

Influencia de la microbiota en el tratamiento farmacológico

Autor: Alba Plou Rojas

1. Introducción

- La vía oral es la más utilizada
- Está compuesta por 10^{13} - 10^{14} microorganismos,
- Siendo los más abundantes: *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroides*
- La microbiota podría ser responsable de las variaciones interindividuales en el tratamiento farmacológico
- Los fármacos del futuro presentan un problema de baja solubilidad y/o baja permeabilidad

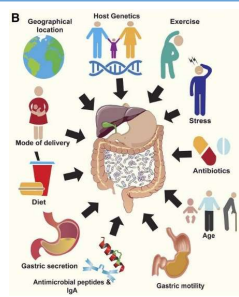
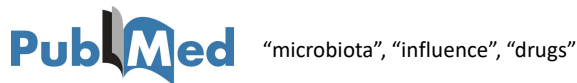


Figura 1. Factores que afectan a la microbiota intestinal. Ref. Clarke y col. *Pharmacol Rev*. 2019 Apr;71(2):198-224

2. Material y métodos



3. Objetivos

1. Técnicas de estudio: limitaciones y posibles mejoras
2. Mecanismo directo: eficacia y toxicidad
3. Mecanismo indirecto
4. Influencia en el tratamiento del cáncer
5. Otros tipos de microbiota: microbiota vaginal
6. Impacto del tratamiento probiótico

4. Resultados y discusión

1) Técnicas empleadas en la farmacomicrobiómica

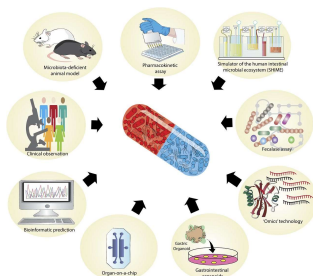


Figura 2. Técnicas de estudio en el campo de la farmacomicrobiómica. Ref. Clarke y col. *Pharmacol Rev*. 2019 Apr;71(2):198-224

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

	Eficacia	Toxicidad
Reducción	Aumentada Prontosil Sulfasalazina	Disminuida Digoxina Zonisamida Metronidazol Deleobuvir
Hidrólisis	Morfina	Aumentada Nitrazepam Clonazepam Cloranfenicol
Otro tipo de reacción	Aspirina Picosulfato de sodio	Aumentada AINES (Indometacina, diclofenaco, ketoprofeno) 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.

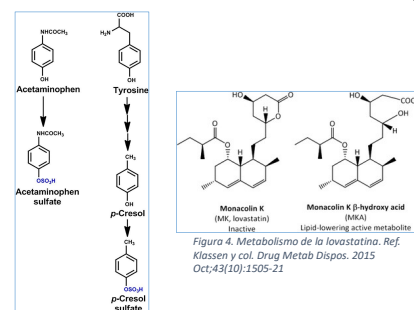


Figura 3. Metabolismo del paracetamol. Ref. Klassen y col. *Drug Metab Dispos*. 2015 Oct;43(10):1505-21

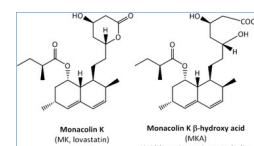


Figura 4. Metabolismo de la lovastatina. Ref. Klassen y col. *Drug Metab Dispos*. 2015 Oct;43(10):1505-21

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



- CYP3A11 (equivalente a CYP3A4)
- CYP1A2
- CYP4A14

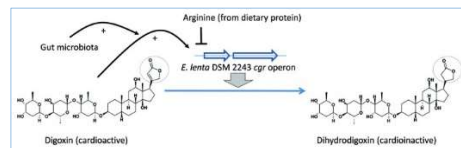


Figura 5. Metabolismo de la digoxina. Ref. Viswanathan. *Gut microbes*. 2013 Sep-Oct;4(5):359-60

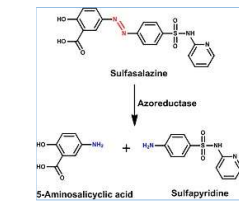


Figura 6. Metabolismo de la sulfasalazina. Ref. Klassen y col. *Drug Metab Dispos*. 2015 Oct;43(10):1505-21

5) Otros tipos de microbiota y el tratamiento farmacológico

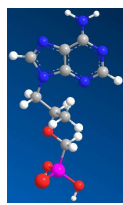
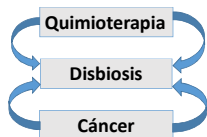


Figura 7. Tenofovir.

- Tenofovir aplicado por vía tópica en la profilaxis pre-exposición del SIDA
- Una situación de vaginosis bacteriana produce una disminución de la eficacia
- *Gardnerella vaginalis* acelera el metabolismo del tenofovir

4) El tratamiento del cáncer y la microbiota intestinal



- Las β -glucuronidasas bacterianas presentan un "loop" específico que permite inhibirlas de forma selectiva
- El inhibidor selectivo es el amoxapino

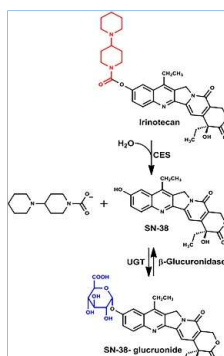


Figura 8. Metabolismo del irinotecán. Ref. Klassen y col. *Drug Metab Dispos*. 2015 Oct;43(10):1505-21

6) La importancia de los probióticos en el tratamiento farmacológico

Lactobacillus y *Bifidobacterium*, la combinación más frecuente



Alteración de la biodisponibilidad de los fármacos mediante diferentes mecanismos:

- Presentan baja actividad azorreductasa, nitrorreductasa, y β -glucuronidasas
- Inducción e inhibición de citocromos
- Afectación de la expresión de transportadores intestinales

5. Conclusiones

1. Los modelos animales presentan muchas limitaciones, pero gracias a la mejora de las técnicas, en los próximos años se espera un crecimiento exponencial del número de moléculas afectadas
2. Por un lado, la microbiota actúa por un mecanismo directo, a través de reacciones de reducción y de hidrólisis que pueden suponer una inactivación de fármacos, una activación de profármacos o bien la formación de metabolitos con efectos tóxicos.
3. Por otro lado, existe también el mecanismo indirecto de influencia que supone sobre todo una regulación a la baja del citocromo P450 3A.
4. Es especialmente relevante la influencia de la microbiota en el tratamiento del cáncer, por ser una situación en la que existe una clara disbiosis del medio intestinal.
5. En cuanto a otros tipos de microbiota, la información es mucho más limitada, aunque ya se conoce que la microbiota vaginal parece también afectar a la eficacia de ciertos fármacos, como el tenofovir.
6. Finalmente, los probióticos suponen la posibilidad de realizar un tratamiento individualizado persiguiendo una mejora de la eficacia y de la seguridad del tratamiento farmacológico.

6. Bibliografía

Bibliografía seleccionada de un total de 50 referencias:

- Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*. 2018 Jun; 112:53-63
- Li H, He J, Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12(11):31-40
- 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

