



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:  
INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN EL  
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Autor: Alba Plou Rojas

Fecha: Junio 2019

Tutor: Luis Miguel Bedoya

## RESUMEN/ABSTRACT

El conjunto de microorganismos que habita en el intestino del ser humano, conocido como microbiota intestinal, comporta un ecosistema enormemente diverso y complejo, del que todavía existen muchas cuestiones por conocer, entre ellas la influencia que la microflora ejerce sobre el tratamiento farmacológico. Hasta la fecha se han identificado 90 fármacos o sustancias naturales afectados de alguna forma por la microflora bacteriana, pero parece claro que gracias a la mejora de las técnicas de investigación, que presentan todavía hoy muchas limitaciones, y al cada vez mayor interés que despierta este campo de estudio, el número de moléculas afectadas crecerá exponencialmente en los próximos años. Entre las interacciones conocidas las consecuencias que pueden conllevar, son muy diversas: desde un aumento a una disminución de la eficacia, hasta un aumento de la toxicidad. Aún menos se conoce sobre otros tipos de microbiota, como la vaginal o la de la piel, aunque algunas investigaciones recientes parecen señalar también algún tipo de efecto sobre medicamentos aplicados por vía tópica. Estos nuevos conocimientos abren muchas posibilidades de cara a la mejora de la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, mediante la aplicación de un tratamiento individualizado a través de la manipulación del medio gastrointestinal con la administración de antibióticos, y sobre todo, de probióticos, suponiendo estos últimos un mundo de posibilidades aún por descubrir.

### 1. INTRODUCCION

La vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos por ser la más sencilla y cómoda para el paciente. En el metabolismo y absorción de los fármacos influyen muchísimos factores, entre ellos, hasta ahora habiéndosele concedido poca importancia, la microbiota intestinal.

La microflora humana se compone de  $10^{13}$  - $10^{14}$  microorganismos cuyo genoma global, llamado microbioma, contiene al menos 100 veces más genes que el genoma humano completo<sup>1</sup>. Se estima que el 70% de los microorganismos presentes en el ser humano se encuentran en el colon. Entre esos microorganismos no se encuentran solo las bacterias, sino también las archaeas, los virus, los hongos y las levaduras, pero las bacterias intestinales son las más abundantes y a las que en muchos casos nos referimos exclusivamente cuando hablamos de microbiota intestinal. Cada persona presenta, lo que podríamos llamar, una "huella bacteriana específica" afectada por muchos factores como el genoma del huésped, el tratamiento antibiótico, la dieta, y el medio ambiente que rodea al individuo. Aunque predominan 3 phylas (*Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroides*), la composición global es muy variable, por lo que se trata de un ecosistema muy complejo.

Se han realizado múltiples investigaciones para tratar de establecer la forma en la que la microbiota intestinal afecta al metabolismo de los fármacos, conociéndose varios mecanismos como la producción de metabolitos microbianos que interfieren con el metabolismo de los fármacos; la producción de enzimas microbianas que transforman moléculas de fármacos; y la modificación de genes que codifican para enzimas hepáticas o intestinales humanas.<sup>2</sup>

Todo esto representa la influencia que ejercería la microbiota sobre la farmacocinética, pero parece que la microflora también tendría un impacto considerable sobre la farmacodinamia. Estos dos fenómenos podrían ser responsables de las variaciones interindividuales en la respuesta a una

terapia farmacológica, es decir, que los distintos resultados en diferentes pacientes ante la administración de un mismo fármaco a una misma dosis, podrían no ser explicados solo por la diversidad genética humana, sino por la diversidad microbiana intestinal.

Por último, hay que considerar que los nuevos fármacos emergentes presentan como principal problema baja solubilidad y/o baja permeabilidad, lo que se traduce en tiempos de permanencia en el intestino más largos, y como consecuencia de ello, mayores posibilidades de interacciones con la microbiota. Dicho de otro modo, la cuestión de la microbiota intestinal afectará en mayor medida a los fármacos del futuro.

En este trabajo, se pretende hacer una revisión completa de toda la información hasta ahora conocida de cómo la microbiota intestinal influye en el tratamiento farmacológico, abordando en última instancia, el cómo modificándola a través de tratamientos antibióticos o probióticos podría conducir al aumento de eficacia y seguridad de ciertos tratamientos.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

En la realización de este trabajo de fin de grado, se ha utilizado la base de datos “PubMed” (NCBI), empleando para la búsqueda como palabras clave: “microbiota”, “influence”, “drugs”; y en algunos casos haciendo una búsqueda específica de un fármaco concreto, por ejemplo: “lovastatin”, “microbiota”, “influence”. Algunas búsquedas se seleccionaron limitando como periodo de publicación los dos últimos años, pero en otros casos en los que había un menor número de publicaciones, se tomaron rangos de fechas de publicación más amplios.

## **3. OBJETIVOS**

1. Conocer las técnicas empleadas para el estudio de la influencia de la microbiota intestinal en el tratamiento farmacológico, con sus respectivas limitaciones y posibles avances futuros
2. Estudiar el mecanismo directo por el que la microflora afecta al metabolismo de los fármacos y sus repercusiones en cuanto a eficacia y toxicidad
3. Revisar el mecanismo indirecto de influencia de la microbiota en términos de modificación de enzimas hepáticas e intestinales humanas
4. Estudiar la influencia de la microbiota intestinal de forma particular en el tratamiento del cáncer
5. Hacer un repaso breve sobre la importancia de otros tipos de microbiota, en particular la microbiota vaginal, sobre la eficacia del tratamiento farmacológico
6. Conocer el impacto del tratamiento probiótico en la eficacia y seguridad de ciertos medicamentos

## **4. RESULTADOS Y DISCUSION**

Además del metabolismo del propio huésped, la microbiota intestinal juega un papel muy importante en el metabolismo de los fármacos, hasta el punto de que algunos autores lo consideran como un “órgano” más comparable al hígado en términos de metabolismo.

La microbiota intestinal es responsable del metabolismo de los fármacos de dos formas diferentes: de forma directa a través de las propias enzimas bacterianas y la producción de metabolitos bacterianos, y de forma indirecta por modificación (inducción o inhibición) de los genes que

codifican enzimas humanas hepáticas e intestinales. Estos dos aspectos se van a abordar en este trabajo, pero previamente es necesario conocer las técnicas empleadas en el laboratorio para obtener resultados en este campo de investigación.

### **1) Técnicas empleadas en la farmacomicrobiomica**

La técnica más utilizada en la mayoría de investigaciones realizadas hasta la fecha consiste en el empleo de animales con una depleción de la microbiota, lo que incluye animales “germ free” pero también animales tratados con un cóctel de antibióticos para eliminar la microflora. Esto presenta dos claras limitaciones que son las diferencias intrínsecas gastrointestinales y las diferencias microbianas entre roedores y humanos.<sup>3</sup>

Pero además, hay diferencias significativas morfológicas y fisiológicas entre animales “germ free” y animales control, como por ejemplo una alteración de la expresión y actividad de las enzimas hepáticas en animales que crecen en un ambiente estéril.

Más allá del modelo de roedores, se pueden emplear también otros modelos animales diferentes como el nematodo *Caenorhabditis elegans*.

También se realizan screenings in vitro de interacciones entre la microbiota y los fármacos más frecuentemente utilizados, que pueden aportar otro tipo de información. Se usan también los modelos in silico (“performed in a computer”), que permiten conocer múltiples resultados de una variedad de combinaciones entre el metabolismo de la microbiota, la absorción de fármacos y el metabolismo del huésped.

Por otro lado, las incubaciones de muestras fecales se emplean mucho en este tipo de investigaciones, por ser fácilmente accesibles y suponer un medio fiable para conocer el metabolismo del medio colónico.

Las aproximaciones in vitro son en muchos casos demasiado simplistas y no tienen en cuenta las características únicas de la microbiota intestinal como el gradiente de pH, los micronichos y las interacciones dinámicas microorganismo-tejido.

El sistema microfisiológico “organ-on-a-chip” probablemente permitirá en el futuro entender mejor el metabolismo microbiano y la comunicación cruzada huésped-microbiota, así como los organoides gastrointestinales conocer mejor la barrera epitelial intestinal, incluyendo la diferenciación y proliferación celular.

En cuanto a uno de los abordajes más reciente y novedoso en este campo de investigación, encontramos una cápsula electrónica que se ingiere y da información a tiempo real del oxígeno, hidrógeno y dióxido de carbono gastrointestinal. Entre sus futuras aplicaciones, podría estar utilizarlo como un biosensor químico para entender el metabolismo microbiano región a región del intestino, ya que la señal de hidrógeno se podría relacionar con patrones de fermentación.

## 2) La microbiota intestinal y el metabolismo de los fármacos de forma directa

Mientras el hígado es principalmente responsable del metabolismo por vía de oxidación y de conjugación, produciendo metabolitos de alto peso molecular y polares, la microflora sobre todo realiza un metabolismo de reducción e hidrólisis, generando moléculas pequeñas y apolares. Pero además de las reacciones de reducción e hidrólisis, se pueden producir reacciones de desconjugación, proteólisis, apertura del anillo tiazol, acetilación y desacetilación, desnitración, formación de aminas...<sup>4</sup> Todo esto constituiría el mecanismo directo por el cual la microbiota intestinal afectaría al tratamiento farmacológico.

Hasta la fecha, solo se ha determinado el impacto de la microbiota en 90 fármacos o sustancias naturales, aunque se espera que en los próximos años la cifra aumente exponencialmente. Dicho impacto puede suponer un aumento o una disminución de la eficacia, o bien un aumento de la toxicidad (Tabla 1).

Sin embargo, en muchos casos, todavía se desconoce de qué forma la microbiota actúa, aunque sí que parece claro que ejerce algún tipo de efecto. Este tipo de influencia, con consecuencias todavía no muy elucidadas, se abordara en última instancia.

	Eficacia		Toxicidad
	Aumentada	Disminuida	Aumentada
<b>Reducción</b>	Prontosil Sulfasalazina	Digoxina Zonisamida Metronidazol Deleobuvir	Nitrazepam Clonazepam Cloranfenicol
<b>Hidrólisis</b>	Morfina		AINES (Indometacina, diclofenaco, ketoprofeno)
<b>Otro tipo de reacción</b>	Aspirina Picosulfato de sodio	L-DOPA Levamisol	Paracetamol Cloranfenicol Sorivudina

Tabla 1. Fármacos que ven afectada su eficacia o toxicidad mediante reacciones de reducción, hidrólisis y otros tipos de reacciones, llevadas a cabo por la microbiota intestinal.

### 2.1) Acción de la microbiota intestinal sobre la eficacia de los medicamentos

#### 2.1.1) Reacciones de reducción

Como previamente se ha explicado, las reacciones de reducción son propias de las bacterias intestinales, suponiendo a veces el aumento de la eliminación de fármacos, es decir, una disminución de la eficacia; o bien la activación de profármacos y por tanto lo contrario, un aumento de la eficacia.

### La digoxina:

Dentro de las múltiples reacciones de reducción, la mejor conocida y caracterizada desde hace más tiempo es la reducción de los glucósidos cardíacos, entre ellos la digoxina, empleada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y de estrecho margen terapéutico (0.5-2 ng/ml).

*Eggerthella lenta* (después conocida como *Eubacterium lentum*) es la principal responsable de su metabolismo, la cual reduce el anillo de lactona de la digoxina, dando lugar a la dihidrodigoxina.

Esta reacción metabólica se ha demostrado mediante la observación de que un tratamiento previo con antibióticos reduce el nivel de dihidrodigoxina en orina y aumenta la concentración de digoxina en sangre. En definitiva, la microbiota intestinal es responsable de una disminución de la eficacia del tratamiento con digoxina.

Por otro lado, un estudio realizado en 1989 en voluntarios sanos del Sur de India y EEUU demostró diferencias significativas en la inactivación de la digoxina, observando la eliminación renal de DRP ("digoxine reduction products", productos de la reducción de digoxina). Concretamente, la producción de DRP se observó en un 13-14% de los individuos de India, y en un 35-36% de los individuos de EEUU. Más allá de esto, un mayor número de sujetos de áreas urbanas de India eran conversores que sujetos de áreas rurales.<sup>5</sup> Dicho de otro modo, los diferentes hábitos de vida podrían ser responsables de diferencias significativas en el microbioma humano, lo que se podría traducir en una eficacia aumentada o disminuida de un tratamiento con digoxina.

Una investigación reciente ha revelado la presencia del operón *cgr* (cardiac glycoside reductase), codificado por 2 genes, que da lugar a un citocromo, y cuya transcripción es activada por la presencia de digoxina. La expresión de dicho operón *cgr* es inhibida por la presencia de arginina, por lo que una dieta rica en proteínas podría aumentar los niveles plasmáticos de digoxina, al inhibir su metabolismo.<sup>6</sup>

Dicho operón se podría además utilizar como un marcador predictivo de la inactivación de la digoxina ya que se ha observado una correlación significativa entre el *cgr* ratio (abundancia de *cgr* medida por el nivel de 16S rDNA de *E. lenta*) y la inactivación de la digoxina *ex vivo* en pacientes voluntarios sanos.

### Zonisamida

La zonisamida es un nuevo fármaco anticonvulsivo, que se metaboliza mayoritariamente a 2-sulfamoilacetilfenol, por reducción del anillo de benciloxazol.

En una investigación<sup>7</sup>, se comprobó que en las ratas tratadas con antibióticos, la excreción fecal de dicho metabolito era menor. Además, se comparó la actividad reductasa de la zonisamida del contenido fecal de las ratas control con las ratas tratadas con antibióticos, siendo mucho menor, o casi inexistente, aquella de las ratas tratadas con antibióticos. En conclusión, la microbiota intestinal resultó ser la principal responsable del metabolismo de la zonisamida, aumentando su excreción, y disminuyendo así su eficacia.

## Metronidazol

En el año 1979, se descubrió que el metabolismo del fármaco antibacteriano y antiprotozoario metronidazol, empleado en el tratamiento de la diverticulitis y la tricomoniasis entre otras patologías, estaba mediado por la microbiota intestinal. Mediante la determinación de la presencia en la orina de ratas control y ratas “germ free” del metabolito acetamida, se comprobó que este se encontraba en más altas proporciones en las ratas control, por lo que su producción tenía que estar mediada de alguna forma por la microflora.<sup>8</sup>

En otro experimento, se incubó de forma conjunta el metronidazol y colonias de *Clostridium perfringens* aisladas de heces, demostrándose la formación del metabolito acetamida.<sup>9</sup>

Este hecho no solo implica una disminución de la eficacia de un tratamiento con metronidazol, pues es metabolizado por la microbiota intestinal, sino además un aumento de la toxicidad, ya que la acetamida se considera un potencial carcinógeno hepático.

## Deleobuvir

El deleobuvir es un fármaco inhibidor del virus de la hepatitis C que es transformado en el metabolito CD6168 por una reducción alqueno realizada por la microbiota intestinal. La formación de dicho metabolito tiene lugar solo en presencia de contenido fecal y en condiciones anaerobias, no formándose en los microsomas hepáticos donde el oxígeno es abundante, lo que implica directamente a la microbiota como responsable.<sup>10</sup>

## Moléculas con grupos azo (prontosil y sulfasalazina)

Otra de las reacciones más importantes que tiene lugar en el intestino por parte de la microbiota intestinal, pero en este caso con consecuencias contrarias hasta las ahora vistas, es la azo reducción, de la que existen dos ejemplos muy bien conocidos y documentados.

El primero se trata de la activación del profármaco prontosil, primer antibacteriano de síntesis, a sulfonamida. Esta conversión tiene lugar en dos reacciones catalizadas por las azo reductasas de la microflora intestinal. En primer lugar se forma el compuesto hidrazo, y a continuación, una escisión reductiva del puente de nitrógeno.

El segundo ejemplo es la sulfasalazina, fármaco empleado en la artritis reumatoide y en la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Chron y colitis ulcerosa). Este fármaco contiene dos moléculas unidas mediante un puente azo, que son el ácido 5-amino salicílico (5-ASA) y la sulfapiridina. Solo una pequeña fracción de lo que se administra se absorbe en el intestino delgado, pasando la mayoría al colon, donde tiene lugar la reducción del grupo azo y la liberación de las dos moléculas activas, siendo el 5-ASA más activo en la artritis reumatoide, y la sulfapiridina en la enfermedad intestinal inflamatoria.

## Otras posibles moléculas afectadas

Estudios in vitro han demostrado una pérdida de eficacia de la ranitidina y la nizatidina debido a la reducción del puente N-óxido de estas moléculas, que no se ha correspondido con los estudios in vivo debido a que dichos fármacos se absorben en regiones más proximales del intestino (duodeno y yeyuno) donde las bacterias no se encuentran presentes en tal altas proporciones.<sup>11</sup>

Algo parecido ocurre con el omeprazol, que sería también susceptible de una reacción de reducción por parte de la microbiota intestinal, pero que al absorberse mayoritariamente en el intestino delgado, no tendría significancia clínica.<sup>12</sup>

### **2.1.2) Reacciones de hidrolisis**

#### Morfina

Diferentes especies bacterianas anaerobias con actividad  $\beta$ -glucuronidasa son responsables de la desconjugación del metabolito morfina-6-glucuronido, afectando así a su vida media. La eliminación del grupo polar conjugado supone una restauración del fármaco activo, permitiéndole ser reabsorbido y regresar al sitio de acción. Dicho de otro modo, la microbiota intestinal es la responsable del ciclo enterohepático de la morfina.<sup>13</sup>

### **2.1.3) Otras reacciones**

#### Ácido acetil salicílico

La aspirina o ácido acetil salicílico es un fármaco que pertenece al grupo de los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) con efecto analgésico, antiinflamatorio y antitrombótico. La aspirina es metabolizada mayoritariamente a ácido salicílico a través de carboxil esterases. En una investigación, al administrar ampicilina, el metabolismo de la aspirina se reducía en un 67%, traducándose esto en tiempos de sangrado más largos y por tanto en un efecto protrombótico potenciado en ausencia de microbiota. Es decir, se demostró una clara interacción fármaco-fármaco entre la aspirina y los antibióticos.<sup>14</sup>

#### Levodopa

La L-Dopa es la forma carboxilada de la dopamina, neurotransmisor deficitario en la enfermedad de Parkinson. Como la dopamina no se absorbe a nivel intestinal, se administra en forma carboxilada, y es en el cerebro donde tiene lugar la reacción de descarboxilación y la liberación de la molécula activa.

Sin embargo, ciertas bacterias intestinales tienen también la capacidad de descarboxilar la L-Dopa a dopamina mediante la enzima tirosina descarboxilasa bacteriana, que actúa incluso en presencia de sustratos competitivos, como la tirosina, o de inhibidores de la descarboxilasa humana. Esto supone que los niveles plasmáticos de L-Dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson se vean comprometidos por la presencia de bacterias con dicha enzima en el intestino delgado, siendo esta una posible explicación de por qué algunos pacientes necesitan dosis más altas de L-Dopa que otros.<sup>15</sup>

#### Picosulfato de sodio

El picosulfato de sodio (Laxoberon) es un fármaco utilizado como tratamiento del estreñimiento crónico. Tras su administración oral, dicho fármaco alcanza el colon sin absorción significativa, donde se metaboliza al difenol libre, responsable del efecto laxativo, a través de la arilsulfato sulfotransferasa de *Eubacterium rectale*. Un tratamiento con antibióticos inhibe así la transformación de dicho fármaco y por tanto inhibe su efecto.<sup>16</sup>



## Levamisol

El levamisol es un fármaco antihelmíntico que se ha utilizado para tratar el cáncer de colon y que se transforma en 3 metabolitos con el anillo de tiazol abierto (levametabol-I, levametabol-II y levametabol-III) por bacterias intestinales *Bacteroides* y *Clostridium*<sup>17</sup>. Una terapia combinada de tetraciclina más levamisol resulta en una mayor eficacia farmacológica porque el tratamiento antibiótico inhibe el metabolismo del fármaco por la microflora intestinal.

## **2.2) Acción de la microbiota intestinal sobre la toxicidad de los medicamentos**

### **2.2.1) Reacciones de reducción**

#### Nitrazepam y clonazepam

En una investigación de los años 90<sup>18</sup>, se descubrió que la microbiota intestinal juega un papel muy importante en el metabolismo reductivo del nitrazepam y que la teratogenicidad de dicho compuesto podría estar relacionada con la nitrorreducción por parte de la microflora. Algo parecido ocurre con otra benzodiazepina, el clonazepam, que se reduce a 7-aminoclonazepam, aumentando así su metabolismo y reduciendo su biodisponibilidad al mismo tiempo que aumenta su toxicidad.

#### Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro del que se ha reportado como efecto tóxico la aplasia de la médula ósea. Dicha reacción adversa se observó que ocurría en ciertos pacientes que presentaban coliformes en su intestino que mediaban la conversión metabólica del cloranfenicol a un metabolito tóxico conocido como p-aminofenil-2-amin-1,2-propanediol, aunque también hubo otros metabolitos que fueron propuestos como responsables de dicha toxicidad, por lo que realmente se desconoce hasta qué punto sería el metabolismo reductivo microbiano el responsable de la toxicidad de este antibiótico.<sup>19</sup>

### **2.2.2) Reacciones de hidrólisis**

#### AINES (Indometacina, diclofenaco, ketoprofeno)

A través de un inhibidor selectivo de la  $\beta$ -glucuronidasa bacteriana<sup>20</sup>, se protege frente al daño inducido por los AINES que contienen ácidos carboxílicos, como diclofenaco, indometacina o ketoprofeno, ya que se previene la hidrólisis de los glucurónidos de estos fármacos que son secretados junto con la bilis, interrumpiendo así el ciclo enterohepático. Estos resultados se obtuvieron en modelos animales, siendo todavía las observaciones en humanos inciertas, pero en cualquier caso se demostró el papel de la microbiota en el metabolismo de estos AINES así como una posible diana de actuación en la prevención de efectos secundarios y en la reducción de la toxicidad a través de la inhibición de las  $\beta$ -glucuronidasas.

### 2.2.3) Otras reacciones

#### Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es uno de los fármacos analgésicos y antipiréticos más utilizados en medicina que presenta una hepatotoxicidad considerable.

El acetaminofén se inactiva mediante reacciones de glucuronidación y sulfatación a metabolitos conjugados<sup>21</sup>, si bien, una pequeña parte del paracetamol se puede transformar en N-acetil-p-benzoquinona imina por enzimas P450, siendo este el metabolito potencialmente hepatotóxico.

En una investigación, antes de administrar a los voluntarios sanos el paracetamol, se realizaron mediciones en orina del metabolito microbiano p-cresol, descubriéndose que aquellos individuos con altos niveles de p-cresol en orina, tenían bajos niveles de metabolitos conjugados de paracetamol (sulfato y glucurónido de paracetamol), sugiriendo así la influencia microbiana en el metabolismo de dicho fármaco.

En otro estudio, se trabajó con ratas tratadas con antibióticos, descubriendo que los niveles de conjugados de glutatión en sangre eran más altos en estas ratas que en aquellas que no habían recibido un tratamiento previo antibiótico.<sup>22</sup>

La explicación a este fenómeno reside en que el p-cresol y el paracetamol son sustratos competitivos de la sulfotransferasa citosólica<sup>23</sup>, por lo que un nivel más alto de p-cresol compite con el acetaminofén en su unión a la sulfotransferasa, y como consecuencia de ello, altera la biodisponibilidad del paracetamol y de sus metabolitos, llevando a una variación interindividual del metabolismo del acetaminofén y de su hepatotoxicidad.

Sin embargo, otra investigación<sup>24</sup>, no encontró diferencias significativas en el daño hepatocelular inducido por paracetamol entre ratones tratados y no tratados con antibióticos. Aunque sí que observaron que los ratones libres de microorganismos (“germ free”) presentaban una insuficiencia hepática aguda más suave y un metabolismo del paracetamol diferente.

Dadas las diferencias fisiológicas entre ratones y humanos, la influencia de la microbiota intestinal en el metabolismo y la hepatotoxicidad del paracetamol requiere todavía de más estudios e investigaciones.<sup>25</sup>

### 2.3) Cuestiones todavía desconocidas

#### Lovastatina

La monacolina K (lovastatina) es una estatina natural presente en hongos y levaduras que ejerce sus efectos anticolesterolemiantes en forma de su metabolito activo, el ácido  $\beta$ -hidróxico. Es decir, se trata de un profármaco que debe activarse para ejercer su acción que consiste en la inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa, enzima implicada en la biosíntesis del colesterol.<sup>26</sup>

En investigaciones anteriores, se había atribuido a la microbiota intestinal el papel de la activación de la lovastatina, ya que se constataron niveles más bajos del ácido  $\beta$ -hidróxico en ratas tratadas con antibióticos.<sup>27</sup> Otro estudio in vitro, concluyó también lo mismo al demostrar la formación del metabolito activo al incubar la lovastatina con 5 especies anaerobias que habitan en el intestino humano.<sup>28</sup>

Sin embargo, en una investigación de 2019<sup>29</sup>, se concluye que realmente los resultados obtenidos en esas investigaciones se deberían al efecto del pH y no a la presencia de bacterias. El estudio aborda aún más, afirmando incluso que la microbiota intestinal sería responsable de la degradación de los metabolitos activos, es decir, sería responsable de una disminución de la eficacia de la lovastatina y no de un aumento de la eficacia como concluían los estudios de años anteriores.

En cualquier caso, aun existiendo muchas discrepancias en el tema, lo que parece claro es que la microflora estaría implicada de alguna forma en el metabolismo de la lovastatina, lo que tendría repercusiones clínicas suponiendo diferentes respuestas a un mismo tratamiento en diferentes pacientes.

### Metformina

La metformina es el fármaco más frecuentemente administrado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, con una farmacocinética bastante particular en cuanto a que<sup>30</sup> la administración intravenosa de metformina no mejora la glucemia, siendo por ello la vía de administración de elección la oral.

En una investigación<sup>31</sup>, se descubrió que un tratamiento con metformina sumado a un modulador del microbioma intestinal, en pacientes con intolerancia a la metformina, mejoraba los niveles de glucosa a dosis más altas o durante tiempos más largos. Este hecho sugiere que un tratamiento con metformina está influenciado de alguna manera por el microbioma, aunque todavía se desconoce de qué forma.

### Gliceril trinitrato

El gliceril trinitrato es un fármaco usado comúnmente para el tratamiento de la angina de pecho que se emplea en forma de parches transdérmicos. En una investigación<sup>32</sup>, se incubó dicha molécula con contenidos del colon de ratas, así como con cultivos mixtos de aguas residuales que contenían *Pseudomonas putida* y *Pseudomonas fluorescens*, observándose una disminución en la liberación de dicho fármaco. Sin embargo, debido a la falta de estudios que evalúen el impacto del microbioma de la piel sobre el metabolismo de fármacos, es difícil establecer una conclusión al respecto.

## **3) La microbiota intestinal y el metabolismo de los fármacos de forma indirecta**

El uso de animales “germ free” ha revelado que enzimas metabólicas importantes están disminuidas o aumentadas en ausencia de microbiota. Entre esas enzimas afectadas se encuentran las glutatión transferasas (con función de detoxificación), las glutatión peroxidasas gastrointestinales (implicadas en la reducción de lípidos hiperóxidos), las epóxido hidrolasas (detoxificación de compuestos genotóxicos), las N-acetiltransferasas (reacciones de conjugación de fase II), y las sulfotransferasas (detoxificación y regulación de hormonas).

Se ha comprobado que tanto la expresión de mRNA (RNA mensajero) como de proteína CYP3a11 (CYP: citocromo), que es la homóloga en el ratón del CYP3A4 humano responsable del metabolismo del 60% de los xenobióticos, está disminuida significativamente en el hígado de ratones “germ free”. Sin embargo, al mismo tiempo, los niveles de expresión de CYP1a2 (implicada en la activación metabólica de procarcinógenos y en la desactivación de ciertos fármacos anti cáncer) y de CYP4a14 (implicada en el metabolismo de ácidos grasos y eicosanoides) se encuentran sustancialmente

aumentados en el modelo. Los niveles tanto de CYP3a como de CYP4a se normalizan tras la colonización microbiana.<sup>33</sup>

Múltiples estudios indican que el impacto de la microbiota intestinal en los genes hepáticos de procesamiento de fármacos es específico de cada enzima, y depende del sexo y la edad, con patrones de expresión que varían según la fase de desarrollo, observándose los efectos más marcados en los ratones machos de 90 días de edad.

Un ejemplo de la especificidad lo encontramos en que los efectos dependen de la cepa que se administre, ya que tanto la administración de la cepa *Lactobacillus plantarum* Nizo2877 por un lado, como la administración de la cepa *Escherichia coli* Nissle 1917 por otro lado, disminuyen los niveles de mRNA de Cyp1a2 a niveles normales, pero no ayuda a reducir los niveles de Cyp3a11. Además, la administración de *Lactobacillus plantarum* Nizo2877 supone un aumento de la expresión de Cyp2e1, mientras que la administración de *Escherichia coli* Nissle 1917 conlleva una disminución de la misma.

Esta regulación transcripcional podría tener implicaciones importantes dado que no es muchas veces considerada en el tratamiento antibiótico. Esto se demuestra en el caso del ciprofloxacino, una fluorquinolona de amplio espectro, que reduce la expresión hepática de Cyp3a y con ello, el metabolismo de la benzodiazepina triazolam. Esto se debe a que el ciprofloxacino, al actuar eliminando las bacterias, supone una reducción de la producción bacteriana de ácido lithocólico, el cual actuaría como un regulador de la expresión hepática de CYP.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la expresión de enzimas metabolizadoras y transportadores es regulada por una variedad de receptores nucleares, entre los que se encuentran el receptor constitutivo de androsterona (CAR), el receptor pregnano X (PXR), el receptor arnesoide X (FXR) y el receptor aril hidrocarbon (AHR), habiéndose comprobado que los ratones “germ free” tienen niveles más altos de mRNA de CAR, FXR y PXR, aunque no de AHR.

#### **4) El tratamiento del cáncer y la microbiota intestinal**

Debido a las numerosas e importantes investigaciones, así como relevantes consecuencias, la influencia de la microbiota intestinal en el tratamiento del cáncer merece una mención especial y diferenciada del resto de medicamentos.

Primeramente, hay que tener en cuenta que la mayoría de los cánceres afectan a rangos de edad extremos, en los que la microbiota intestinal se encuentra inmadura o perturbada debido, en este último caso, a la exposición a factores ambientales durante toda la vida del individuo<sup>34</sup>.

Pero además existe una paradoja, y es que la quimioterapia exagera o aumenta el estado disbiótico más que corregirlo, es decir, una disbiosis de la microbiota puede suponer un riesgo aumentado de cáncer, pero al mismo tiempo, la propia quimioterapia puede contribuir a la disbiosis de la microbiota, por lo que se trata de una situación muy compleja.

A continuación, se presenta un breve repaso de la información conocida hasta la fecha sobre el efecto que ejerce la microflora intestinal sobre diferentes fármacos empleados en el tratamiento del cáncer, ya sea sobre tratamientos clásicos de quimioterapia o tratamientos más novedosos de inmunoterapia.

## Quimioterapia

### Irinotecán

El irinotecán (CPT-11) es un agente antineoplásico que actúa como un inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I. El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa a SN-38, metabolito más activo y más citotóxico sobre varias líneas tumorales.

A continuación, dicho metabolito activo (SN-38) se convierte en el hígado al glucurónido inactivo (SN-38G) que se excreta al intestino a través del conducto biliar. Las glucuronidasas bacterianas rompen ese glucurónido<sup>35</sup>, para utilizarlo como una fuente de carbono, liberando así de nuevo el metabolito activo (SN-38) y poniendo en marcha el ciclo enterohepático, aumentando las concentraciones de este y generando el efecto adverso de la diarrea.

Las  $\beta$ -glucuronidasas bacterianas, presentes en un 43% del microbioma humano, contienen un "loop" bacteriano específico, no presente en la forma humana, que supone así la posibilidad de inhibirlas de forma selectiva. Existe un inhibidor ya desarrollado, el amoxapino, que bloquea el sitio activo de las  $\beta$ -glucuronidasas de *Escherichia coli* pero que no ejerce efecto sobre las beta glucuronidasas hepáticas bovinas.<sup>36</sup>

### 5-fluorouracilo (5-FU)

La sorivudina es un fármaco antiviral utilizado a veces en asociación con el 5-FU. Las hidrolasas de la microflora intestinal convierten la sorivudina en el metabolito BVU (E5- 2-bromoviniluracilo) habiéndose atribuido esa actividad hidrolítica a algunas especies de *Bacteroides*.<sup>37</sup>

El efecto de la microbiota se ha demostrado por el hecho de que la administración de ampicilina, metronidazol o un cóctel de bacitracina, neomicina y estreptomycin, reduce la presencia en las ratas del metabolito BVU en sangre. Mientras que las concentraciones de este metabolito aumentan tras la administración del antibiótico kanamicina, que es selectivo para aerobios y no actúa en anaerobios, es decir, no actúa sobre *Bacteroides*.

El metabolito BVU inactiva a la deshidrogenasa dihidropirimidina hepática, que es la enzima responsable de la detoxificación del 5-FU, por lo que cuando este metabolito está presente, la enzima no funciona y como consecuencia de ello, la coadministración de sorivudina y 5-FU en presencia de una microbiota intestinal activa, produce un aumento de las concentraciones plasmáticas del 5-FU, y con ello un aumento de la toxicidad. Dicha combinación de fármacos fue responsable del fallecimiento de 16 pacientes en Japón en los años 90.<sup>38</sup>

Por otro lado, concerniendo al 5-FU, se ha descubierto una potenciación del efecto de dicho quimioterápico en combinación con un producto natural que es la urolithina A, un metabolito del ácido ellágico generado por microorganismos intestinales.<sup>39</sup> La combinación del ácido ellágico junto con el 5-FU podría conducir a un aumento de la sensibilidad de las células cancerosas en el cáncer colorrectal, lo que podría conllevar así una reducción de la dosis, una disminución de la toxicidad y en definitiva un mayor beneficio a dosis más bajas.

### Doxorubicina

En un estudio realizado en el organismo *Caenorhabditis elegans*<sup>40</sup>, se descubrió que la doxorubicina, fármaco antineoplásico y antibiótico, se inactivaba por desglicosidación, es decir, por eliminación de la parte azucarada de la molécula. Dicha reacción de desglicosidación, en la que se genera 7-desoxidoxorubicinol y 7-desoxidoxorubicinolona, es catalizada por una enzima molibdopterina dependiente presente en *Raoultella planticola* y otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, por lo que la microbiota intestinal es responsable de una disminución de la eficacia de dicho tratamiento antineoplásico.

### Genipósido

El genipósido es un glucósido iridoide presente en el extracto de *Gardenia* con efectos antiinflamatorios y antitumorales. Concretamente, esta molécula disminuye de forma importante el daño inducido por el formaldehído en las células del neuroblastoma inhibiendo la apoptosis a través de la expresión de proteínas Bcl-2.<sup>41</sup>

El genipósido es metabolizado por las  $\beta$ -glucosidasas bacterianas a genipina que puede contrarrestar el efecto del genipósido induciendo citotoxicidad a través de una ruta proapoptótica JNK en las células epG2<sup>42</sup>. Este ejemplo demuestra una vez más que el metabolismo ejercido por la microflora intestinal no es solo importante en la eficacia de un tratamiento, sino también en su toxicidad.

### Oxaliplatino

El oxaliplatino es un agente quimioterápico que actúa formando aductos con el ADN, siendo su principal efecto adverso la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (en inglés las siglas CIPN, de chemotherapy-induced peripheral neuropathy).

En una investigación reciente<sup>43</sup> se estudió la influencia de los microorganismos intestinales en la aparición de CIPN en dos grupos de ratones diferentes: un grupo de ratones “germ free” y un grupo control. Los resultados sugirieron que la microbiota intestinal estaba implicada en la patogénesis de CIPN ya que iniciaba una respuesta inflamatoria al oxaliplatino en el ganglio de la raíz dorsal.

El mecanismo explicado de forma más detallada consistía en que los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) estimulaban a los macrófagos favoreciendo la liberación de IL-6 y TNF- $\alpha$ , y como consecuencia de ello la producción de una hiperalgesia mecánica. Esto se observó porque los ratones “germ free” no presentaban dicha hiperalgesia, pero cuando se les administraban los LPS exógenos, sí se observaba la aparición de la CIPN, sugiriendo así que los LPS bacterianos jugaban un papel clave en la inducción de la neuropatía periférica.

### Ciclofosfamida

Sin embargo, la microbiota no siempre juega un papel en contra del tratamiento quimioterápico como podría parecer hasta ahora. La ciclofosfamida constituye un claro ejemplo de fármaco quimioterápico en el que la microbiota juega a su favor.

La ciclofosfamida altera la composición del microbioma y produce una translocación de bacterias Gram +, como *Lactobacillus johnsonii* y *Enterococcus hirae*, en órganos linfoides secundarios. Estas

bacterias estimulan a su vez a las células T helper 17 y respuestas inmunes de memoria Th1, suponiendo así un efecto antitumoral. Un tratamiento concomitante con el antibiótico vancomicina supone una menor eficacia de la ciclofosfamida ya que los linfocitos Th17 no se acumulan y las células T CD3+ no se infiltran en el tumor<sup>44</sup>. Esta respuesta se restaura tras la administración de *L. johnsonii* y *E. hirae*, subrayando así la importancia de la microbiota intestinal en el tratamiento con ciclofosfamida, así como el riesgo asociado a la coadministración de antibióticos durante la terapia del cáncer.

## **Inmunoterapia**

### **PD-1 inhibidores**

Las proteínas PD-1 (programmed cell death protein) se encuentran en las células T del sistema inmune. Cuando PD-1 se une a otra proteína llamada PD-L1, ayuda a evitar que las células T destruyan otras células, como las células cancerosas. Los inhibidores de PD-1 evitan por tanto el bloqueo de la apoptosis de las células cancerosas, promoviendo así la destrucción del tumor. Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a la efectividad de estos inhibidores, siendo la respuesta en determinados pacientes de solo un 25%.

Un tratamiento combinado de inhibidores de PD-1 con *Bifidobacterium*<sup>45</sup> disminuyó enormemente el crecimiento tumoral y la recaída. Este efecto se explicó por el aumento de la función de las células dendríticas y la acumulación de las células T CD8 en el microambiente tumoral. Sin embargo, no todas las bacterias comensales demostraron el mismo efecto. Una sobrerrepresentación de *Bacteroidales* vino acompañada de una respuesta inmune disminuida, mientras que una sobrerrepresentación de *Faecalibacterium*, *Clostridiales* y *Ruminococcaceae* supuso un aumento de la respuesta inmune. Todas estas investigaciones se realizaron en modelo murino, por lo que resulta difícil extrapolar al modelo humano, aunque en cualquier caso sugiere una clara interacción microbiota-inmunoterapia.

### **Ipilimumab**

El ipilimumab es también un inhibidor de las proteínas de control. Los pacientes con abundancia de bacterias pertenecientes al phylum Bacteroidetes, en el que se incluyen las familias Bacteroidaceae y Rikenellaceae, eran menos susceptibles de colitis inducida por el ipilimumab, sugiriendo la posibilidad de un papel protector de estas en el colon, a través del transporte de poliaminas y la biosíntesis de vitamina B.<sup>46</sup>

En conclusión, el principal efecto de la microbiota intestinal en cuanto al tratamiento anti canceroso es un aumento del metabolismo, que puede llevar simplemente a la inactivación del fármaco o bien a un aumento de sus efectos adversos. Pero no siempre la microbiota juega en contra del tratamiento del cáncer, sino que a veces se producen interacciones en la farmacodinamia que resultan positivas.

## 5) Otros tipos de microbiota y el tratamiento farmacológico

Si existen incertidumbres con respecto a la microbiota intestinal, menos se conoce aún de otros tipos de microbiota, como la de la piel o la vaginal.

En cuanto a la microbiota vaginal, existen dos posibles situaciones: presentar una microbiota *Lactobacillus*-dominante (*Lactobacillus* supone más de un 90% de la microbiota total) o bien *Lactobacillus* no dominante (menos de un 30%, con predominancia de *Gardnerella vaginalis* sola o en combinación con otras bacterias anaerobias obligadas o facultativas como *Prevotella* sp., *Mobiluncus* sp., o varias especies de *Clostridia*).

La vaginosis bacteriana, en muchos casos asintomática, ocurre después de que se produzca un cambio de *Lactobacillus* dominante a estas comunidades más diversas y supone un mayor riesgo de infección de VIH y una peor salud reproductiva. Entre los posibles mecanismos que podrían explicar un riesgo de adquisición de SIDA aumentado, estaría una mayor presencia de células inflamatorias en la zona y una disrupción de la barrera epitelial.<sup>47</sup>

El SIDA es una causa de morbilidad y mortalidad entre las mujeres, motivo por el cual se están intentando desarrollar productos de profilaxis pre-exposición. Entre ellos se encuentra la administración oral y tópica de tenofovir, nucleósido de la transcriptasa reversa. Sin embargo, parece que la microbiota vaginal podría afectar a la eficacia del tenofovir aplicado por vía tópica, aunque no por vía oral. Este posible hecho tendría mucha importancia pues en las zonas más afectadas por el SIDA, es también donde se presentan más situaciones de vaginosis bacteriana, que sería la situación que se relacionaría con una pérdida de eficacia de dicho tratamiento. El posible mecanismo que explicaría esta alteración sería que *Gardnerella vaginalis* (presente en alta proporción en la vaginosis bacteriana como se ha mencionado antes) degradaría el tenofovir, acelerando así su metabolismo y su farmacocinética, aunque también se podría explicar por una expresión aumentada del transportador de proteínas de la membrana celular.

El por qué el tenofovir administrado por vía oral no se vería afectado sería simplemente debido a una cuestión de concentraciones, ya que el gel tópico contendría solo un 1% de tenofovir, siendo las concentraciones plasmáticas más bajas de por sí y por tanto más afectado por un metabolismo acelerado.

En cualquier caso, la disminución de la eficacia de un tratamiento preventivo con tenofovir ante la presencia de *Gardnerella vaginalis*, no deja de ser un claro ejemplo más en el que se demuestra que la microbiota juega un papel muy importante en la efectividad de un tratamiento farmacológico.



## 6) La importancia de los probióticos en el tratamiento farmacológico

Existe un claro interés en cuanto a la manipulación de la composición y la actividad de la microflora intestinal, ya sea con probióticos, antibióticos, prebióticos o simbióticos. El objetivo del tratamiento probiótico es reparar las deficiencias que puedan existir en la flora intestinal debidas a una dieta inapropiada, radioterapia, un tratamiento antibiótico y otras condiciones de estrés; y restaurar el balance o equilibrio de la flora intestinal y su efecto de protección.

De acuerdo con la definición de la OMS, los probióticos son organismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped. Las combinaciones de diferentes bacterias son múltiples, pero la más frecuente es la combinación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, bacterias Gram +, productoras de ácido láctico, que constituyen de forma natural la mayor parte de la microflora bacteriana del tracto gastrointestinal. Los probióticos han demostrado tener efectos beneficiosos para la salud en una amplia variedad de condiciones, incluyendo alergias, desórdenes metabólicos, desórdenes gastrointestinales e infecciones.

Aunque la manera exacta en la que los probióticos actúan se desconoce a día de hoy, algunos mecanismos sí han sido sugeridos, como:

- la liberación de determinadas sustancias como bacteriocinas y compuestos similares a bacteriocinas
- la secreción de sustancias antimicrobianas no específicas
- la inducción a la producción de compuestos antimicrobianos o defensinas por parte del huésped
- las actividades enzimáticas directas de los probióticos a través del lumen intestinal
- la reducción del pH del lumen
- la inhibición de la adherencia de las bacterias
- la competición por los nutrientes

Hay cada vez más evidencia de que los mismos efectos podrían conseguirse con bacterias probióticas muertas o simplemente con componentes integrales de las células bacterianas como fragmentos de peptidoglicano o DNA.

En general, las especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (las más usadas como probióticos) tienen baja actividad azorreductasa, nitrorreductasa, y  $\beta$ -glucuronidasa, en comparación con otras especies anaerobias del intestino como *Eubacteria*, *Bacteroides* y *Clostridia*. Este hecho quedó patente en una investigación con ratas en la que la suplementación con *Lactobacillus acidophilus* durante 3 días, suprimió significativamente la actividad  $\beta$ -glucosidasa y  $\beta$ -glucuronidasa del colon.

Sin embargo, en una investigación del año 2006, la administración de probióticos aumentó significativamente la reducción del fármaco sulfasalazina, ya tratado previamente en esta revisión, a los dos compuestos SP y 5-ASA, es decir, aumentó su metabolismo, al contrario que lo que ocurría en la investigación anterior en el que se reducía. Este hecho supone que los probióticos puedan ser utilizados para modificar las actividades enzimáticas de las bacterias intestinales, aumentando por ejemplo la actividad azorreductasa y suponiendo un metabolismo mayor de la sulfasalazina, lo que podría tener especial relevancia clínica en el caso de pacientes que presentan una disbiosis como consecuencia de un tratamiento antibiótico o de una diarrea severa.<sup>48</sup> Además, se ha demostrado

que el impacto de los probióticos sobre la actividad de las enzimas bacterianas es específico de las cepas.<sup>49</sup>

Más allá de esto, los probióticos podrían alterar la biodisponibilidad de los fármacos mediante la inducción e inhibición de varios citocromos P450 y enzimas de conjugación de fase II hepáticas. En un estudio reciente, la administración oral de *Lactobacillus casei* produjo la disminución de la expresión de la proteína CYP1A1 en el yeyuno y en el colon de animales de experimentación. Ocurrió lo mismo con el nivel de CYP3A9 en el duodeno, que se encontró también disminuido.

Sin embargo, la forma más probable que explicaría cómo los probióticos alterarían la biodisponibilidad de los medicamentos sería afectando a la expresión de transportadores intestinales que intervienen en el transporte de los fármacos a través de la pared intestinal. Por ejemplo, Lactobacilli o sus factores solubles parecen aumentar la expresión y funcionamiento de la glicoproteína p tanto en condiciones normales como en condiciones inflamatorias, lo que habría que tener muy en cuenta en el caso de la biodisponibilidad de fármacos que son sustratos de este transportador.<sup>50</sup>

Por otro lado, un tratamiento probiótico concomitante a un tratamiento con gliclazida reduce la absorción y biodisponibilidad de este fármaco antidiabético en ratas sanas, mientras que en ratas diabéticas lo aumenta. Esto se puede explicar porque en las ratas sanas, los metabolitos bacterianos podrían activar el transportador de eflujo de fármacos MRP2, que controla el transporte de gliazida, pero no ocurriría lo mismo en las ratas diabéticas. Otra posible explicación sería la supresión de la expresión de MRP3 por los probióticos, lo que conllevaría un menor paso de la gliazida desde los enterocitos a la sangre conllevando por tanto una menor absorción de la misma y una reducción de su biodisponibilidad.

Otro fármaco afectado por los probióticos podría ser el monoketocholato (MKC) administrado por vía oral junto con la gliazida en ratas diabéticas. Igual que solo con la gliazida, en las ratas sanas tratadas previamente con probióticos, se produce una reducción de la biodisponibilidad de MKC, pudiéndose explicar por un metabolismo presistémico aumentado de dicho fármaco.

En cualquier caso lo que parece claro es que el tratamiento probiótico afecta de alguna forma al tratamiento farmacológico, ya sea en términos de farmacocinética o de farmacodinamia, aumentando o disminuyendo la acción farmacológica.

## 5. CONCLUSIONES

1. En la actualidad, las técnicas empleadas en el estudio de las interacciones microbiota-fármaco se limitan todavía mucho a modelos animales, lo que hace difícil poder extrapolar resultados al ser humano. Sin embargo, parece claro que gracias al desarrollo de nuevas técnicas y al conocimiento cada vez más amplio del medio intestinal, en los próximos años se producirá un crecimiento exponencial del número de moléculas afectadas por la microbiota intestinal, así como una confirmación de muchas hipótesis formuladas hasta la fecha.

2. Existen dos formas posibles en las que la microbiota intestinal puede conllevar cambios en cuanto a la eficacia y la toxicidad de un tratamiento farmacológico. La primera consiste en un mecanismo directo, en el que las enzimas bacterianas actuarían directamente sobre los fármacos. Existen multitud de enzimas bacterianas que catalizan todo tipo de reacciones, pero sin lugar a

duda, las más frecuentes son aquellas que realizan reacciones de reducción y de hidrólisis, que pueden conllevar la inactivación de ciertos compuestos, la activación de profármacos o la formación de metabolitos con efectos tóxicos.

3. Por otro lado, la segunda forma de modificación del tratamiento farmacológico consiste en un mecanismo indirecto, por el que la microbiota intestinal afectaría a la transcripción de proteínas y enzimas hepáticas e intestinales implicadas en el metabolismo de fármacos, aumentando o disminuyendo sus niveles. El principal efecto consistiría en la regulación a la baja del citocromo P450 3a encargado del metabolismo de xenobióticos.

4. De todos los fármacos afectados por el microbioma humano, probablemente aquellos con una mayor relevancia clínica sean los empleados en el tratamiento del cáncer, por tratarse de una situación en la que existe una clara disbiosis del medio intestinal, además de ser en su mayoría fármacos con estrechos márgenes terapéuticos y múltiples reacciones adversas. Las consecuencias de la acción de la microflora humana sobre los tratamientos quimioterápicos e inmunoterápicos serían múltiples, implicando en ciertos casos una mayor toxicidad o bien una menor eficacia.

5. En cuanto a otros tipos de microbiota, las investigaciones realizadas hasta la fecha son mucho menos numerosas, aunque parece claro que la microbiota vaginal modularía también la eficacia de ciertos tratamientos.

6. Por último, las perspectivas futuras en este campo de investigación apuntan al uso de probióticos como herramienta de modificación de la microflora intestinal para conseguir mayor eficacia y menor toxicidad del tratamiento farmacológico. Concretamente, dichas mejoras en la efectividad farmacológica serían específicas de especies y cepas, contribuyendo así a la tendencia a un tratamiento individualizado que responda a las características únicas de cada persona.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Stojančević M, Bojić G, Salami HA, Mikov M. The Influence of Intestinal Tract and Probiotics on the Fate of Orally Administered Drugs. *Curr Issues Mol Biol*. 2014; 16:55-68.

<sup>2</sup> Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1):31-40

<sup>3</sup> Clarke G, Sandhu KV, Griffin BT, Dinan TG, Cryan JF, Hyland NP. Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic-Microbiome Interactions.

<sup>4</sup> Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*. 2018 Jun;112:53-63

<sup>5</sup> Mathan VI, Wiederman J, Dobkin JF, Lindenbaum J. Gut. 1989 Jul; 30(7):971-7. Geographic differences in digoxin inactivation, a metabolic activity of the human anaerobic gut flora. *Gut*. 1989 Jul; 30(7):971-7.

<sup>6</sup> Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1253-5

<sup>7</sup> Kitamura S, Sugihara K, Kuwasako M, Tatsumi K. The role of mammalian intestinal bacteria in the reductive metabolism of zonisamide. *J Pharm Pharmacol*. 1997 Mar; 49(3):253-6.

<sup>8</sup> Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*. 1997 Nov; 54(5):679-708.

<sup>9</sup> Koch RL, Chrystal EJ, Beaulieu BB Jr, Goldman P. Acetamide--a metabolite of metronidazole formed by the intestinal flora. *Biochem Pharmacol*. 1979 Dec 15; 28(24):3611-5.

- 
- <sup>10</sup>McCabe M, Sane RS, Keith-Luzzi M, Xu J, King I, Whitcher-Johnstone A, Johnstone N, Tweedie DJ, Li Y. Defining the Role of Gut Bacteria in the Metabolism of Deleobuvir: In Vitro and In Vivo Studies. *Drug Metab Dispos.* 2015 Oct; 43(10):1612-8
- <sup>11</sup>Gramatté T, el Desoky E, Klotz U. Site-dependent small intestinal absorption of ranitidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46(3):253-9.
- <sup>12</sup>Watanabe K, Yamashita S, Furuno K, Kawasaki H, Gomita Y. Metabolism of omeprazole by gut flora in rats. *J Pharm Sci.* 1995 Apr;84(4):516-7.
- <sup>13</sup>Stain-Texier F, Sandouk P, Scherrmann JM. Intestinal absorption and stability of morphine 6-glucuronide in different physiological compartments of the rat. *Drug Metab Dispos.* 1998 May; 26(5):383-7.
- <sup>14</sup>Kim IS, Yoo DH, Jung IH, Lim S, Jeong JJ, Kim KA, Bae ON, Yoo HH, Kim DH. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol.* 2016 Dec 15;122:72-79
- <sup>15</sup>van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, El Aidy S. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2019 Jan 18;10(1):310
- <sup>16</sup>Kim DH, Hyun SH, Shim SB, Kobashi K The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. *Jpn J Pharmacol.* 1992 May; 59(1):1-5.
- <sup>17</sup>Shu YZ, Kingston DG, Van Tassell RL, Wilkins TD. Metabolism of levamisole, an anti-colon cancer drug, by human intestinal bacteria. *Xenobiotica.* 1991 Jun; 21(6):737-50.
- <sup>18</sup>Takeo S, Sakai T. Involvement of the intestinal microflora in nitrazepam-induced teratogenicity in rats and its relationship to nitroreduction. *Teratology.* 1991 Aug; 44(2):209-14.
- <sup>19</sup>Yunis AA. Chloramphenicol toxicity: 25 years of research. *Am J Med.* 1989 Sep;87(3N):44N-48N
- <sup>20</sup>Saitta KS, Zhang C, Lee KK, Fujimoto K, Redinbo MR, Boelsterli UA. Bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica.* 2014 Jan;44(1):28-35
- <sup>21</sup>Smith EA, Macfarlane GT. Formation of Phenolic and Indolic Compounds by Anaerobic Bacteria in the Human Large Intestine *Microb Ecol.* 1997 Apr;33(3):180-8
- <sup>22</sup>Lee SH, An JH, Lee HJ, Jung BH. Evaluation of pharmacokinetic differences of acetaminophen in pseudo germ-free rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2012 Sep;33(6):292-303
- <sup>23</sup>Gamage N, Barnett A, Hempel N, Duggleby RG, Windmill KF, Martin JL, McManus ME. Human sulfotransferases and their role in chemical metabolism. *Toxicol Sci.* 2006 Mar;90(1):5-22
- <sup>24</sup>Possamai LA, McPhail MJ, Khamri W, Wu B, Concas D, Harrison M, Williams R, Cox RD, Cox IJ, Anstee QM, Thursz MR. The role of intestinal microbiota in murine models of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):764-73
- <sup>25</sup>Klaassen CD, Cui JY. Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids. *Drug Metab Dispos.* 2015 Oct;43(10):1505-21
- <sup>26</sup>Alberts AW<sup>1</sup>. Lovastatin and simvastatin--inhibitors of HMG CoA reductase and cholesterol biosynthesis. *Cardiology.* 1990; 77 Suppl 4:14-21.
- <sup>27</sup>Yoo DH, Kim IS, Van Le TK, Jung IH, Yoo HH, Kim DH. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug Metab Dispos.* 2014 Sep;42(9):1508-13
- <sup>28</sup>Demonfort Nkanga V, Armstrong N, Drancourt M. In vitro susceptibility of cultured human methanogens to lovastatin. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Feb;49(2):176-182
- <sup>29</sup>Beltrán D, Frutos-Lisón MD, Espín JC, García-Villalba R. Re-examining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active  $\beta$ -hydroxy acid metabolite. *Food Funct.* 2019 Apr 17; 10(4):1787-1791
- <sup>30</sup>Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia.* 2008 Aug;51(8):1552-3
- <sup>31</sup>Burton JH, Johnson M, Johnson J, Hsia DS, Greenway FL, Heiman ML. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Jul;9(4):808-14

- 
- <sup>32</sup> Blehert DS, Knoke KL, Fox BG, Chambliss GH. Regioselectivity of nitroglycerin denitration by flavoprotein nitroester reductases purified from two *Pseudomonas* species. *J Bacteriol.* 1997 Nov;179(22):6912-20
- <sup>33</sup> Selwyn FP, Cheng SL, Bammler TK, Prasad B, Vrana M, Klaassen C, Cui JY. Developmental Regulation of Drug-Processing Genes in Livers of Germ-Free Mice. *Toxicol Sci.* 2015 Sep;147(1):84-103
- <sup>34</sup> Claesson MJ, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4586-91
- <sup>35</sup> Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, Redinbo MR. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science.* 2010 Nov 5;330(6005):831-5
- <sup>36</sup> Kong R, Liu T, Zhu X, Ahmad S, Williams AL, Phan AT, Zhao H, Scott JE, Yeh LA, Wong ST. Old drug new use--amoxapine and its metabolites as potent bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibitors for alleviating cancer drug toxicity. *Clin Cancer Res.* 2014 Jul 1;20(13):3521-30
- <sup>37</sup> Nakayama H, Kinouchi T, Kataoka K, Akimoto S, Matsuda Y, Ohnishi Y. Intestinal anaerobic bacteria hydrolyse sorivudine, producing the high blood concentration of 5-(E)-(2-bromovinyl)uracil that increases the level and toxicity of 5-fluorouracil. *Pharmacogenetics.* 1997 Feb;7(1):35-43.
- <sup>38</sup> Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Jul; 46(1):1-4.
- <sup>39</sup> González-Sarriás A, Tomé-Carneiro J, Bellesia A, Tomás-Barberán FA, Espín JC. The ellagic acid-derived gut microbiota metabolite, urolithin A, potentiates the anticancer effects of 5-fluorouracil chemotherapy on human colon cancer cells. *Food Funct.* 2015 May;6(5):1460-9
- <sup>40</sup> Yan A, Culp E, Perry J, Lau JT, MacNeil LT, Surette MG, Wright GD. Transformation of the Anticancer Drug Doxorubicin in the Human Gut Microbiome. *ACS Infect Dis.* 2018 Jan 12;4(1):68-76
- <sup>41</sup> Sun P, Chen JY, Li J, Sun MR, Mo WC, Liu KL, Meng YY, Liu Y, Wang F, He RQ, Hua Q. The protective effect of geniposide on human neuroblastoma cells in the presence of formaldehyde. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Jul 1;13:152
- <sup>42</sup> Khanal T, Kim HG, Choi JH, Do MT, Kong MJ, Kang MJ, Noh K, Yeo HK, Ahn YT, Kang W, Kim DH, Jeong TC, Jeong HG. Biotransformation of geniposide by human intestinal microflora on cytotoxicity against HepG2 cells. *Toxicol Lett.* 2012 Mar 25; 209(3):246-54.
- <sup>43</sup> Shen S, Lim G, You Z, Ding W, Huang P, Ran C, Doheny J, Caravan P, Tate S, Hu K, Kim H, McCabe M, Huang B, Xie Z, Kwon D, Chen L, Mao J. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nat Neurosci.* 2017 Sep; 20(9):1213-1216.
- <sup>44</sup> Xu X, Zhang X. Effects of cyclophosphamide on immune system and gut microbiota in mice. *Microbiol Res.* 2015 Feb;171:97-106.
- <sup>45</sup> Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015 Nov 27;350(6264):1084-9.
- <sup>46</sup> Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, No D, Gobourne A, Littmann E, Huttenhower C, Pamer EG, Wolchok JD. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun.* 2016 Feb 2;7:10391
- <sup>47</sup> Velloza J, Heffron R. The Vaginal Microbiome and its Potential to Impact Efficacy of HIV Pre-exposure Prophylaxis for Women. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2017 Oct; 14(5):153-160.
- <sup>48</sup> Lee HJ, Zhang H, Orlovich DA, Fawcett JP. The influence of probiotic treatment on sulfasalazine metabolism in rat. *Xenobiotica.* 2012 Aug; 42(8):791-7.
- <sup>49</sup> Goossens D, Jonkers D, Russel M, Stobberingh E, Van Den Bogaard A, StockbrUgger R. The effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the bacterial composition and metabolic activity in faeces of healthy volunteers: a placebo-controlled study on the onset and duration of effects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 1; 18(5):495-505.
- <sup>50</sup> Saksena S, Goyal S, Raheja G, Singh V, Akhtar M, Nazir TM, Alrefai WA, Gill RK, Dudeja PK. Upregulation of P-glycoprotein by probiotics in intestinal epithelial cells and in the dextran sulfate sodium model of colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Jun;300(6).