

Perfil de disolución de captopril simulando condiciones prequirúrgica y posquirúrgica de cirugías bariátrica en Colombia

Dissolution Profile of Captopril by Simulation of Pre-Surgical and Post-Surgical Conditions of Bariatric Surgery in Colombia

Luis Alfredo Utria Acevedo¹ <https://orcid.org/0000-0002-3747-9428>

Julián Martínez Zambrano¹ <https://orcid.org/0000-0002-3696-0738>

Jairo Mercado Camargo² <https://orcid.org/0000-0002-1686-0924>

Antistio Alviz Amador^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7324-2487>

¹Universidad de Cartagena, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Grupo de Farmacología y Terapéutica. Cartagena, Colombia.

²Universidad de Cartagena, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Laboratorio de Análisis de medicamentos LAM. Cartagena, Colombia.

*Autor para la correspondencia: aalviza@unicartagena.edu.co

RESUMEN

Introducción: Los pacientes obesos posbariátricos presentan como comorbilidades enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, que requieren tratamientos orales con fármacos que disminuyan o modulen su presión arterial.

Objetivo: Comparar el perfil de disolución de presentaciones comerciales de captopril en tabletas de 50 mg, simulando condiciones prequirúrgicas y posquirúrgicas de cirugía bariátrica mediante un modelo *in vitro*.

Métodos: Se realizó un estudio biofarmacéutico tipo perfil de disolución de ocho marcas genéricas de captopril, mediante la simulación de condiciones gastrointestinales de pacientes prequirúrgico y posquirúrgicos sometidos a cirugía bariátrica; según las especificaciones establecidas en la Farmacopea de Estados Unidos 38 para el medio prequirúrgico y adaptando

el medio posquirúrgico a condiciones fisiológicas. Se comparó el comportamiento de cada medicamento en los diferentes medios.

Resultados: La eficiencia de disolución tanto en medio prequirúrgico como posquirúrgico para todas las marcas fue de 86,3 % y 83,5 % respectivamente, con excepción de las marcas M y R que presentaron diferencias entre los medios. El área bajo la curva (ABC) no mostró diferencias significativas entre los medios (prequirúrgico de 2588,2 y posquirúrgico de 2505,7).

Conclusiones: Existen diferencias significativas entre los perfiles de disolución de los medios prequirúrgico y posquirúrgico en algunas marcas de captopril comercializadas en Colombia. Lo que permite inferir posibles fallos terapéuticos en pacientes posbariátricos con hipertensión tratados con las marcas M y R de captopril, debido a que estas no garantizan equivalencia biofarmacéuticas de acuerdo a la Farmacopea de Estados Unidos 38 y por sus menores porcentajes de disolución encontrados en el modelo en condiciones posquirúrgicas.

Palabras clave: bariátrica; captopril; disolución; hipertensión.

ABSTRACT

Introduction: Obese patients, after bariatric surgery, present cardiovascular comorbidities, such as hypertension, which require oral treatments with drugs for decreasing or modulating their blood pressure.

Objective: To compare the dissolution profile of commercial presentations of captopril in 50-mg tablets, simulating pre-surgical and post-surgical conditions of bariatric surgery by means an *in vitro* model.

Methods: A biopharmaceutical study of dissolution profile was carried out with eight generic brands of captopril, by simulating the gastrointestinal conditions of preoperative and postoperative patients who received bariatric surgery and according to the specifications established in the United States Pharmacopeia 38 for the pre-surgical medium and adapting the post-surgical medium to physiological conditions. The behavior of each drug in the different media was compared.

Results: The dissolution efficiency in both pre-surgical and post-surgical media for all brands was 86.3% and 83.5%, respectively, with the exception of the brands M and R, which

presented differences between the media. The area under the curve did not show significant differences between the media (pre-surgical: 2588.2; post-surgical: 2505.7).

Conclusions: There are significant differences between the dissolution profiles of the preoperative and postoperative media in some brands of captopril traded in in Colombia. This makes it possible to infer possible therapeutic failures in post-bariatric patients with hypertension treated with the brands M and R of captopril, since these do not guarantee biopharmaceutical equivalence according to the United States Pharmacopeia 38 and due to their lower dissolution percentages found in the model under postoperative conditions.

Keywords: bariatric; captopril; dissolution; hypertension.

Recibido: 06/03/2017

Aceptado: 27/05/2020

Introducción

La obesidad, que se define como el índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², es un problema de salud pública mundial, con características epidémicas.^(1,2) En Colombia, según la última Encuesta nacional de la situación nutricional (ENSIN) realizada por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar en el 2015, se presentó un moderado aumento de peso en la población, incluyendo obesidad, en un 56,4 % de la población adulta.⁽³⁾ La obesidad se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial (HTA), resistencia insulínica, diabetes mellitus (DM) tipo 2, dislipidemia o enfermedad coronaria, y puede llevar a insuficiencia renal (IR) progresiva.⁽⁴⁾

El desarrollo de la cirugía bariátrica ha sido vertiginoso en la última década. Se han ensayado múltiples procedimientos quirúrgicos sobre el tubo digestivo intentando encontrar la cirugía que sea, desde el punto de vista técnico, más simple y segura, pero, a la vez, más efectiva en el control del peso y de las comorbilidades asociadas a la obesidad.^(2,4,5) Aunque esto tiene sus implicaciones morfológicas a nivel gastrointestinal.

La porción restrictiva del procedimiento implica la separación por grapado de una bolsa de 30 mL a 60 mL en el estómago para la estricta ingesta de alimentos. La pequeña bolsa produce menos ácido gástrico y tiene un pH más alto que el estómago normal. Este medio menos ácido desemboca en 60 segundos directamente en el yeyuno superior.^(1,6) Además, la ausencia de pepsina y de pepsina no activa (pH > 5,0 la pepsina es inactiva) afectan las características físico-químicas y fisiológicas del tracto gastrointestinal. Este cambio anatómico se traduce en alteración del proceso de disolución y por ende, posiblemente, la absorción de los fármacos y nutrientes de forma específica, por ejemplo, los fármacos altamente lipofílicos y aquellos que sufren recirculación entero-hepática.^(7,8)

Los pacientes obesos posbariátricos presentan como comorbilidades enfermedades cardiovasculares, entre las que se encuentra la hipertensión que requiere de tratamiento oral con fármacos que disminuyan o modulen la presión arterial. Entre estos fármacos se encuentran: los diuréticos, los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II), betabloqueantes (BB), vasodilatadores, bloqueantes del calcio (BC) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que son muy utilizados en Cartagena-Colombia, especialmente el captopril en tableta de 25 mg y 50 mg, incluidos aquellos pacientes con obesidad sometidos a baipás y que además presenten HTA.

De ahí que el objetivo de la presente investigación sea comparar el perfil de disolución de presentaciones comerciales de captopril en tabletas de 50 mg, simulando condiciones prequirúrgicas y posquirúrgicas de cirugía bariátrica mediante un modelo *in vitro*.

Métodos

Selección del medicamento

Para el desarrollo del presente estudio se utilizaron medicamentos con principio activo captopril de 25 mg con forma farmacéutica tableta no recubierta, comercializados en droguerías de cadena de la ciudad de Cartagena. Se seleccionó el captopril por ser un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS) colombiano y por su bajo costo en el mercado nacional, lo que lo hace muy accesible al público. Además, se tuvo en cuenta que es un medicamento de primera elección en el tratamiento de la hipertensión con

comorbilidades como diabetes y obesidad, que son el eje central del presente estudio, en especial el paciente posbariátrico que se trata la hipertensión de base con captopril. Las marcas seleccionadas se clasificaron como: C, A, G, M, LS, LP, R y P de diferentes laboratorios colombianos y extranjeros con registro sanitario INVIMA^a.

Materiales y reactivos

Instrumentación

Para la lectura de las muestras se utilizó un espectrofotómetro UV-VISIBLE 1700 Shimadzu (Kioto, Japón). El equipo de disolución fue disolutor LID 6 (*Vanguard Pharmaceutical Machinery*). El ajuste del pH se realizó en un pH-metro Orión 3 (STAR – Benchtop), las muestras y estándar fueron pesados en una balanza analítica Ohaus. En todos los casos se utilizó material volumétrico clase A. El agua utilizada fue tipo II obtenida de un sistema de purificación de agua Pure Pro.

Reactivos

Todos los reactivos utilizados como el fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio, cloruro de sodio y ácido clorhídrico fueron de marca Merck (*Germany company*). El estándar primario de captopril (USP, Lote HOF251) fue suministrado por el Laboratorio Especializado de Análisis (LEA) de la Universidad de Antioquia.

Metodología de análisis para pruebas biofarmacéuticas

Perfiles de disolución con medios de disolución simulados

Se determinó el perfil de disolución de ocho marcas comerciales de captopril en un modelo normal (prequirúrgico), el cual posee pH de 1,2 y en un modelo posquirúrgico de cirugía bariátrica en Y de Roux, cuyo pH fue de 6,8. Para lo que se utilizaron tabletas de liberación instantánea. Los medios fueron preparados según lo establecido en la Farmacopea de Estados Unidos 38 (USP-38, del inglés *United States Pharmacopeia*,).

- Fluido gástrico simulado: se disolvieron 2,0 g de NaCl (Merck®, Germanay en 7,0 mL de HCl 36 % (Merck®, Germanay) aforando hasta 1000 mL. El pH fue ajustado a 1,2.
- Fluido Intestinal Simulado: se disolvieron 6,8 g de fosfato monobásico de potasio (Merck®, Germina) en 250 mL de agua. Se mezcló 77 mL de NaOH 0,2 N y 500 mL de agua. A continuación, se ajustó la solución resultante con NaOH 0,2 N o HCl 0,2 N, llevado a pH 6,8, y se aforó con agua hasta 1000 mL.
- Cuantificación de captopril en los medios ácido y básico por espectroscopia de UV: se preparó una curva de calibración a partir de una solución *stock* de captopril (USP, Lote HOF251) de concentración 100 mg/L. Los puntos de la curva fueron a concentraciones de 1,5 mg/L; 2,5 mg/L; 5 mg/L, 10 mg/L, 20 mg/L, 25 mg/L y 30 mg/L.
- Cuantificación de captopril en los medios de disolución: se realizó a una longitud de onda de 220 nm. Cada una de las concentraciones fue leída por triplicado en el espectrofotómetro.

Para el perfil de disolución se tomaron muestras de 3 mL de cada vaso a tiempo de 1, 3, 5, 7,10,15, 20 y 30 minutos, simultáneamente:

Análisis estadístico

Los valores de concentración de principio activo (PA) calculados de los medicamentos genéricos de captopril, sometidos a perfil de disolución en medio prequirúrgico y posquirúrgico simulado, fueron analizados mediante estadística inferencial aplicando un t de Student, se aceptaron diferencias estadísticas significativas entre los datos de concentración en cada uno de los medios a un valor de $p > 0,05$.

Adicionalmente, se realizó un análisis de la varianza (ANOVA por sus siglas en inglés) de una vía entre los datos de concentración del principio activo (PA) de las diferentes marcas de medicamentos en cada medio, tanto gástrico como intestinal simulado. Luego se realizó un test de Tuckey para comparaciones múltiples, con el fin de evaluar la diferencia entre los valores de perfil de disolución entre cada marca en cada medio.

Resultados

La cuantificación de las ocho marcas de captopril se muestra en la figura 1, expresada en porcentaje de recuperación. Se puede observar que las marcas de captopril LS y G presentaron los mayores porcentajes de recuperación por encima del 100 % y la marca de captopril P presentó el menor porcentaje de recuperación (entre el 98 % y el 99 %) del principio activo. Esto demuestra que todas las marcas estuvieron entre los porcentajes de recuperación establecidos por la monografía para captopril de 25 mg de la USP-38, que es del 95 % al 105 %

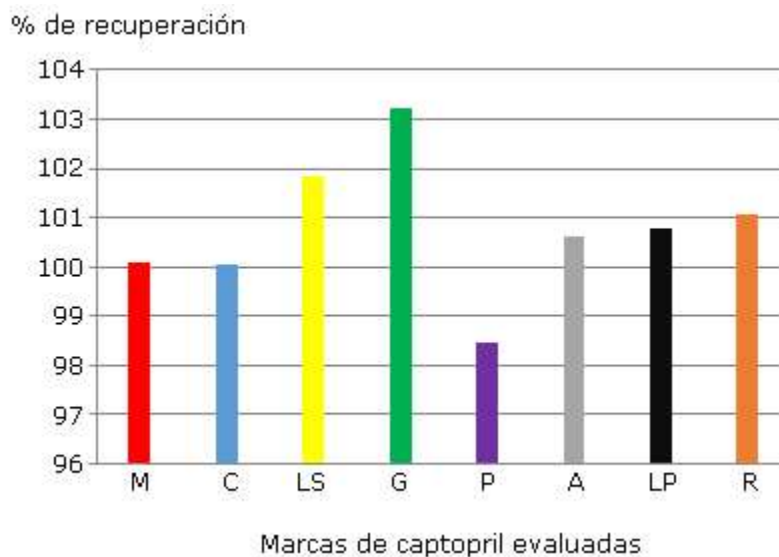


Fig. 1 - Porcentaje de recuperación de las marcas de captopril evaluadas en el estudio.

Perfiles de disolución

La figura 2 muestra el comportamiento referente al perfil de disolución que tuvieron las tabletas comerciales de captopril en los medios de simulación prequirúrgico y posquirúrgico. En cada uno de los paneles desde a hasta h se observan los perfiles de disolución de cada marca de captopril, tanto en medio ácido como en medio básico. Los paneles a y b corresponden a las marcas A y C respectivamente; los c y d: marcas M y G respectivamente; e y f: marcas P y LS respectivamente; g y h: marcas LP y R respectivamente.

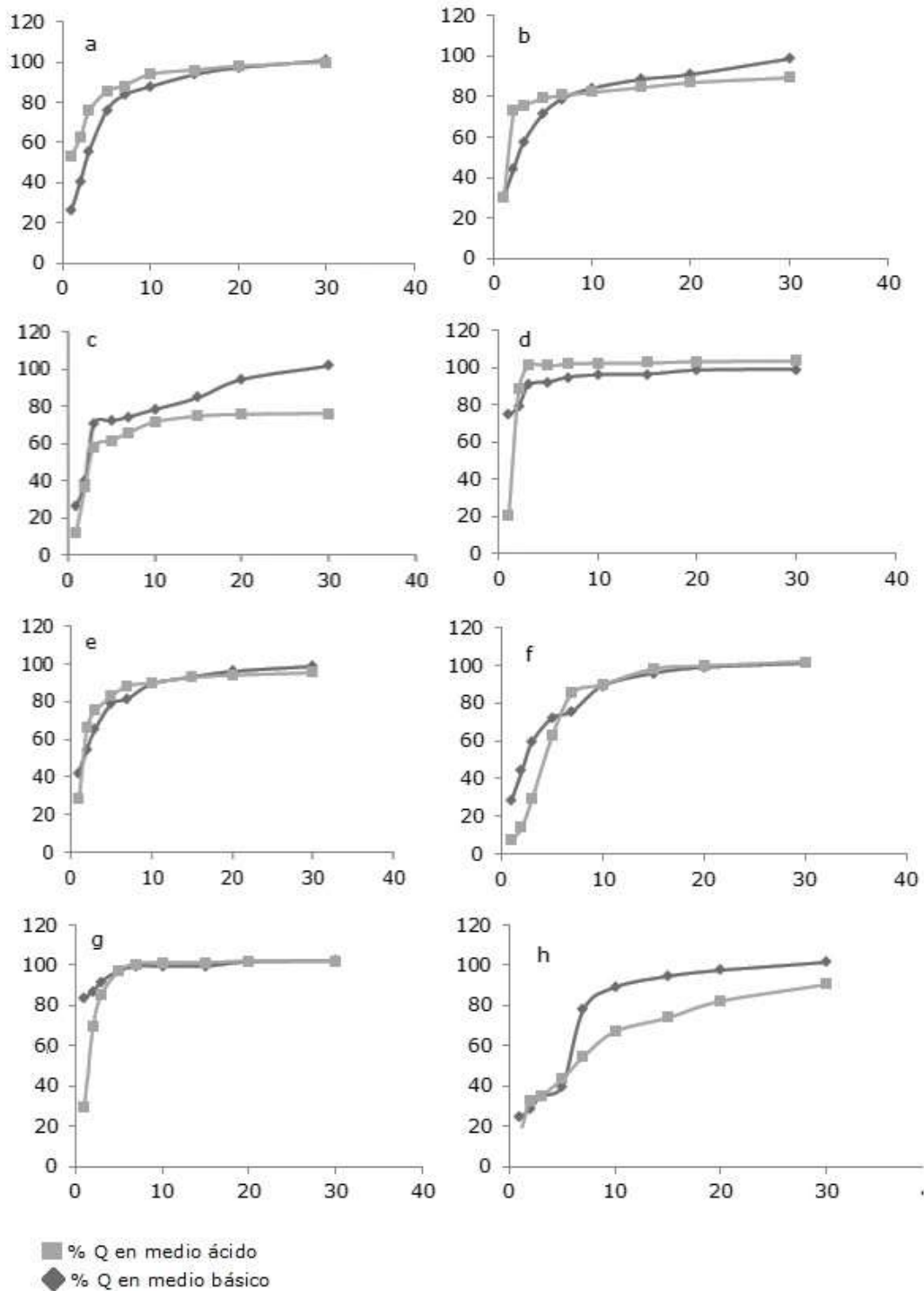


Fig. 2 - Perfiles de disolución de las diferentes marcas, en medios de simulación prequirúrgicos y posquirúrgicos expresados como % Q.

Porcentaje de eficiencia de disolución (ED)

El porcentaje de eficiencia de disolución es un parámetro que se calcula dividiendo los valores de área bajo la curva, obtenidos experimentalmente, entre el valor teórico del área bajo la curva del captopril. En la tabla 1 se observan los porcentajes de eficiencia de disolución para cada marca en diferentes medios y los valores generales para todos los fármacos.

El producto M presentó eficiencia de disolución en medio ácido y básico del 81,7 % y del 67,5 %, respectivamente. De igual forma, para el producto R los resultados para eficiencia de disolución en medio ácido y básico fueron del 81,4 % y 67,6 %, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1 - Eficiencias de la disolución (ED) en cada uno de los medios de simulación, prequirúrgico y posquirúrgico

Marca	Medio ácido (prequirúrgico) (%)	Medio básico (posquirúrgico) (%)
C	85,3	89,6
A	81,4	80,6
M*	81,6	67,5
G	92,6	97,6
P	86	86,5
LS	85,7	83,8
LP	96,1	94,8
R*	81,4	67,6

*Se resaltan las marcas (M y R) que mostraron una variación aparente con valor de $p > 0,05$, lo que indica que no hubo diferencias significativas en el empleo de la técnica de perfil de disolución en los medios de simulación prequirúrgico y posquirúrgico.

Promedio del ABC, % Q y concentración

El área bajo la curva (ABC) es un parámetro farmacocinético que expresa la cantidad de fármaco total disuelto. Los valores para cada marca de captopril se pueden observar en la tabla 2. Todos los valores en medio ácido presentaron, en promedio, un poco más del fármaco disuelto respecto al medio básico, sin una diferencia significativa aparente. Sin embargo, la desviación estándar en el medio básico fue mayor para el promedio de todas las marcas respecto al medio ácido.

Tabla 2 - Media del área bajo la curva (ABC) para cada marca objeto de estudio en su respectivo medio ácido y básico

Marca	ABC medio ácido	ABC medio básico
C	2557	2688
A	2441	2419
M	2450	2025
G	2780	2930
P	2580	2595
LS	2573	2515
LP	2882	2844
R	2442	2030
Promedio	2588,13	2505,75
D*E	163,23	338,20
CV**	6,31	13,50

*DE: Desviación estándar.

**CV: Coeficiente de variación.

La diferencia del promedio del % Q y de las concentraciones de todas las marcas estudiadas, se muestran en la tabla 3 y 4 respectivamente. La tabla 3, por su parte, muestra el % Q a los 20 minutos de iniciado el perfil de disolución para cada marca en su respectivo medio ácido y básico. Se puede apreciar que tanto las marcas G, R como la M presentaron porcentajes Q con diferencias significativas entre el medio ácido (prequirúrgico) y el básico (posquirúrgico).

Tabla 3 - Promedio del % Q a 20 minutos del inicio del perfil de disolución

Marca	% Q en medio ácido	% Q en medio básico	T de Student	Q
C	97,4 ± 1,3	98,1 ± 0,134	---	80,0 + 5 %
G	96,4 ± 0,7	103,6 ± 1,25	**p = 0,006	
LP	101,8 ± 0,76	101,8 ± 0,90	---	
A	90,9 ± 1,83	87,2 ± 1,22	---	
P	96,4 ± 0,99	94,4 ± 2,88	---	
LS	99,2 ± 0,86	99,9 ± 1,36	---	
R	97,7 ± 1,6	82,5 ± 0,55	***p < 0,0001	
M	94,75 ± 1,38	82,3 ± 2,99	**p = 0,0037	

** p < 0,01; ** p < 0,001, ***p < 0,0001

En la tabla 4 se muestra el promedio, en gramos, de las concentraciones totales disueltas del fármaco a los 30 minutos de iniciado el perfil de disolución para cada marca en sus respectivos medios ácido y básico. Se puede observar que las marcas G, P, R y M fueron las que mostraron diferencias significativas.

Tabla 4 - Promedio en gramos de captopril disuelto a los 30 min. de iniciado el perfil de disolución

Marca	Concentraciones promedio en medio ácido	Concentraciones promedio en medio básico	T de Student
C	50,52 ± 0,22	50,06 ± 0,21	---
G	49,61 ± 0,57	51,95 ± 0,45	** <i>p</i> = 0,0091
LP	51,15 ± 0,53	51,03 ± 0,54	---
A	49,31 ± 0,6	44,81 ± 0,47	*** <i>p</i> = 0,0002
P	49,54 ± 0,2	46,34 ± 0,99	* <i>p</i> = 0,01
LS	50,70 ± 0,52	51,08 ± 0,45	---
R	50,85 ± 0,30	45,43 ± 0,84	*** <i>p</i> = 0,0001
M	51,04 ± 0,24	41,10 ± 0,88	*** <i>p</i> < 0,0001

** *p* < 0,01; ** *p* < 0,001 ****p* < 0,0001

Discusión

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con IMC ≥ 40 kg/m² en los que el tratamiento con dieta y ejercicio, asociado al tratamiento farmacológico, no es efectivo y en pacientes con IMC > 35 kg/m² y comorbilidad relacionada con la obesidad como hipertensión arterial, resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia o enfermedad coronaria. Sin embargo, numerosos estudios de casos han demostrado que los IECAS pueden ser prescritos antes y después de la cirugía, e incluso reducir su dosis después de la cirugía. Además, se

puede mantener en pacientes con daño renal y diabetes debido a sus efectos nefroprotectores hasta 60 meses después de la intervención quirúrgica.^(2,5)

De ahí que la presente investigación realice el estudio de diferentes marcas de captopril comercializados en Colombia para evaluar los perfiles de disolución en medios posquirúrgicos, teniendo en cuenta su uso después de la cirugía bariátrica en pacientes con comorbilidades cardiovasculares y renales.

Los resultados de los porcentajes de disolución y de perfil de disolución en medios prequirúrgico (ácido) y posquirúrgicos (básico), de los productos de captopril incluidos en el estudio, confirman que estas especialidades farmacéuticas comercializadas en Colombia, en general, no presentan diferencias significativas. Esto sugiere que, probablemente, la liberación y disolución de los principios activos se comportan de manera similar en los dos medios *in vivo*. Sin embargo, los resultados de eficiencia obtenidos para los productos M y R, en medio ácido y básico a 30 minutos (Tabla 4) muestran que hubo diferencia significativa de este parámetro con un valor de $p < 0,001$. Esto indica que el uso de estos productos puede tener consecuencias en la terapéutica en pacientes posbariátricos por la posible disminución de concentración efectiva plasmática.

Padwal y otros en el 2009 explicaron que para la absorción de los fármacos sólidos orales, como las tabletas, se requieren inicialmente que estos sean liberados de su forma farmacéutica para luego solubilizarse o disolverse en membranas.⁽⁸⁾ Teniendo en cuenta estos enunciados la presente investigación evidencia, de manera general, que la eficiencia de disolución es similar para todos los productos en los dos medios (ácido y básico). Por ende, se puede sugerir que este grupo de medicamentos no se afecta desde el punto de vista de la solubilidad en los pacientes posbariátricos.

Por otra parte, es importante destacar que la variabilidad en la formulación de los productos farmacéuticos comercializados afecta el porcentaje de disolución como parámetro biofarmacéutico, probablemente por las diferencias en los excipientes y coadyuvantes, como se observa en el presente estudio con los productos M y R. Sin embargo, estos resultados generan la interrogante para futuros estudios en el área de la tecnología farmacéutica, donde se tengan en cuenta las características propias del paciente posbariátrico.

En relación con los valores de ABC encontrados en los diferentes medios prequirúrgico (ácido) y posquirúrgico (básico) se observa que no hay diferencias significativas entre los dos medios. Esto puede explicarse, posiblemente, debido a que: el captopril presenta un pK_{a1} de 3,7, la disociación protónica del grupo carboxilo presente en su estructura y por el pK_{a2} de 9,8 producto de la disociación del grupo sulfhidrilo. Lo que confirma que este fármaco se disocia parcialmente y, además, mantiene su forma no iónica en medio gástrico lo que le permite su absorción en este medio, pero, debido a la alta permeabilidad y gran área de superficie de absorción intestinal, e incluso por el pH en medio intestinal, también se absorbe en el intestino.

De acuerdo con los resultados que se reportan se sugiere que el pH del medio no condiciona la solubilidad del fármaco en el paciente bariátrico, pero, de igual manera, dos de los productos evaluados presentaron diferencias significativas (productos M y R) y son los mismos que presentaron diferencias en los de perfiles de disolución. Esto corrobora el problema de la variabilidad comercial entre productos con diferentes protocolos de producción.

Teóricamente *Worland* y otros en 1984, en su estudio titulado “Absorción gástrica e intestinal de captopril en ratas tratadas en forma aguda y crónica”, demostraron que un amplio porcentaje del fármaco se absorbe en los dos medios mediante una técnica de absorción del fármaco *in situ* en cada órgano. Lo que se relaciona con los resultados del presente estudio. Sin embargo, esto demuestra que hay un porcentaje alto de fármaco que podría absorberse en medio gástrico y que puede afectar al paciente posquirúrgico.⁽⁹⁾

Dado que la absorción está limitada por la velocidad de disolución; cambios en la disolución pueden tener un efecto marcado sobre la tasa y grado de absorción del fármaco y la farmacocinética en general.⁽¹⁰⁾ Varios procesos fisicoquímicos son considerados en la determinación de la velocidad de disolución de fármacos a partir de formas sólidas en virtud de condiciones estandarizadas. Estos factores incluyen las características de humectación de la forma de dosificación sólida, la penetración del medio de disolución en la forma de dosificación, el proceso de hinchamiento, la desintegración, y la desagregación. Por lo tanto, estas formas de dosificación sólidas deben someterse a la desintegración y a la agregación de partículas para aumentar el área superficial y aumentar la velocidad de disolución. Otros

factores que afectan la disolución del fármaco incluyen sus propiedades fisicoquímicas, su forma farmacéutica y el proceso de fabricación.^(8,11)

Miller y otros hacen referencia a que la solubilidad de un fármaco, el área superficial para la absorción y el flujo sanguíneo para la absorción en el tracto gastrointestinal pueden ser determinantes para la biodisponibilidad del medicamento. La solubilidad del fármaco y el área superficial para la absorción se ven afectados por procedimientos de baipás gástrico. Los tiempos de desintegración y disolución de las tabletas pueden afectar la absorción de las formas farmacéuticas tipo tabletas.⁽¹²⁾ Sin embargo, la reducción en la cantidad de funcionamiento del tracto gastrointestinal después de la cirugía de baipás gástrico, de alguna manera u otra, llega a influir en la disminución en tiempo para la absorción del fármaco, a la vez que su biodisponibilidad se reduce.

Se puede plantear que no solo la biofase resultante del procedimiento quirúrgico afecta la farmacocinética del medicamento, también las características fisicoquímicas de la formulación pueden afectar el tratamiento. Esto se debe a que hubo diferencias significativas entre los perfiles de disolución de los medios prequirúrgicos y posquirúrgico en algunas marcas de captopril comercializadas en Colombia (ejemplo M y R).

Si se tienen en cuenta estos resultados, y las definiciones y alcance del procedimiento de perfil de disolución realizadas por *Joaquín*,⁽¹³⁾ *Matiz*⁽¹⁴⁾ y la USP-38,⁽¹⁵⁾ se puede inferir que existe la posibilidad de fallas terapéuticas en pacientes posbariátricos con hipertensión tratados con algunas marcas de captopril, ya que estos presentaron menores valores de perfil de disolución en las condiciones posquirúrgicas aquí reportadas. Pudiéndose plantear que ciertas condiciones fisiológicas generadas a partir del procedimiento quirúrgico pueden conllevar a problemas en la disolución; similar a lo encontrado en el test de disolución modelado.

Por lo que se puede concluir que existen diferencias significativas entre los perfiles de disolución de los medios prequirúrgico y posquirúrgico en algunas marcas de captopril comercializadas en Colombia. De ahí que se infieran posibles fallos terapéuticos en pacientes posbariátricos con hipertensión, tratados con las marcas M y R de captopril, porque estas no garantizan equivalencia biofarmacéuticas de acuerdo a la USP-38, por los porcentajes menores de disolución encontrados en el modelo en condiciones posquirúrgicas.

Referencias bibliográficas

1. Csendes JA, Lembach JH. Fisiopatología en la cirugía de la obesidad: Gastrectomía vertical subtotal y bypass gástrico. Revista chilena de cirugía. 2010;62(5):525-31. DOI: [10.4067/S0718-40262010000500019](https://doi.org/10.4067/S0718-40262010000500019)
2. Ramírez J, Carpio D, Mezzano S, Mukdsi J, Ardiles L. Cirugía bariátrica en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a obesidad. Nefrología. 2009;29(3):266-69. DOI: [10.3265/Nefrologia.2009.29.3.5085.en.full](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.2009.29.3.5085.en.full)
3. Lleras DLaFC. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010. Bogotá: Minsalud; 2015. [acceso 15/05/2019]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Base_de_datos_ENSIN - Protocolo Ensin 2010.pdf%5Cn%5Cn](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Base_de_datos_ENSIN_-_Protocolo_Ensin_2010.pdf%5Cn%5Cn)
4. Yupanqui H, Muñoz JM, Guerra L. Bogotá DC. Obesidad y cirugía bariátrica. Acta Médica Colombiana. 2008 [acceso 14/05/2019];33(1):15-21. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v33n1/v33n1a4.pdf>
5. Fraile-Gomez P, Dominguez-Quiben S, Sebastia-Morant J, Lucas-Alvarez C, Tabernero-Romo JM. Bariatric surgery, a new cause of acute renal failure. Nefrología. 2013;33(Dm):616-18. DOI: [10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11931](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11931)
6. Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. Clinical pharmacokinetics. 1991;21(6):431-47. DOI: [10.2165/00003088-199121060-00004](https://doi.org/10.2165/00003088-199121060-00004)
7. Seaman JS, Bowers SP, Dixon P, Schindler L. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. Psychosomatics. 2005;46(3):250-53. DOI: [10.1176/appi.psy.46.3.250](https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.3.250)
8. Padwal R, Brocks D, Sharma M. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obesity Reviews. 2010;11(1):41-50. DOI: [10.1111/j.1467-789X.2009.00614.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00614.x)
9. Worland PJ, Drummer OH, Jarrott B. Gastric and intestinal absorption of captopril in acutely and chronically treated rats: Comparison with salicylic acid. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1984;73(12):1755-58. DOI: [10.1002/jps.2600731224](https://doi.org/10.1002/jps.2600731224)

10. Brocks DR, Ben-Eltriki M, Gabr RQ, Padwal RS. The effects of gastric bypass surgery on drug absorption and pharmacokinetics. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2012;8(12):1505-19. DOI:[10.1517/17425255.2012.722757](https://doi.org/10.1517/17425255.2012.722757)
11. Smith A, Henriksen B, Cohen A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. American Journal of Health-System Pharmacy. 2011;68(23):2241-47. DOI:[10.2146/ajhp100630](https://doi.org/10.2146/ajhp100630)
12. Miller AD, Smith KM. Medication and nutrient administration considerations after bariatric surgery. American Journal of Health-System Pharmacy. 2006;63(19):1852-57. DOI:[10.2146/ajhp060033](https://doi.org/10.2146/ajhp060033)
13. Eduardo G, Melo M, Cavallo ER. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano Resumen Comparative study of the biopharmaceutical quality of Introducción. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2014;43(2):217-33.
14. USP, NF. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 38–NF 33). vol. 2 EE. UU.: USP: NF; 2016. p 2577-2578.
15. Joaquin JS, Arroyo GA. Calificación de la equivalencia farmacéutica in vitro por la metodología HPLC de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato. Rev Soc Quím Perú. 2016;82(4):415-30.

Conflicto de intereses

Los autores plantean que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Luís Alberto Utria Acevedo: conceptualización, validación y redacción.

Julián Martínez Zambrano: conceptualización y redacción.

Jairo Mercado Camargo: validación y redacción.

Antistio Alviz Amador: conceptualización, supervisión, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Financiación

Proyecto solidario y apoyado por la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Cartagena.

^a “INVIMA, es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, es una entidad de vigilancia y control de carácter técnico científico, que trabaja para la protección de la salud individual y colectiva de los colombianos, mediante la aplicación de las normas sanitarias asociada al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria”. Tomado de: Cámara de comercio de Tuluá. Registro Sanitario INVIMA. Colombia; s.f [acceso 03/07/2020]. Disponible en: <https://camaratulua.org/registro-sanitario-invima/> (N. del E).