

Microbioma : relación con los medicamentos

En los últimos años, el microbiota intestinal ha sido considerada como un “órgano invisible” que afecta la salud humana y el desarrollo de enfermedades. Aunque la farmacogenómica y la farmacogenética han estado a la vanguardia de la investigación de la respuesta a los medicamentos, el enfoque de la investigación también se ha extendido al mecanismo potencial del microbioma para la eficacia de los medicamentos.

1

¿Qué es el microbioma?

El **microbioma** involucra a los trillones de microorganismos que habitan en el cuerpo del ser humano y su “teatro” de actividad, que abarca las condiciones ambientales, metabolitos microbianos y elementos estructurales microbianos.

Los humanos han co-evolucionado junto con sus microbiomas, formando una relación simbiótica huésped-microbio en la que los seres humanos dependen de los microorganismos para realizar una gama de funciones esenciales, como la síntesis de hormonas y vitaminas, la digestión de macronutrientes y la modulación de las vías inmunitarias.

La colonización microbiana y el desarrollo del microbioma comienza en el parto, aun cuando pueda existir una exposición limitada a microorganismos durante la etapa fetal. La microbiota intestinal es clave para el desarrollo del sistema inmunitario y la homeostasis del individuo, y las primeras fases de colonización son cruciales.

Cambios en la composición del microbioma o su funcionamiento pueden conducir a un estado de **disbiosis o desbalance del equilibrio normal**, que puede ocurrir en respuesta a numerosos factores, incluida la **exposición a medicamentos antimicrobianos, polimedicación**, una dieta deficiente en fibra, estrés y falta de actividad física. **Varias enfermedades tienen pruebas sólidas que sustentan su asociación con disbiosis, incluidas infecciones (p. ej., Clostridium difficile), cáncer (p. ej., colorrectal) y enfermedades metabólicas (p. ej., diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de hígado graso no alcohólica).** Otras enfermedades ahora bien asociadas con la disbiosis incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) , varios trastornos neurológicos (p. ej., esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson) y numerosas afecciones inmunológicas (p. ej., dermatitis atópica e inflamación crónica).

La **identidad de las especies que componen el microbioma de cada individuo es muy singular**, y las influencias clave incluyen el modo de nacimiento, la edad, el sexo, el estilo de vida, la ubicación geográfica, el origen étnico, la dieta, fumar, uso de medicamentos y estado de salud. A pesar de la heterogeneidad compositiva, algunas funciones generales del microbioma (como la digestión gastrointestinal de la fibra) están bien conservadas entre los humanos debido a la capacidad de diferentes especies microbianas para realizar funciones similares

¿Qué es la Microbiota?

La microbiota es la **combinación única de microorganismos que existen en un ambiente específico.**

Microbioma vs Microbiota: El microbioma puede contener microbiota, y por lo tanto el microbioma es MÁS que solo microbiota. En pocas palabras, si el microbioma es una casa, la microbiota son las personas que viven allí. Hay otras cosas en la casa, como muebles.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios que han permitido profundizar el conocimiento sobre la composición del microbioma, su relación con determinadas enfermedades y su interacción con los medicamentos.

Un hallazgo muy importante es que **muchos medicamentos no antibióticos y de uso común, como inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metformina pueden cambiar la composición y función del microbioma**. Además, se han obtenido más datos que muestran que **el microbioma intestinal puede influir directamente en la respuesta de un individuo a un medicamento específico mediante la transformación enzimática de la estructura del fármaco y la alteración de su biodisponibilidad, bioactividad o toxicidad**— un fenómeno ahora conocido como *farmacomicrobiómica*.

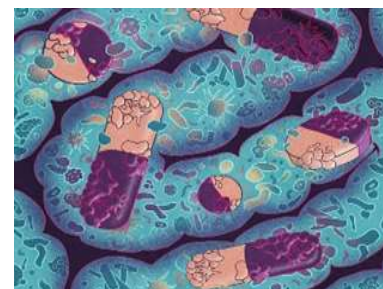
2

Medicamentos que influyen el microbioma intestinal.

Los medicamentos administrados por vía oral pasan por el tracto gastrointestinal superior y continúan por el tracto intestinal, donde se encuentran con las miles de especies diferentes que residen en el intestino. De esta forma, pueden afectar el metabolismo del huésped o la eficacia clínica al regular la composición del microbioma intestinal o su función.

El uso de fármacos puede influir en las composiciones microbianas intestinales de diferentes maneras, y se han propuesto al menos dos modos de acción. El primero es que **los fármacos generan la translocación del microbioma de otros sitios del cuerpo al intestino**, como con los IBP que al reducir la barrera de acidez del estómago permiten el paso de microbios desde estómago al intestino, induciendo así disbiosis microbiana.

El segundo modo de acción, que podría ser el dominante, es que **los medicamentos pueden cambiar los microambientes intestinales y afectar directamente el crecimiento bacteriano, su composición y función**. Por ejemplo, se ha encontrado que la metformina promueve el crecimiento de cadenas cortas productoras de ácidos grasos en el intestino, con estas bacterias contribuyendo al efecto terapéutico de la metformina en la mejora de la resistencia a la insulina y homeostasis de la glucosa. Esta segunda acción puede ser bidireccional.



A su vez, en lugar de promover el crecimiento de ciertas bacterias, los medicamentos también pueden inhibir el crecimiento de bacterias, por ejemplo, que muestran actividades antimicrobianas como antibióticos.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): omeprazol, pantoprazol, entre otros, son medicamentos muy utilizados, en muchos casos con una prescripción innecesaria (un estudio mostró que es así en más del 70% de los casos), con un uso crónico cuestionado, y si bien su perfil de seguridad muestra baja incidencia de reacciones adversas (RAM), al ser tantas las personas que los consumen (sumado a edad avanzada y polimedicación) el número de RAM que se presentan es elevado. Estudios de cohorte en pacientes que consumen IBP muestran una alteración de hasta el 20% de los taxones o grupos bacterianos, y esa alteración genera cambios funcionales en el intestino. Asimismo, estos cambios contribuyen a la aparición de enfermedades clínicamente significativas, como por ejemplo infecciones entéricas que aparecen porque “desaparecen” los taxones o colonias que protegen o brindan resistencia a las mismas (ej: infecciones por *Clostridium difficile*, *Campilobacter* o *Salmonella*).

También, el aumento del uso de IBP en la infancia puede inducir a cambios a largo plazo en el microbioma en desarrollo, lo que puede conllevar a obesidad en la vida adulta.

Metformina: Si bien su mecanismo de acción es complejo, y no completamente entendido, este fármaco inhibe la gluconeogénesis hepática, y los estudios sugieren cada vez más que algunos de sus **efectos beneficiosos están mediados por el microbioma intestinal**.

Es conocido que hasta un tercio de los pacientes que toman metformina reportan RAM gastrointestinales como diarrea, hinchazón, flatulencia y náuseas, y los **cambios en el microbioma inducidos por metformina, incluyendo el aumento de factores de virulencia y de los genes del metabolismo de gases** (principalmente derivados de un aumento de especies de *Escherichia coli*), **pueden contribuir a estas RAM**.

Dándose de esta forma una compleja interacción bidireccional entre metformina y microbioma.

Antibióticos: el consumo de antibióticos puede resultar en disbiosis de la microbiota intestinal y alterar su composición y función. Los antibióticos de amplio espectro pueden afectar la abundancia del 30% de bacterias en la comunidad intestinal, lo que causa descenso rápido y significativo en la riqueza, diversidad y uniformidad taxonómica.⁸ Al terminar el tratamiento antibiótico, la microbiota puede regresar a una composición similar a la original, pero el estado inicial no se recupera por completo, en ocasiones las alteraciones microbianas inducidas por antibióticos pueden permanecer durante meses e incluso años.

La amenaza más inminente de las alteraciones del microbioma intestinal es el incremento de la susceptibilidad a las infecciones intestinales, que pueden ser por patógenos recientemente adquiridos o por el crecimiento excesivo y el comportamiento de patógenos oportunistas ya presentes en la microbiota. Las diarreas asociadas a antibióticos por patógenos como *Clostridium difficile*, entre otros, pueden causar infecciones graves, inclusive colitis pseudomembranosa potencialmente mortal e infección del torrente sanguíneo, sobre todo en individuos inmunocomprometidos.

Otros medicamentos: se ha observado que medicamentos de “uso común”, no antibióticos, incluidos los laxantes, las estatinas, los antidepresivos y los opioides, pueden explicar parte de la variabilidad en la composición del microbioma intestinal.

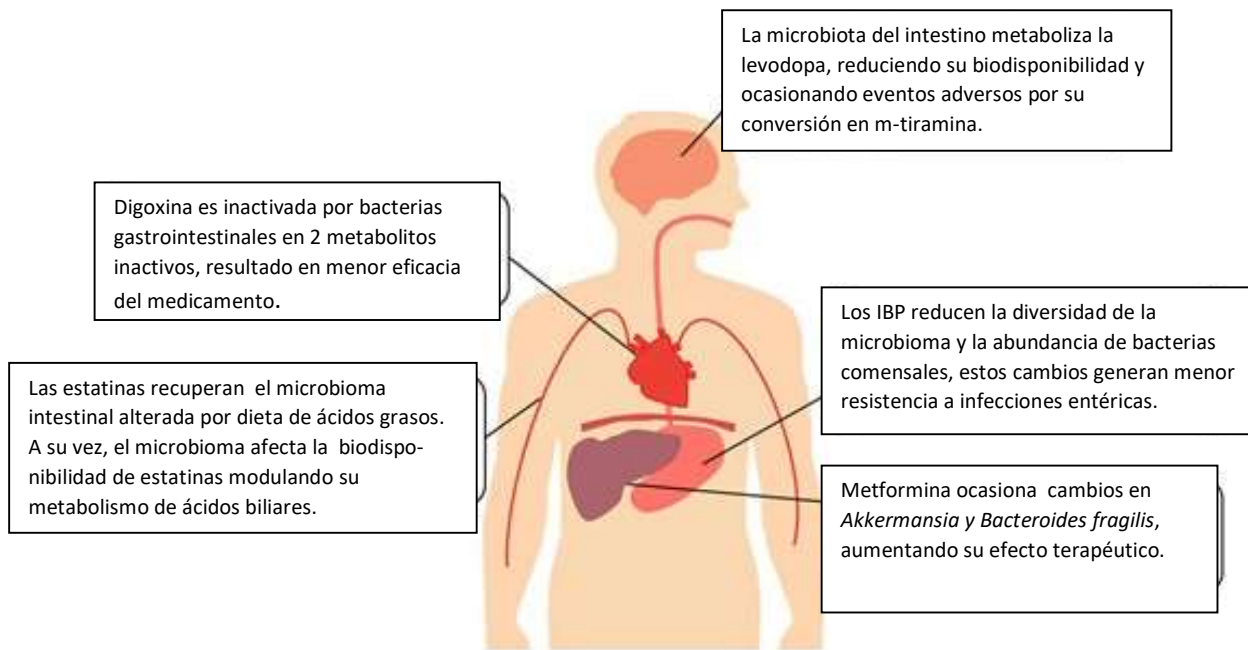
Influencia del microbioma sobre medicamentos:

La microbiota intestinal puede sintetizar una serie de enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos, entre las que se encuentran la oxidasa, la hidrogenasa, etc. Estas enzimas pueden activar, inactivar o reactivar los fármacos mediante el cambio estructural de sus componentes

De esta forma, el microbioma intestinal puede contribuir a la eficacia y seguridad mediante la transformación enzimática de la estructura del fármaco y la alteración de la biodisponibilidad, bioactividad y/o toxicidad del fármaco.

- La **biodisponibilidad de la levodopa** en el cerebro es un factor clave para la eficacia del fármaco, y la levodopa a menudo se coadministra con inhibidores del metabolismo de las catecol, por ejemplo, carbidopa, para inhibir su metabolismo fuera del sitio. En años recientes, la investigación ha demostrado que las descarboxilasas microbianas que son parte de los organismos microbianos intestinales parecen ser capaces de metabolizar la levodopa. Además, el metabolismo bacteriano intestinal de la L-dopa no solo disminuye la disponibilidad del fármaco, también induce RAM. *Eggerthella lenta* y otras 10 especies bacterianas se encontraron para contener el enzima deshidroxilante de dopamina, que puede convertir aún más dopamina derivada de bacterias a m-tiramina y así inducir crisis hipertensiva.
- Cada vez hay más evidencia de que el **microbioma intestinal está involucrado en la modulación de la respuesta clínica a la terapia contra el cáncer**. Esto ocurre específicamente en el contexto del

tratamiento con anticuerpos monoclonales que se dirigen a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando (PD-L1) o al antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). El mecanismo de acción postulado radica en el papel del microbioma intestinal en el ajuste fino del estado inmunitario general del huésped y, posteriormente, en la activación antitumoral del sistema inmunitario en la inhibición del punto de control. Aún deben dilucidarse los mecanismos precisos por los cuales el microbioma intestinal influye en la respuesta a la inmunoterapia. Se cree que el microbioma es parcialmente responsable de la homeostasis inmunitaria periférica general y que los antígenos microbianos inducen una reactividad exagerada de las células T, que puede respaldar las respuestas específicas del tumor.



Fuente: Wan, 2022

- La **composición alterada de la microbiota** intestinal podría desempeñar un papel importante como desencadenante de resistencia a la insulina, inflamación metabólica, diabetes mellitus tipo 2, y cognición alterada.

Los profesionales de la salud debemos ser conscientes que no sólo los antibióticos influyen en el microbioma intestinal, los medicamentos no antibióticos pueden también cambiar el microbioma, conduciendo a un deterioro de los resultados de salud.

La farmacomicrobiomótica está surgiendo para brindar una comprensión más profunda de cómo el microbioma metaboliza fármacos o mejora la eficacia de, por ejemplo, el tratamiento contra el cáncer, abriendo la posibilidad de modular el microbioma intestinal para mejorar la eficacia del tratamiento.

Bibliografía:

- McCoubrey L, Elbadawi M, Basit A. Current clinical translation of microbiome medicines. Trends in Pharmacological Sciences. 2022; 43 (4): 281-292.
- Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gut 2020;69:1510–1519.
- Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DPY, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? Protein Cell. 2018; 9:432–45.
- Wan Y, Zuo T. Interplays between drugs and the gut microbiome. Review. Gastroenterology Report. 2022; 1–8.
- Ramírez Sandoval M, López Pérez G, Varela Ramírez M. Antibióticos y disbiosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología. 2021; 41 (3): 118-122