieron los resultados de las diez personas que validaron la metodología de aprendizaje. Estos resultados se muestran en la figura 45. En donde los diez participantes respondieron que, si entienden la función del recipiente principal y secundario, además reconocen y entienden el por qué funciona como tal el sitio de administración extravasal e intravenoso, también reconocen el sitio de muestreo plasmático, donde ocurren los procesos de absorción y eliminación del fármaco y por último pueden describir la función del motor integrado al modelo farmacocinético.

Lo anterior se atribuye a que el modelo farmacocinético se diseñó bajo estricto control desde el punto de vista educativo, en donde cada componente que lo integra fuese realmente representativo.

Los recipientes están debidamente separados y con tamaños diferentes para así crear la diferenciación y su base inferior solo permite la adaptación del recipiente correcto. Los reguladores de flujo se encuentran diferenciados mediante el uso de perillas plásticas los cuales se colocaron en la parte anterior del modelo con la finalidad de facilidad de uso y visualización de la distribución que general a los sitios de administración y de muestreo plasmático.

De lo anterior también se derivan los sitios de administración y muestreo, en donde los dos sitios de administración, intravenosa y extravasal se encuentran separados a ambos lados del modelo farmacocinético para evitar la confusión entre ambos. Ahora bien, siendo el sitio de muestreo una vía intravenosa también se colocó del lado contrario a la vía de administración intravenosa e inferior con respecto a la vía extravasal, con el fin de evitar las confusiones.

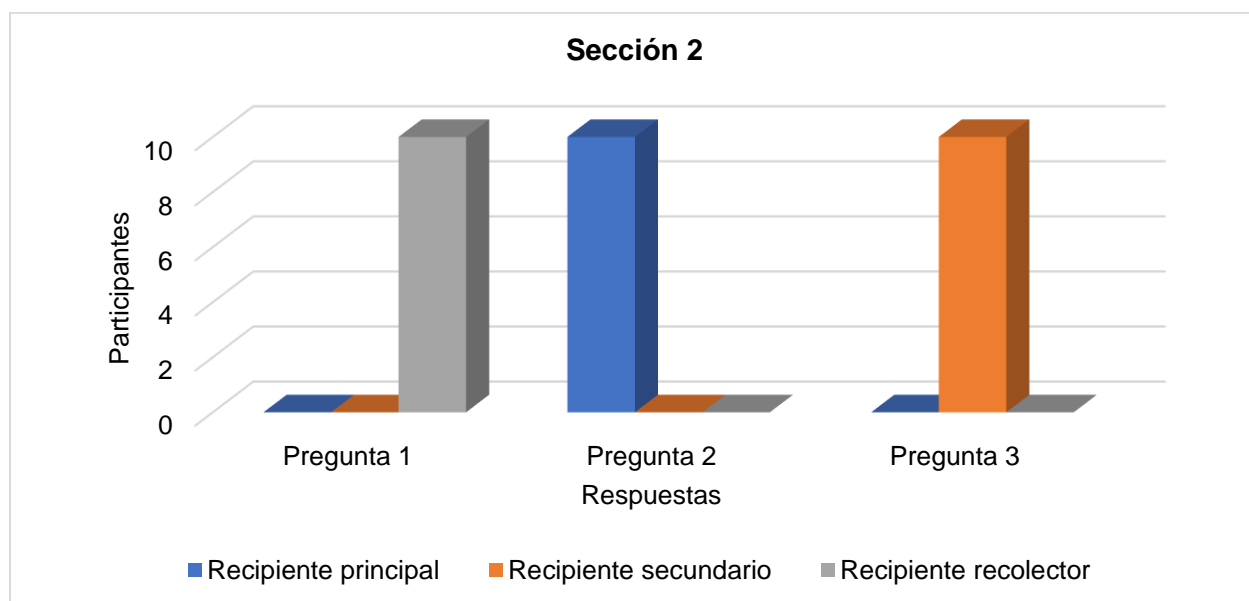
Al diseñar el modelo farmacocinético se tomaron las medidas necesarias para que cada componente se diferenciara de otro con características similares.

En la sección 2 de la encuesta realizada se pretendió la identificación los recipientes que componen el modelo farmacocinético, esto mediante la utilización de una imagen de estos y las preguntas que se encuentran en la tabla 41.

**Tabla 41. Preguntas de la Sección 2 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje**

1	El recipiente que tiene la función de recolectar el fármaco eliminado
2	El sitio donde ocurre la distribución del fármaco tras su administración
3	El sitio donde ocurre el almacenamiento del fármaco (Vejiga) tras su eliminación

**Figura 46. Respuestas de la Sección 2 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje**



En la figura 46 se evidencia que los diez participantes de la validación fueron capaces de identificar cada uno de los recipiente de manera acertada, los cuales son el principal, el secundario y el de recolección de fármaco eliminado.

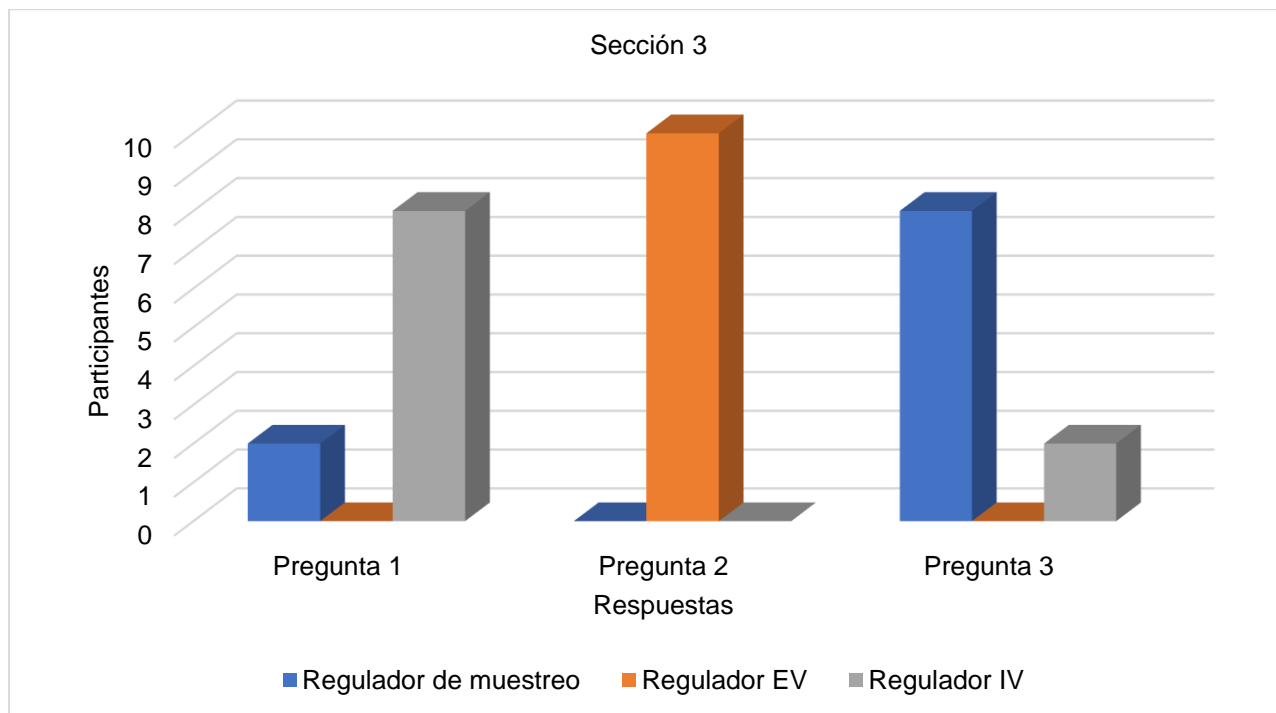
Esto se debe a que cada recipiente tiene cuenta con tamaños y un orden espacial diferente, además de estar en un orden lógico en donde primero se distribuye el fármaco en plasma, segundo se almacena en vejiga y por último se elimina totalmente del organismo. Como se mencionó anteriormente la base inferior del modelo farmacocinético solo admite que el recipiente de su tamaño pueda ser colocado en ella.

En la sección 3 se pretende la identificación de los reguladores de flujo de cada uno de los vasos sanguíneos que integran el modelo farmacocinético. Para esta finalidad se implementaron las preguntas que se encuentran en la tabla 37.

**Tabla 42. Preguntas de la Sección 3 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje**

1	El regulador para el paso de flujo de la vía de administración intravenosa
2	El regulador para el paso de flujo del sitio de muestreo plasmático
3	El regulador para el paso de flujo de la vía de administración extravasal

**Figura 47. Respuestas de la Sección 3 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje.**



Fuente: Elaboración propia

En la figura 47 se muestran las respuestas de los participantes de la validación de la metodología de aprendizaje, en donde se pretendió la identificación de los reguladores de flujo en este. En donde dos participantes no pudieron identificar el regulador de flujo de la vía de administración intravenosa, los diez participantes identificaron el regulador de flujo del sitio de muestreo plasmática y donde dos participantes no lograron la identificación del regulador de flujo del sitio de administración extravasal.

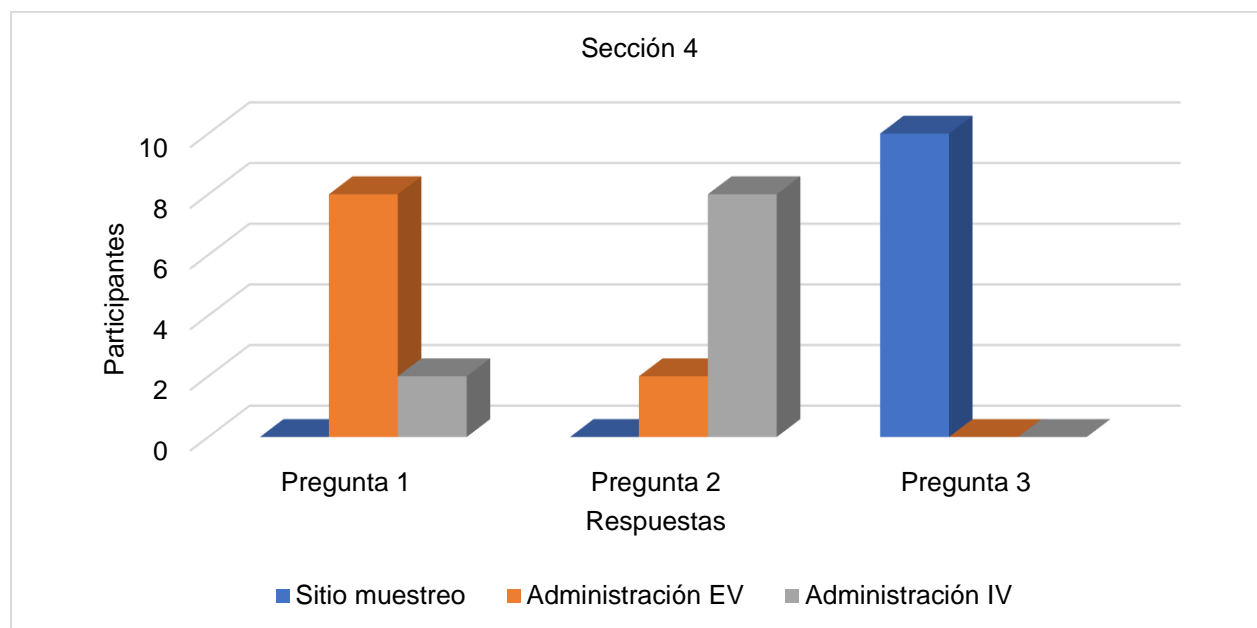
Los reguladores de flujo se controlan mediante la manipulación de las perillas plásticas de color azul, las cuales se colocaron estratégicamente para que los usuarios del modelo puedan identificarlas fácilmente. Este acomodo permite el ajuste de los flujos de una forma sencilla. A esto se atribuye que la mayoría de los participantes de la validación pudieron identificarlos con éxito.

En la sección 4 se pretendió la identificación de los sitios de administración extravasal e intravenoso, así como el sitio de muestreo plasmático. Las preguntas para determinar lo anterior se muestran en la tabla 38.

**Tabla 43. Preguntas de la Sección 4 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje**

1	El sitio de administración extravasal
2	El sitio de administración intravenosa
3	El sitio de muestreo plasmático

**Figura 48. Respuestas de la Sección 4 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje**



Fuente: Elaboración propia

En la figura 48 se muestran los resultados obtenidos en la sección 4 de la encuesta para la validación de la metodología de aprendizaje. En donde dos participantes no identificaron el sitio de administración extravasal, dos no identificaron el sitio de administración intravenosa y los diez identificaron bien el sitio de muestreo plasmático que se encuentran en el modelo farmacocinético.

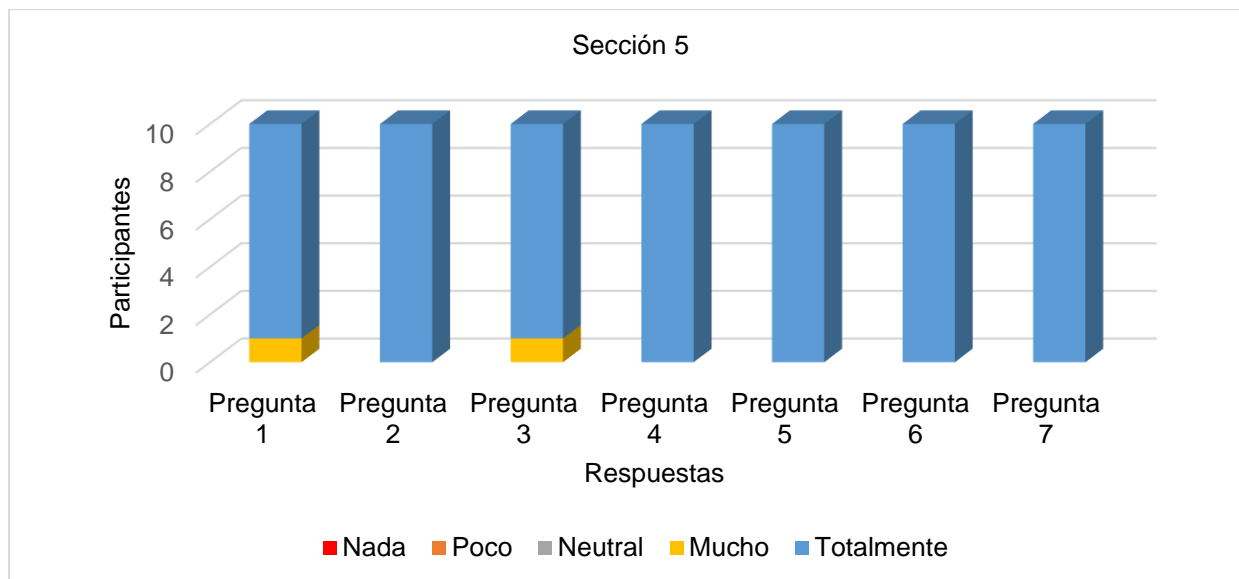
Los sitios de administración y muestreo fueron identificados por la mayoría de los participantes, estos se encuentran totalmente separados para intentar disminuir los errores de administración. El diseño del modelo farmacocinético pretendió la colocación de los reguladores de flujos en la parte anterior de este para precisamente poder visualizar hacia donde se dirige cada vaso sanguíneo, lo que ayuda a la diferenciación correcta.

La sección 5 pretende la calificación general de la metodología de aprendizaje por parte de los participantes de la validación. Las preguntas realizadas se muestran en la tabla 39.

**Tabla 44. Preguntas de la Sección 5 para la Validación de la Metodología de Aprendizaje.**

1	Funcionalidad para la cual fue creado
2	Claridad del instructivo de uso de la vía intravenosa
3	Abarcamiento de los conceptos intravenosos por parte del instructivo de uso
4	Claridad del instructivo de uso de la vía extravasal dosis única
5	Abarcamiento de los conceptos extravasal de dosis única por parte del instructivo de uso
6	Claridad del instructivo de uso de la vía extravasal dosis múltiple
7	Abarcamiento de los conceptos extravasal de dosis múltiple por parte del instructivo de uso

**Figura 49. Respuestas de la Sección 5 de los Participantes de la Validación de la Metodología de Aprendizaje**



Fuente: Elaboración propia

Para las respuestas de la sección 5 se realizó una escala para las diferentes preguntas, como se muestra en la figura 48, nueve de los participantes creen el modelo farmacocinético cumple con la función para el cual fue diseñado, los diez participantes creen que el instructivo de uso del modelo farmacocinético para el desarrollo de la práctica de laboratorio que contempla la administración intravenosa es muy claro, nueve de los participantes creen que el instructivo de uso del modelo farmacocinético para el desarrollo de la práctica de laboratorio que contempla la administración intravenosa abarca los conceptos necesarios.

Los diez participantes creen que el instructivo de uso del modelo farmacocinético para el desarrollo de la práctica de laboratorio que contempla la administración extravasal en dosis única es clara y abarca todos los conceptos necesarios, además opinan que los instructivos de uso del modelo farmacocinético de administración extravasal de dosis múltiple es muy claro y abarca todos los conceptos necesarios.

Estas buenas calificaciones por parte del grupo participante de la validación del modelo farmacocinético se deben a que el instructivo de uso para este fue diseñado con base en la optimización del equipo. Además, la terminología que se emplea supone un entendimiento de los usuarios. Se pretendió ser claros y concisos en cada uno de los pasos a seguir para el uso correcto.

Los validadores de la metodología de aprendizaje dieron con sus respuestas una nota alta a todos los componentes de esta. La visualización y diferenciación de los procesos es de suma importancia en la farmacocinética, conceptos que fueron integrados a esta herramienta con el uso de tecnologías vanguardistas e innovadoras.

### **Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**

Una vez que se ha creado, optimizado y validado la metodología de aprendizaje se dispuso a evaluarla con los estudiantes matriculados en el curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas, para esto se dispuso de 9 estudiantes que asistieron a una sesión de laboratorio donde se realizó una inducción breve del modelo farmacocinético y posteriormente desarrollaron la práctica de laboratorio según el instructivo correspondiente.

Para evaluar a los estudiantes se utilizó como instrumento una encuesta que fue validada por la Dra. Melissa Martínez y el Dr. Mauro Martínez, ambos profesores de la UIA y que se muestra en el anexo 2.

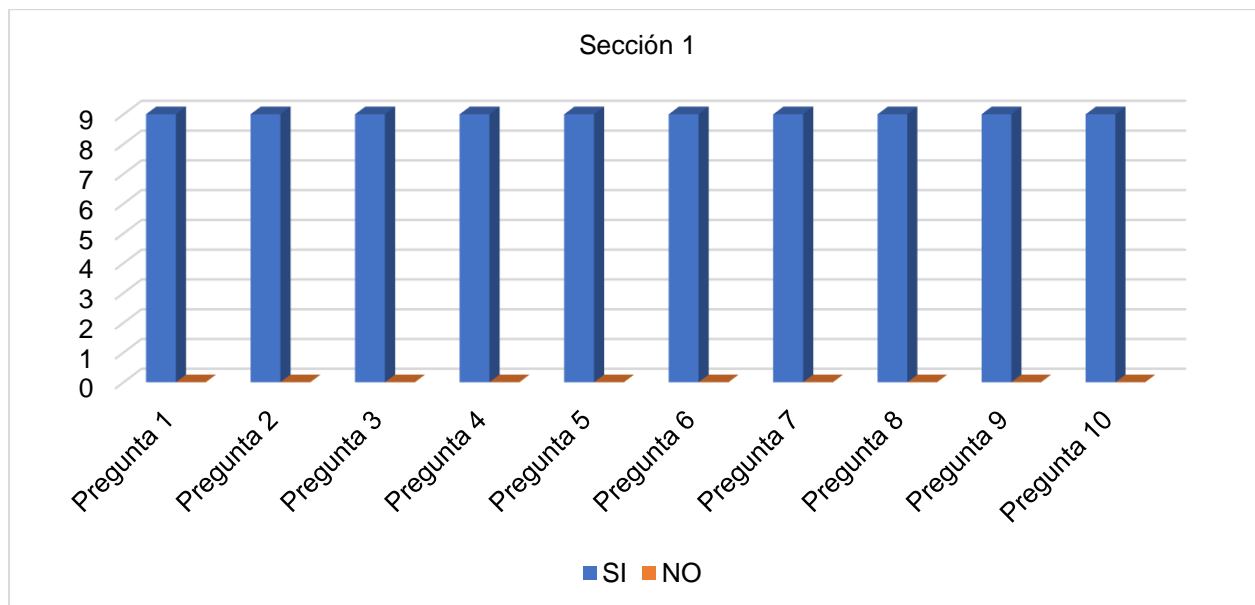
Del mismo modo que en la validación de la metodología de aprendizaje los resultados de la encuesta se dividirán por las secciones de esta.

Cabe recalcar que los estudiantes de farmacocinética emplearon la herramienta con solo la supervisión, pero sin la intervención en la manipulación del desarrollador del proyecto, ningún grupo de estudiantes logró realizar los cálculos matemáticos de los parámetros farmacocinéticos en la administración extravasal de dosis múltiple.

**Tabla 45. Preguntas de la Sección 1 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje.**

1	Comprensión de la función del recipiente principal
2	Comprensión de la función del recipiente secundario
3	Reconocimiento del sitio de administración extravasal
4	Entendimiento de la función del sitio de administración extravasal
5	Reconocimiento del sitio de administración intravenosa
6	Entendimiento de la función del sitio de administración intravenosa
7	Reconocimiento del sitio donde se da la toma de muestras plasmáticas
8	Reconocimiento de donde ocurre el proceso de absorción
9	Reconocimiento de donde ocurre el proceso de eliminación
10	Descripción de la función del motor

**Figura 50. Respuestas de la Sección 1 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**



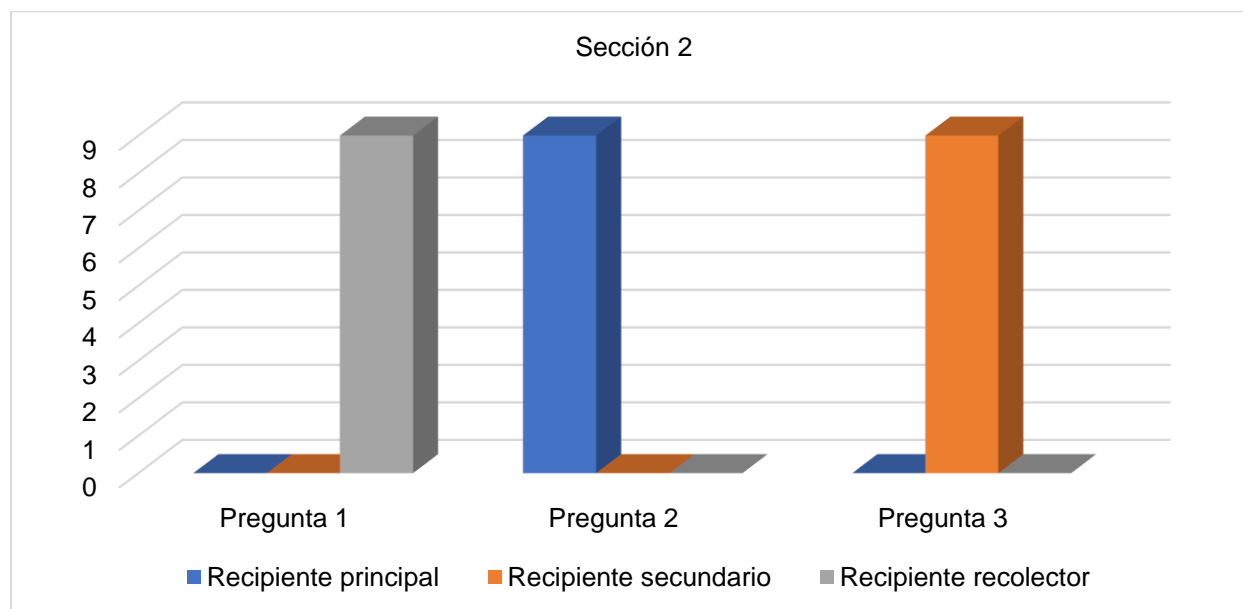
Fuente: Elaboración propia

En la figura 50 se muestran los resultados de la sección 1 de la encuesta realizada para la evaluación de la metodología de aprendizaje, donde los nueve participantes marcaron la opción de SI en las diez preguntas de selección única. Esto refleja que reconocen las funciones de los recipientes, los sitios de administración, la función de los sitios de administración y lo referente al sitio de muestreo plasmático.

Los resultados entre los estudiantes de farmacocinética son positivos debido a la practicidad del modelo, en donde se evitó integrarle componentes que puedan perjudicar la visualización de los procesos o que su uso fuera innecesario.

**Tabla 46. Preguntas de la Sección 2 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**

1	El recipiente que tiene la función de recolectar el fármaco eliminado
2	El sitio donde ocurre la distribución del fármaco tras su administración
3	El sitio donde ocurre el almacenamiento del fármaco (Vejiga) tras su eliminación

**Figura 51. Respuestas de la Sección 2 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**

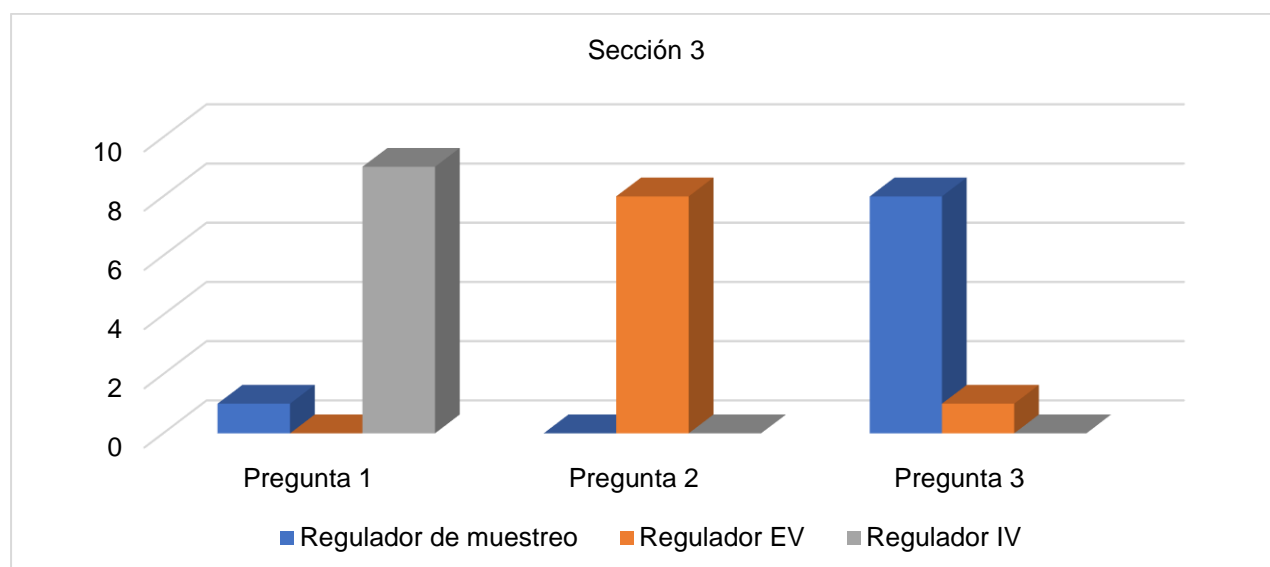
Fuente: Elaboración propia

En la figura 51 se presentan las respuestas de la sección 2 de la evaluación de la metodología de aprendizaje, donde todos los participantes logran la identificación correcta de los recipientes.

Los recipientes que integra el modelo farmacocinéticos fueron diseñados exclusivamente para esta herramienta, lo que facilitó el direccionamiento del diseño, siempre enfocado en facilitar la visualización y el entendimiento de los procesos farmacocinéticos.

**Tabla 47. Preguntas de la Sección 3 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**

1	El regulador para el paso de flujo de la vía de administración intravenosa
2	El regulador para el paso de flujo del sitio de muestreo plasmático
3	El regulador para el paso de flujo de la vía de administración extravasal

**Figura 52. Respuestas de la Sección 3 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**

Fuente: Elaboración propia

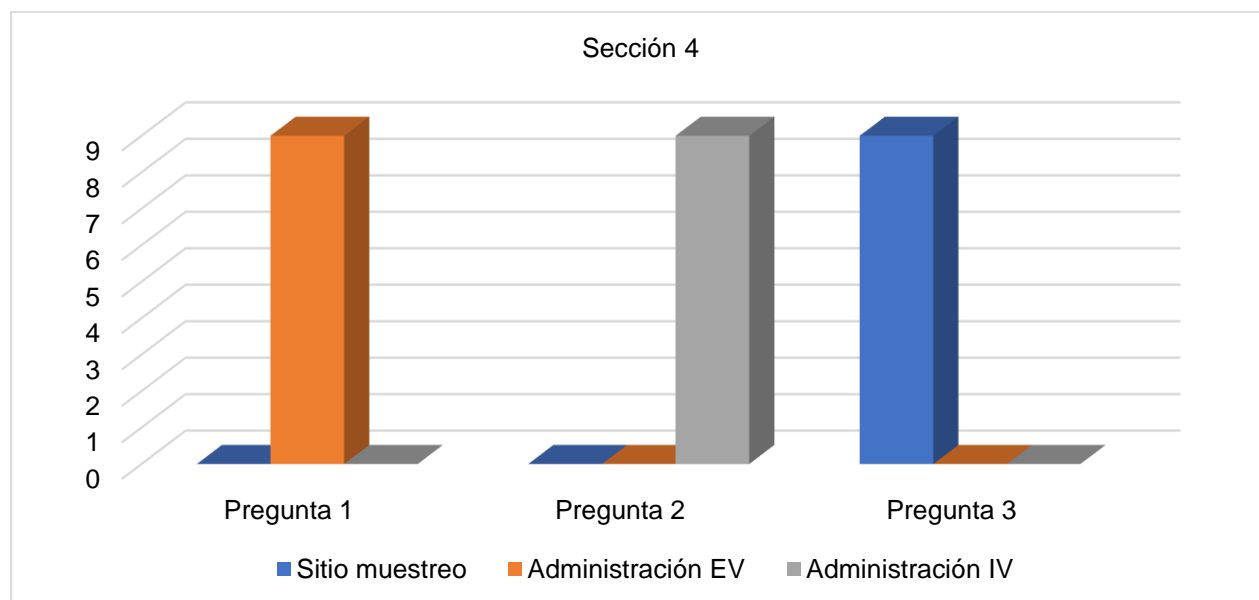
En la figura 52 se muestran las respuestas de la sección 3 de los participantes de la evaluación de la metodología de aprendizaje, donde nueve de ellos identificaron el regulador de flujo de la vía de administración intravenosa, ocho lograron identificar el regulador de flujo del sitio de muestreo plasmático e identificaron con éxito el regulador de flujo de la vía de administración extravasal.

Los reguladores de flujo estratégicamente colocados en la parte anterior del modelo permiten tener una visión generalizada de la función de cada uno, derivando esto en la practicidad para los estudiantes en reconocer cada uno de ellos.

**Tabla 48. Preguntas de la Sección 4 Para la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**

1	El sitio de administración extravasal
2	El sitio de administración intravenosa
3	El sitio de muestreo plasmático

**Figura 53. Respuestas de la Sección 4 de los Participantes de la Evaluación de la Metodología de Aprendizaje**



Fuente: Elaboración propia

En la figura 53 se describen las respuestas de la sección 4 de los participantes de la evaluación de la metodología de aprendizaje, donde los nueve estudiantes logran identificar con éxito el sitio de administración extravasal, el sitio de administración intravenosa y el sitio de muestreo plasmático.

El ordenamiento espacial de los vasos sanguíneos en este modelo farmacocinético permite un entendimiento visual de los componentes, además el manual de uso indica cada uno de ellos de una forma clara, a esto se debe que los estudiantes hayan logrado identificar cada sitio.

## CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

**Objetivo N<sup>o</sup> 1.** Producir un modelo farmacocinético que permita a los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas la simulación de la administración extravasal de dosis múltiple en el curso de farmacocinética del primer cuatrimestre del 2020.

Por medio de la tecnología de impresión en tercera dimensión, con aportes de producción del señor Luis Diego Hidalgo Calvo y aporte de diseño por parte del tutor del proyecto Adam Amey Willians y del desarrollador del proyecto de investigación, Sergio Chavarría Zeledón, se logró producir un modelo farmacocinético que tiene como función principal generar la variación de la concentración de fármaco en función del tiempo. Este modelo farmacocinético cuenta con componentes que permiten simular las principales vías de administración de fármacos y la que nos compete para esta investigación principalmente como lo es la vía de administración extravasal.

**Objetivo N<sup>o</sup> 2.** Diseñar una herramienta metodológica por medio de la optimización utilizando azul de bromotimol para el uso correcto del modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis múltiples en la Universidad Internacional de las Américas el primer cuatrimestre del 2020

Se logra diseñar la herramienta para el uso correcto del modelo farmacocinético lo que se evidenció por la morfología de las curvas de niveles plasmáticos en las aproximaciones realizadas, además que comprobar la reproductividad de esta. Las condiciones de las variables de funcionamiento del equipo para lograr este objetivo son:

- Velocidad de ingreso de flujo: 80 mL/min
- Revoluciones por minutos: 80 rpm
- Velocidad de goteo extravasal: 20 gotas/min
- Dosis de azul de bromotimol: 4 mg
- Tiempo de dosificación: 13 min

**Objetivo N<sup>o</sup> 3.** Validar la metodología de aprendizaje de administración extravasal en dosis múltiples mediante el uso de encuestas y opinión de profesionales para que sea una herramienta fiable en el proceso de enseñanza y aprendizaje de los estudiantes de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas.

Una vez creada esta herramienta fue validada por una profesora experta en temas de biofarmacia y farmacocinética como lo es la Dr. Melissa Martínez, además de nueve estudiantes que han aprobado el curso de farmacocinética.

Acá la mayoría de los participantes respondieron de forma correcta a las preguntas y calificaron la herramienta de uso entre muy y totalmente clara y que abarcaba todos los conceptos farmacocinéticos necesarios para la visualización de los procesos.

**Objetivo N° 4.** Evaluar el modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis múltiples como metodología de aprendizaje en los estudiantes para sustentar que la herramienta cumpla con su objetivo de facilitar la visualización del proceso.

Se logró evaluar el modelo farmacocinético mediante la utilización por parte de los estudiantes de farmacocinética del modelo diseñado

Se concluyó mediante encuestas realizadas a un grupo de estudiantes matriculados en el curso de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas, que los participantes comprenden y logran el uso correcto del modelo farmacocinético, sin la obtención de los resultados matemáticos de los parámetros farmacocinéticos. Esto nos indica que la metodología de aprendizaje es favorable para la enseñanza en farmacocinética.

Mediante la encuesta los estudiantes logran la identificación de la mayoría de los componentes de la herramienta, así como la función de estos.

## Recomendaciones

1. El uso de la tecnología de impresión en tercera dimensión para la realización de herramientas metodológicas en los cursos de la carrera de farmacia que impliquen el uso de laboratorio como complemento a la clase magistral.
2. Que la optimización de los equipos para uso del laboratorio que se desarrollen cuente con pruebas validadas por profesionales en la materia.
3. Siempre se debe seguir el manual de uso del modelo farmacocinético para la obtención de datos fiables.
4. Conformar un equipo técnico en temas de equipos de laboratorio integrado por profesores de la misma Universidad que cuenten con el espacio necesario para realizar las validaciones de futuras herramientas metodológicas.
5. Para evaluar los modelos farmacocinéticos en estudiantes se debe preparar la explicación de estos de forma que los conceptos sean claros y ellos reciban una información que mejore su aprendizaje.
6. Recomiendo a la Universidad Internacional de las Américas en su cualidad de brindarle a sus estudiantes de farmacia la mejor calidad en la enseñanza la implementación del modelo farmacocinético desarrollado en esta investigación para la realización de las sesiones de laboratorio del curso de farmacocinética.
7. En el laboratorio de farmacocinética y mediante el uso del modelo farmacocinético producido en esta investigación se debe realizar la optimización de los diferentes tipos y vías de administración que en esta investigación no se contemplaron.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Acevedo, D., Cavadía, S., & Alvis, A. (2015). Estilos de aprendizaje de los estudiantes de la facultad de ingeniería de la Universidad de Cartagena (Colombia). *Scielo*, 8(4), 15-22. Recuperado el 8 de 2 de 2020, de [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-50062015000400003&script=sci\\_arttext&tlng=e](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-50062015000400003&script=sci_arttext&tlng=e)
- Aguilera, L. (2016). *Infomed*. Recuperado el 14 de 10 de 2019, de <http://files.sld.cu/anestesiologiacardiovascular/files/2011/07/capitol02.pdf>
- Araya, S. B., Apip, P. M., & Cook, M. P. (2011). Educación en salud: en la búsqueda de metodologías innovadoras. *Scielo*, 17(1), 57-69. Recuperado el 6 de 2 de 2020, de [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95532011000100007&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-95532011000100007&script=sci_arttext)
- Aspiazú, M. B., Aspiazú, O. B., & Díaz, L. H. (2011). Método problémico en seminarios de propedéutica clínica. *Scielo*, 25(3), 326-333. Recuperado el 11 de 2 de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21412011000300010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412011000300010)
- Besko, M., & Bilyk, C. (2017). Aspectos técnicos e nocivos dos principais filamentos usados em. *Electonica dos cursos de engenharia*, 1(3), 9-18. Recuperado el 22 de 02 de 2020, de <http://www.opet.com.br/faculdade/revista-engenharias/pdf/n3/Artigo2-n3-Bilyk.pdf>
- Buxton, I. (2019). *Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos* (13 ed.). New York: McGraw Hill. Recuperado el 13 de 2 de 2020
- Carrasco, O. V. (2015). Aprendizaje de la farmacología basada en problemas. *Scielo*, 56(1), 56-64. Recuperado el 13 de 2 de 2020, de [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1652-67762015000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1652-67762015000100008&script=sci_arttext)
- Delgado, C. P. (2013). Retos del aprendizaje basado en problemas. *Enseñanza e investigación en psicología*, 18(2), 307-314. Recuperado el 12 de 2 de 2020, de <https://www.redalyc.org/pdf/292/29228336007.pdf>
- Díaz, J. R., & Zuazo, V. N. (2014). Diseño de una estrategia de infusión de midazolam ajustada al modelo farmacocinético de Greenblatt. *Scielo*, 13(3), 220-230. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-67182014000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182014000300002)

- Doménech, J., Martínez, J., & Peraire, C. (2013). *Tratado general de biofarmacia y farmacocinética* (Vol. 1). Madrid: Síntesis.
- Eiraldi, R., Alvariza, S., & Bentancur, C. (2010). *Guía de farmacocinética*. D- Universidad de la república.
- Fernández, M. G., Cuadrado, M. R., & García, M. S. (2011). El aprendizaje experimental como metodología docente: aplicación del método Macbeth. *Argos*, 28(54), 127-158. Recuperado el 6 de 2 de 2020, de <http://www.academiaperuanadepsicologia.net/2015/aplicaci%C3%B3n%20del%20m%C3%A9todo%20Macbeth.pdf>
- Florez, J., Simón, J. A., & Martínez, Á. M. (2013). *Farmacología humana sexta edición*. Madrid: Elsevier.
- Fraile, C. L., & Bilbao, N. G. (2016). La tutoría en la educación superior en Iberoamérica: avances y desafíos. *Educar*, 52(2), 379-398. Recuperado el 13 de 2 de 2020, de <https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/25406/726-2759-2-PB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- García, A. E. (2012). Learning through projects and collaborative work, as learning tools in the construction of the educational process, learning Unit ICT'S. *Revista Iberoamericana para la investigación y el desarrollo educativo*, 3(5). Recuperado el 9 de 2 de 2020, de <http://www.ride.org.mx/index.php/RIDE/article/view/65/273>
- García, A., Muñoz, V., Hernández, A., & Recaman, A. (2012). La metodología a metodología del aprendizaje colaborativo a través de las TIC: una aproximación a las opiniones de profesores y alumnos. *Complutense de educación*, 23(1), 161-188. Recuperado el 5 de 2 de 2020
- Gibaldi, M., & Perrier, D. (2006). *Farmacocinética*. New York : Reverté.
- González, R. R., Hernández, E. B., Álvarez, S. N., & Carballida, A. F. (2010). Los estilos de aprendizaje y su relación con las TIC en la adaptación al EEES de los estudios de farmacia. *Ars Pharm*, 51(3), 125-133. Recuperado el 8 de 2 de 2020, de

<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/26341/Ars%20Pharm%202010%3b51%28Suppl3%29125-133.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

González, C. S. (2014). Estrategias para trabajar la creatividad en la educación superior: pensamiento de diseño, aprendizaje basado en juegos y proyectos. *Educación a distancia*, 1(40). Recuperado el 9 de 2 de 2020, de <https://revistas.um.es/red/article/view/234291>

González, F., Coughtrie, M., & Tukey, R. (2014). *Metabolismo de las drogas*. McGraw-Hill.

Gutiérrez, M. d., Rivera, D. L., & Velázquez, M. G. (2016). Estilos de aprendizaje según Honey y Alonso de los alumnos de Químico Farmacéutico Biólogo; generaciones 2012-2014 de la Universidad Autónoma de Campeche. *Revista Boletín Redipe*, 5(1), 44-50. Recuperado el 8 de 2 de 2020

Haberer, J. P. (08 de 2016). Principios de farmacocinética aplicados a la anestesia. *Elsevier*, 423, 1-15. Recuperado el 14 de 10 de 2019, de [ciencedirect.com/science/article/pii/S1280470316792723](http://ciencedirect.com/science/article/pii/S1280470316792723)

Hernández, A., Magdaleno, F., & Hernández, L. (2014). *Farmacología general*. (G. y. Gilman, Ed.) McGraw-Hill.

Herrera, C. N., Molina, N. V., & Becerra, J. B. (2015). Fortalecimiento de la simulación clínica como herramienta pedagógica en enfermería: experiencia de internado. *Cuidarte*, 6(1), 970-975. Recuperado el 9 de 2 de 2020, de <https://www.redalyc.org/pdf/3595/359538018013.pdf>

Herrera, D., Hernández, E., Espinoza, J., Martínez, I., Beltrán, A., & Martínez, J. (2012). Técnicas de complejidad variable para evaluar la absorción de fármacos. *Scielo*, 42(1), 18-32. Recuperado el 1 de 3 de 2020, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000100003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000100003)

*High potential development center*. (16 de 3 de 2020). Obtenido de <https://hipodec.up.edu.mx/blog/metodologias-activas-aprendizaje>

Hilal, R., & Brunton, L. (2015). *Manual de farmacología terapéutica* (2 ed.). (G. y. Gilman, Ed.) McGraw-Hill.

- Infante, R. C., & Miranda, M. E. (2017). La clase en la educación superior, forma organizativa esencial en el proceso de enseñanza-aprendizaje. *Educación y Educadores*, 20(1), 27-40. Recuperado el 2020 de 2 de 8, de <https://www.redalyc.org/pdf/834/83449754002.pdf>
- Izquierdo, S. (12 de 06 de 2015). *Universitat Politècnica de València*. Recuperado el 10 de 10 de 2019, de <http://hdl.handle.net/10251/51584>
- Jaramillo, H., Patiño, P., & Giraldo, M. (SF). Transporte a través de membranas. *Editorial biogénesis*, 51-70. Recuperado el 1 de 3 de 2020, de [https://scholar.google.co.cr/scholar?start=10&q=transporte+activo+de+membrana&hl=es&as\\_sdt=0,5&as\\_vis=1#d=gs\\_cit&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AMXyQJ2QFm9IJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D10%26hl%3Des](https://scholar.google.co.cr/scholar?start=10&q=transporte+activo+de+membrana&hl=es&as_sdt=0,5&as_vis=1#d=gs_cit&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AMXyQJ2QFm9IJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D10%26hl%3Des)
- Katzung, B. (2018). *Farmacología básica y clínica*. Ciudad de México: McGraw-Hill. Recuperado el 2 de 3 de 2020
- Llobet, J. R., Álvarez, M. R., & Velez, O. C. (2015). Aprendizaje basado en problemas, estudio de casos y metodología tradicional: una experiencia concreta en el grado en enfermería. *Elsevier*, 196, 163-170.
- López, D. S., Moreno, Y. A., & Tabares, Z. E. (2013). SLD173 aplicación web para la realización de estudios farmacocinéticos versión. *Informatica*, 1-15. Recuperado el 14 de 10 de 2019, de <http://www.informatica2013.sld.cu/index.php/informaticasalud/2013/paper/viewFile/361/74>
- López, L., Ramos, E., Pérez, A., Rosa, A. d., González, M., Aparicio, M., . . . Rich, M. (2018). *Guía para la administración segura de medicamentos*. Córdoba: Hoapital Universitario Reina Sofía Córdoba.
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoian, I., Leza, J. C., Moro, M. A., & Portolés, A. (2009). *Velázquez, Farmacología Básica y Clínica*. Madrid: Panamericana.
- Martin, A. H., & Migueláñez, S. O. (2011). *Metodologías de aprendizaje colaborativo a través de las tecnologías*. Salamanca: Universidad de Salamanca.

- Ministerio de Salud Pública de Costa Rica.* (10 de 10 de 2019). Obtenido de Guia de validación de métodos analíticos: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>
- Monteagudo, M. E., Rivero, C. J., & Gómez, F. R. (2016). El estudio de casos como método problémico en ciencias médicas: una experiencia necesaria. *Scielo*, 8(1), 165-173. Recuperado el 9 de 2 de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2077-28742016000100013&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2077-28742016000100013&script=sci_arttext&tlng=en)
- Nassar, C. A. (2014). El uso de una estrategia híbrida entre aprendizaje basado en problemas y clases magistrales para mejorar aprendizajes. *Scielo*, 18(3), 143-158. Recuperado el 9 de 2 de 2020, de <https://www.scielo.sa.cr/pdf/ree/v18n3/a08v18n3.pdf>
- Ortiz, C. C. (2011). Peer tutoring as an educational strategy in college. *Educación y educadores*, 14(2), 309-325. Recuperado el 13 de 2 de 2020, de <file:///C:/Users/schzc/OneDrive/Escritorio/UNIVERSIDAD/Tesis/Dialnet-TutoriaEntreParesComoUnaEstrategiaPedagogicaUniver-5513648.pdf>
- Palomares, C. R., & Obrador, G. T. (2013). *Farmacocinética. Conceptos generales*. New York: NY McGraw Hill. Recuperado el 13 de 2 de 2020, de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=98017078&bookid=1510&Resultclick=2>
- Porto, J. P., & Gardey, A. (9 de 10 de 2019). *Definición de*. Obtenido de <https://definicion.de/metodologia/>
- Portolés, J. S., López, V. S., & López, Á. G. (2011). Aprendizaje basado en problemas en la educación superior: una metodología necesaria en la formación del profesorado. *Didáctica de las ciencias experimentales y sociales*, 1(25), 177-186. Recuperado el 12 de 2 de 2020, de <https://ojs3.uv.es/index.php/dces/article/view/2369/1925>
- Prieto, A., Díaz, D., & Santiago, R. (2014). *Metodologías inductivas*. Barcelona: Océanos S.L.U.

- Ramos, M. (2015). *Diseño de una práctica de laboratorio que ilustre los conceptos de biodisponibilidad absoluta y relativa en el curso de farmacocinética, simulando de forma in vitro la administración del dimenhidrinato vía oral, intravenosa e intramuscular, en la universi*. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Rodríguez, A. (2010). *Diseño de guías de interaprendizaje para el desarrollo de seminarios-talleres de artes visuales. un enfoque desde la tecnica cinematográfica de animación cuadro por cuadro*. Quito: Universidad católica del Ecuador. Recuperado el 11 de 2 de 2020
- Rodríguez, A. E. (2010). *Guía esencial de metodología en ventilación mecánica no invasiva*. Madrid: Panamericana.
- Rodríguez, C., & Obrador, G. (2013). *Farmacocinética: conceptos generales* (13 ed.). New York: McGraw-Hill.
- Ros, A. A., Martín, F. M., Rubio, M. M., & Somoza, M. C. (2014). *Biofarmacia y farmacocinética: ejercicios y problemas resueltos* (2 ed.). Barcelona: Elsevier.
- Ros, M. J. (2013). *La simulación clínica como metodología de aprendizaje y adquisición de competencias en enfermería*. Madrid.
- Rua, A. M., & Alzate, Ó. E. (2012). Las prácticas de laboratorio en la enseñanza de las ciencias naturales. *latinoamericana de estudios educativos*, 8(1), 145-166. Recuperado el 12 de 12 de 2019, de <https://www.redalyc.org/pdf/1341/134129256008.pdf>
- Salas, F. (6 de 2015). *Diseño de una bomba de jeringa intravenosa y sistema monocompartimental, que simule de forma in vitro la administración de un fármaco por perfusión intravenosa, en la Universidad Internacional de las Américas de abril a junio 2015*. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, M. d. (2014). *Metodología de la investigación* . Mexico: Mc Graw-Hill.
- Sánchez, M. R. (2011). Metodologías docentes en el EEES: de la clase magistral al portafolio. *Tendencias Pedagógicas*(17), 83-103. Recuperado el 6 de 2 de 2020, de [https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=metodologia+de+aprendizaje](https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=metodologia+de+aprendizaje)

+clase+magistral+&btnG=#d=gs\_cit&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3ApT3Bm8pRnSM  
J%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Des

Shargel, L., & Yu, A. (2016). *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics* (Seventh ed.). McGraw-Hill.

Talevi, A., Quiroga, P., & Ruiz, M. (2016). *Procesos biofarmacéuticos, su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia*. Buenos Aires: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata.

Thibodeau, P. (2013). *Anatomía y fisiología*. Barcelona: Elsevier.

UIA. (17 de 9 de 2019). *UIA*. Obtenido de <https://www.uia.ac.cr/farmacia/>

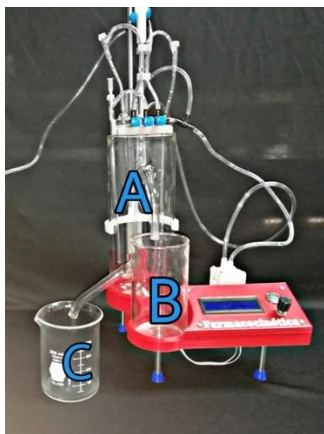


Si  No

10. ¿Puede describir la función del motor que se encuentra incorporado al modelo directamente?

Si  No

## **Sección 2. Identificación.**



Según la imagen conteste

1. El recipiente que tiene la función de recolectar el fármaco eliminado se identifica con la siguiente letra

A

B

C

2. El sitio donde ocurre la distribución del fármaco tras su administración se identifica con la siguiente letra

A

B

C

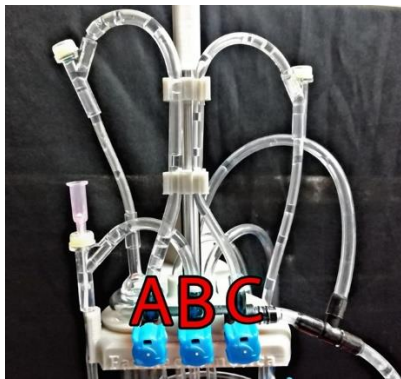
3. El sitio donde ocurre el almacenamiento del fármaco (Vejiga) tras su eliminación se identifica con la siguiente letra

A

B

C

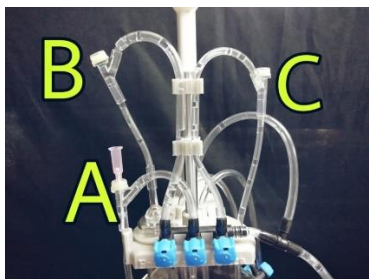
### Sección 3. Identificación



Según la imagen conteste las siguientes preguntas

1. El regulador para el paso de flujo de la vía de administración intravenosa se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
2. El regulador para el paso de flujo del sitio de muestreo plasmático se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
3. El regulador para el paso de flujo de la vía de administración extravasal se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C

#### Sección 4. Identificación



Según la imagen conteste las siguientes preguntas

1. El sitio de administración extravasal se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
2. El sitio de administración intravenoso se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
3. El sitio donde se realiza el muestreo plasmático se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C

### Sección 5. Calificación del funcionamiento de la metodología de aprendizaje.

La metodología de aprendizaje se basa en el modelo farmacéutico y su instructivo de uso para el desarrollo de las sesiones de laboratorio de farmacocinética.

1. ¿Le parece que el modelo farmacocinético descrito cumple con la funcionalidad para la cual fue creado?

*Donde 1 cumple poco y 5 cumple mucho*

1	2	3	4	5

2. ¿El instructivo de uso para el desarrollo de la sesión de laboratorio en donde se contempla la administración intravenosa rápida es claro?

*Donde 1 es poco claro y 5 es muy claro*

1	2	3	4	5

3. ¿El instructivo de uso para el desarrollo de la sesión de laboratorio en donde se contempla la administración intravenosa rápida abarca los conceptos necesarios?

*Donde 1 abarca poco y 5 abarca mucho*

1	2	3	4	5

4. ¿El instructivo de uso para el desarrollo de la sesión de laboratorio en donde se contempla la administración extravasal de dosis única es claro?

*Donde 1 es poco claro y 5 es muy claro*

1	2	3	4	5

5. ¿El instructivo de uso para el desarrollo de la sesión de laboratorio en donde se contempla la administración extravasal abarca los conceptos necesarios?

*Donde 1 abarca poco y 5 abarca mucho*

1	2	3	4	5

6. ¿El instructivo de uso para el desarrollo de la sesión de laboratorio en donde se contempla la administración de dosis múltiple extravasal es claro?

*Donde 1 es poco claro y 5 es muy claro*

1	2	3	4	5

7. ¿El instructivo de uso para el desarrollo de la sesión de laboratorio en donde se contempla la administración de dosis múltiple extravasal abarca los conceptos necesarios?

*Donde 1 abarca poco y 5 abarca mucho*

1	2	3	4	5

## **Anexo 2. Encuesta para la evaluación de los alumnos de farmacocinética**

**Universidad Internacional de las Américas.**

**Sergio Chavarría Zeledón****Trabajo de tesis para la obtención del grado de licenciatura en farmacia:  
implementación de un modelo farmacocinético de administración extravasal en dosis  
múltiple como metodología de aprendizaje en el curso de farmacocinética de la Universidad  
Internacional de las Américas en el primer cuatrimestre del 2020**

Esta encuesta es de carácter privado y no incluye datos personales.

**Sección 1. Selección única**

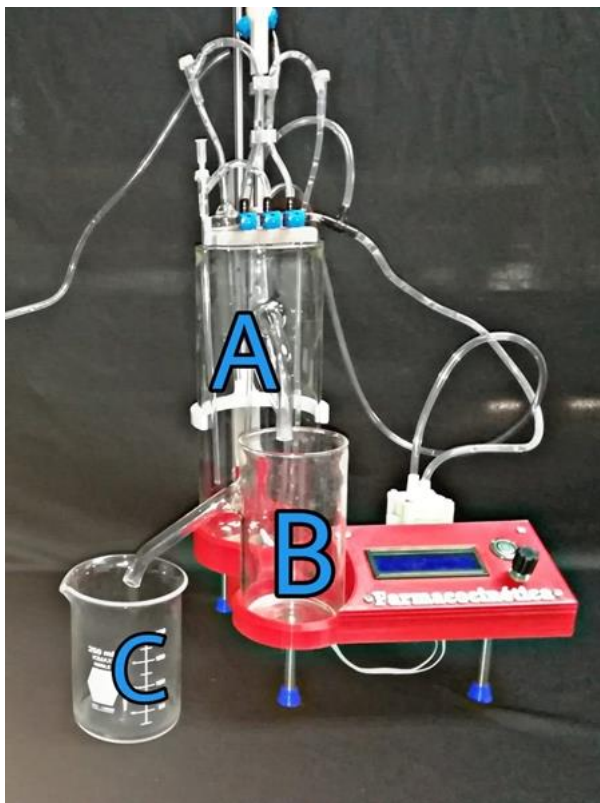
Después de que se mostró y explicó el funcionamiento del modelo farmacocinético conteste lo siguiente

11. ¿Entiende usted la función del recipiente principal?  
 Si  No
12. ¿Entiende usted la función del recipiente secundario?  
 Si  No
13. ¿Puede reconocer el sitio de administración extravasal?  
 Si  No
14. ¿Entiende por qué el sitio de administración extravasal en el modelo funciona como tal?  
 Si  No
15. ¿Puede reconocer el sitio de administración intravenosa?  
 Si  No
16. ¿Entiende por qué el sitio de administración intravenoso en el modelo funciona como tal?  
 Si  No
17. ¿Puede reconocer el sitio donde se puede realizar la toma de muestras plasmáticas?  
 Si  No
18. ¿Puede reconocer en donde ocurre el proceso de absorción?  
 Si  No
19. ¿Puede reconocer donde ocurre el proceso de eliminación?  
 Si  No
20. ¿Puede describir la función del motor que se encuentra incorporado al modelo directamente?

Si

No

**Sección 2. Identificación.**



Según la imagen conteste

4. El recipiente que tiene la función de recolectar el fármaco eliminado se identifica con la siguiente letra

A

B

C

5. El sitio donde ocurre la distribución del fármaco tras su administración se identifica con la siguiente letra

A

B

C

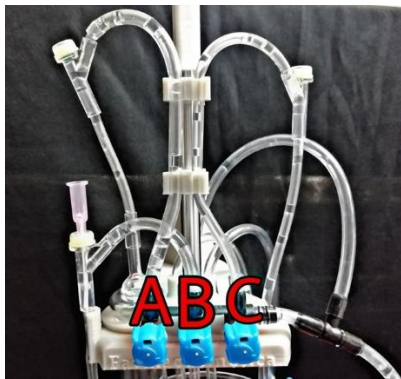
6. El sitio donde ocurre el almacenamiento del fármaco (Vejiga) tras su eliminación se identifica con la siguiente letra

A

B

C

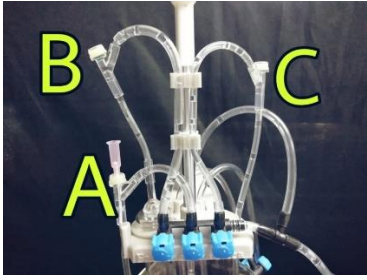
### Sección 3. Identificación



Según la imagen conteste las siguientes preguntas

4. El regulador para el paso de flujo de la vía de administración intravenosa se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
5. El regulador para el paso de flujo del sitio de muestreo plasmático se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
6. El regulador para el paso de flujo de la vía de administración extravasal se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C

#### Sección 4. Identificación



Según la imagen conteste las siguientes preguntas

4. El sitio de administración extravasal se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
5. El sitio de administración intravenoso se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C
6. El sitio donde se realiza el muestreo plasmático se identifica con la siguiente letra  
 A                       B                       C