

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

TÍTULO

**“EFECTO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS SISTEMAS DE
LIBERACIÓN MODIFICADA”**

PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Alumna: Huerta Barrientos Luz Andrea
Matrícula: 2173026538

Asesoras: Dra. Luz María Melgoza Contreras
Dra. Verónica Rodríguez Guerrero

Lugar de realización

Laboratorio de Farmacotecnia edificio N (UIDIS)
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Fecha de inicio y terminación

02 de Mayo de 2022 a 02 Noviembre de 2022

Índice

1. Introducción.....	2
2. Marco teórico.....	3
2.1. Sistemas de liberación modificada (SLM).....	3
2.1.1. Clasificación.....	3
2.1.2. Ventajas de los sistemas de liberación modificada	4
2.1.3. Factores que rigen el diseño de los sistemas de liberación modificada	4
2.2. Microbiota intestinal	10
2.2.1. Composición y funciones	10
2.2.2. Eubiosis y disbiosis	13
2.2.3. Microbiota en la salud	13
2.2.4. La actividad enzimática de la microbiota intestinal	15
2.2.5. Alteración del transporte de fármacos.....	18
3. Objetivos	20
3.1. General.....	20
3.2. Particulares.....	20
4. Metodología	21
5. Resultados y discusión	21
5.1. Liberación dirigida al Colon	21
5.1.1. Metabolismo de la microbiota intestinal específico del colon	21
5.2. Tratamiento con antipsicóticos	25
5.2.1. Olanzapina y Risperidona	25
5.3. Metformina	27
5.3.1. Interacción con la microbiota.....	27
5.4. Nanopartículas	29
5.4.1. Mecanismos y comportamiento en el TGI	29
6. Conclusión.....	31
7. Referencias	32

1. Introducción

La tecnología farmacéutica busca innovar continuamente para mejorar la administración de fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades de modo que pueda garantizarse un tratamiento farmacológico adecuado según las características de la enfermedad y del paciente que está siendo tratado. Como parte de esta innovación se desarrollan los sistemas de liberación modificada que ofrecen varias ventajas frente a las formas de liberación convencionales. Es importante entender cuáles son las características requeridas para que algún fármaco sea un buen candidato para su incorporación a estos sistemas, además se deben de estudiar todo tipo de interacciones que pueden darse entre el cuerpo humano y el sistema de liberación modificada diseñado para que pueda garantizarse que el fármaco va a llegar a su diana y posteriormente a ejercer su efecto terapéutico.

Como parte de la investigación de las interacciones que se pueden suscitar, en recientes años ha surgido el interés por investigar la naturaleza de la interacción que existe entre la microbiota del tracto gastrointestinal y los sistemas de liberación modificada, así como, los posibles efectos que la microbiota pueda ejercer sobre estos sistemas. Es por lo que esta investigación se centra en identificar y entender el impacto que tiene la microbiota intestinal sobre los sistemas de liberación modificada.

2. Marco teórico

2.1. Sistemas de liberación modificada (SLM)

Para la administración de fármacos se pueden usar diferentes vías de administración con el objetivo de llegar a un sitio en el cuerpo humano o animal para el tratamiento de diversas enfermedades, así mismo, se han desarrollado formas de dosificación que permiten administrar fármacos de forma controlada y predecible durante un periodo prolongado o en un sitio específico del tracto gastrointestinal (TGI), con el objetivo de tener el efecto terapéutico deseado (Fassihi, 2017). Estos sistemas de liberación modificada suponen un reto para la industria farmacéutica debido a las características complicadas del diseño, ya que debe de garantizarse su eficacia y seguridad, además de su equivalencia terapéutica y farmacéutica.

2.1.1. Clasificación

Las formas farmacéuticas de liberación modificada se clasifican de la siguiente manera: (Peña, 2016)

- Formas de liberación retardada: son aquellas en las que la liberación del principio activo se retrasa, ya que se libera en un momento distinto al de la administración, pero sin prolongar el efecto terapéutico.
- Fármaco de liberación controlada: en estos sistemas el principio activo se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, permitiendo que se alargue el efecto terapéutico; estas formas incluyen:
 - Formas de liberación sostenida: son aquellas en las que el principio activo se libera a una velocidad constante, para evitar las fluctuaciones de los niveles plasmáticos de principio activo.
 - Formas de liberación pulsátil: en estas formas la liberación se produce en distintas fases.
 - Formas de liberación prolongada: son aquellas en las que el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir efecto terapéutico y posteriormente lo hace de forma más lenta, manteniendo la concentración eficaz, con lo que se consigue alargar el efecto terapéutico.

- Formas de liberación dirigida: estas formas de dosificación permiten la liberación del fármaco en o cerca del lugar de acción fisiológico previsto.

2.1.2. Ventajas de los sistemas de liberación modificada

Entre las ventajas clínicas que aportan los SLM se destacan la reducción de la frecuencia de dosificación del medicamento, además de que el aumento del intervalo de dosificación puede mejorar el cumplimiento del paciente con el tratamiento; así mismo, la administración de estos sistemas permite la reducción de las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco, permitiendo minimizar efectos adversos que pudieran relacionarse con concentraciones tóxicas y del mismo modo evitar la pérdida de la eficacia terapéutica debida a que el nivel de concentración del fármaco no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. Adicionalmente los sistemas de liberación modificada permiten un mayor control del lugar de liberación del fármaco (Mamidala *et al.*, 2009; Peña, 2016).

2.1.3. Factores que rigen el diseño de los sistemas de liberación modificada

Existen ciertos factores que deben considerarse principalmente para poder formular una forma farmacéutica de liberación modificada, como los que a continuación se describen.

2.1.3.1. Propiedades fisicoquímicas

a) Solubilidad acuosa

La solubilidad acuosa es una propiedad termodinámica de un compuesto y es definida como la cantidad de material que permanece en solución en un volumen determinado de disolvente que contiene material no disuelto. La solubilidad acuosa de un fármaco influye la velocidad de disolución, que al mismo tiempo establece su concentración en la solución y por ende la fuerza motriz para la difusión a través de las membranas (Mamidala *et al.*, 2009).

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) permite estimar la contribución de tres factores que afectan la absorción oral de un fármaco, los cuales son la solubilidad, la disolución y la permeabilidad. Adicionalmente para la formulación de un fármaco hay que tomar en cuenta si la solubilidad es dependiente del pH, específicamente si se trata de pH en el rango fisiológico, ya que existe una variación de pH a lo largo del TGI (Mamidala *et al.*, 2009).

b) Coeficiente de partición

Desde el momento en que se administra un fármaco y hasta el momento que se elimina, este debe difundirse a través de diversas membranas biológicas que principalmente actúan como barreras de tipo lipídico. Para la evaluación de la capacidad de un fármaco para penetrar las membranas lipídicas se utiliza la relación entre la permeación tisular y el coeficiente de partición del fármaco que se define por la correlación de Hansch, que indica que la actividad de un fármaco está en función de la capacidad que tiene para atravesar membranas y su interacción con el receptor (Mamidala *et al.*, 2009).

c) Difusividad

Adicionalmente a la difusión a través de las membranas biológicas, los fármacos de muchos SLM deben difundirse a través de una matriz o membrana polimérica. La difusividad (coeficiente de difusión) de un fármaco está relacionada con el tamaño y la forma de las cavidades y con la forma y tamaño de los fármacos (Mamidala *et al.*, 2009).

d) Estabilidad

La hidrólisis ácida y el metabolismo en el TGI son factores importantes que pueden influir en la pérdida del fármaco si este se administra por la vía oral. Una forma que permite mejorar de manera significativa la biodisponibilidad de un fármaco que es inestable en el TGI es colocándolo en una forma de liberación modificada. Para los fármacos que son inestables en el entorno del intestino, se recomienda que la forma farmacéutica libere su contenido solo en el estómago. En el caso contrario de que un fármaco sea inestable en el estómago, la forma farmacéutica tendría que liberar su contenido solo en el intestino (Venkataraman *et al.*, 2000).

e) Constante de ionización pKa

La constante de disociación de un fármaco permite determinar la carga de la molécula a un pH determinado. Las moléculas de los fármacos se encuentran activas solo en el estado no disociado, a su vez en este estado las moléculas atraviesan las barreras lipídicas a mayor velocidad que las especies ionizadas. La función de la constante de disociación de un fármaco y el pH del líquido en el lugar de absorción determinan la cantidad de fármaco que se encuentra de forma unida.

Para que un fármaco pueda absorberse no debe estar disociado en el lugar de absorción, por lo que los fármacos que se encuentran de forma ionizada en el lugar de absorción no resultan adecuados para su incorporación a SLM (Mamidala *et al.*, 2009).

2.1.3.2. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

En años recientes se ha reconocido a la microbiota intestinal como un contribuyente importante en la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos, ya que interactúa con estos al metabolizarlos directamente, modificando la respuesta de los fármacos o también puede darse una interacción indirecta cuando afectan a las enzimas metabolizadoras en el hospedador (Tsunoda *et al.*, 2021).

a) Absorción

Cuando se administra un fármaco por la vía oral este debe superar varios obstáculos en su recorrido por el TGI hacia la vena porta y el hígado, antes de llegar a la circulación sistémica. Dentro de los obstáculos se encuentran las barreras fisiológicas, transportadores, enzimas metabolizadoras y la microbiota. La variabilidad de la biodisponibilidad del fármaco se ve sujeta a los factores antes mencionados, por lo tanto, es un factor importante ya que puede tener como consecuencia la toxicidad o el fracaso terapéutico (Tsunoda *et al.*, 2021).

Otro factor para tener en cuenta es que algunos fármacos muestran una absorción específica de la región, que se relaciona con la solubilidad y estabilidad del fármaco en distintas regiones del TGI, que es resultado de la degradación de enzimas, los cambios en el pH, etc. Dichos fármacos presentan una ventana de absorción, que hace referencia a la región del TGI en la que se produce principalmente la absorción. La biodisponibilidad de un fármaco se puede ver afectada por la ventana de absorción y puede llegar a ser un obstáculo importante para el desarrollo de SLM (Mamidala *et al.*, 2009).

Las bacterias pueden metabolizar los fármacos antes de la absorción, después de la absorción a través de los epitelios intestinales, o después de la excreción biliar del hígado, lo que puede dar lugar a la reabsorción del fármaco a través del reciclaje enterohepático. Respecto al metabolismo directo de los fármacos por las bacterias, estas tienen distintos tipos de reacciones en comparación con el hospedador humano para el metabolismo de los fármacos (Tsunoda *et al.*, 2021).

El metabolismo del hospedador metaboliza los fármacos en compuestos más hidrofílicos, lo que permite disminuir su toxicidad y facilitar su excreción, por el contrario las bacterias metabolizan los fármacos en compuestos más hidrofóbicos lo que puede aumentar su toxicidad (Sheweita, 2000).

Dentro de las modificaciones que pueden realizar las bacterias se encuentra la hidrólisis, reducción, desalquilación, hidroxilación, dihidroxilación e incluso en algunos casos la oxidación. También pueden eliminar grupos funcionales, realizar proteólisis y desconjugación (Sousa *et al.*, 2008).

Aunque se ha estudiado más el metabolismo directo de los fármacos por las bacterias, los efectos microbianos indirectos son igual de significativos. La respuesta fisiológica a los fármacos puede estar indirectamente mediada por los efectos de la microbiota intestinal y sus metabolitos, sobre los ácidos biliares, los transportadores intestinales de los fármacos, la permeabilidad epitelial, la motilidad intestinal y el metabolismo hepático (McCoubrey *et al.*, 2022).

Para que los fármacos sean absorbidos en circulación, las moléculas deben disolverse en el líquido gastrointestinal y ser transportadas o difundirse a través del epitelio, por lo que cualquier factor que afecte la disolución del fármaco o la permeabilidad de la membrana puede afectar consecuentemente la cantidad de fármaco que es absorbida en circulación y, por ende, la respuesta del paciente al fármaco (Ong *et al.*, 2021).

b) Distribución

La distribución de un fármaco en los espacios del organismo es un factor importante que influye la cinética global de eliminación, debido a que el fármaco en sangre es el fármaco que puede estar expuesto al aclaramiento hepático o renal. Si el volumen de distribución es pequeño, la mayor parte del fármaco en el organismo se encuentra en la sangre, lo que lo hace accesible al proceso de eliminación, y viceversa, cuanto mayor sea el volumen de distribución, mayor es la concentración del fármaco en los tejidos en comparación con la concentración en la sangre (Mamidala *et al.*, 2009).

La distribución de un fármaco en el organismo se puede ver afectada por las propiedades del fármaco y sus diferentes interacciones con los componentes del cuerpo, como la unión a tejidos y proteínas plasmáticas.

Aunque algunos fármacos pueden distribuirse por los compartimentos corporales de manera pasiva, el movimiento facilitado por los transportadores comúnmente rige la distribución hacia y desde diferentes tejidos. Además, los transportadores también pueden formar barreras fisiológicas como la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica (BHE), lo que limita el movimiento de los fármacos hacia los tejidos. En este sentido los efectos de la microbiota sobre la unión a transportadores, la unión a proteínas plasmáticas y a los tejidos es que pueden alterar la distribución en el organismo de un fármaco, lo que podría incluso llegar a tener consecuencias terapéuticas (Tsunoda *et al.*, 2021).

c) Reciclaje entérico

El reciclaje enterohepático es producido cuando los xenobióticos o las sustancias endógenas son absorbidos a través de los enterocitos, procesados por los hepatocitos y posteriormente secretados en la bilis donde se reabsorben por las células intestinales. Este proceso puede ocurrir continuamente y como resultado se puede presentar un tiempo medio de residencia más largo, que incluye múltiples picos durante un perfil de concentración contra el tiempo cuando se administra una sola dosis (Tsunoda *et al.*, 2021).

d) Metabolismo y eliminación

El metabolismo de un fármaco puede convertir un fármaco inactivo en un metabolito activo o inactivar un fármaco. Un fármaco con un patrón metabólico complejo dificulta su incorporación a SLM, especialmente si la actividad biológica depende total o parcialmente de un metabolito.

Existen dos consideraciones relacionadas con el metabolismo que limitan el diseño de SLM, la primera se refiere a que, si un fármaco después de ser administrado es capaz de inducir o inhibir la síntesis enzimática es un mal candidato para su incorporación a un SLM, ya que resulta complicado mantener niveles sanguíneos uniformes del fármaco.

La segunda consideración es que, si existe un nivel sanguíneo variable de un fármaco a través del efecto del primer paso o el metabolismo intestinal, esto también dificulta la formulación de una forma farmacéutica de liberación modificada (Mamidala *et al.*, 2009).

Determinar las contribuciones que tienen el intestino y el hígado al metabolismo y la excreción de los fármacos representa un reto, la contribución de la microbiota y sus metabolitos se continúan estudiando.

Sin embargo, es evidente la existencia de una interrelación ente el intestino y el hígado y que los ácidos biliares (que se producen en el hígado y que son modificados por las bacterias del intestino) actúan como moléculas de señalización que regulan el metabolismo del hospedador (Tsunoda *et al.*, 2021).

e) Dosis y velocidad de liberación

La liberación del fármaco de una forma de dosificación convencional implica que el paso limitante de la velocidad de entrega del fármaco a su zona diana es la absorción del fármaco a través de una membrana biológica, para el caso de los SLM el paso que limita la velocidad es la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica.

En un caso ideal, el diseño de un SLM pretende administrar el fármaco en el lugar deseado a una velocidad acorde a las necesidades del organismo, no obstante, dicha retroalimentación es difícil de conseguir. La interrogante central es, ¿a qué velocidad debe administrarse el fármaco para poder mantener un nivel constante en la sangre?, esta velocidad de administración debe igualar a la velocidad de eliminación. Por lo que lo deseable en teoría es que la liberación siga una cinética de orden cero, sin embargo, una cinética de liberación diferente puede ser equivalente clínicamente (Mamidala *et al.*, 2009).

f) Vida media de eliminación

La vida media de eliminación se refiere al tiempo que tarda la cantidad de fármaco en el organismo (o la concentración plasmática) en reducirse a la mitad, es determinada por el volumen de distribución y el aclaramiento. La vida media disminuye al disminuir el volumen de distribución o al aumentar el aclaramiento, y viceversa (Mamidala *et al.*, 2009).

g) Duración de la acción e índice terapéutico

La duración de la acción hace referencia al tiempo durante el cual los niveles sanguíneos se encuentran dentro de la ventana terapéutica. La unión a los tejidos y a las proteínas, la vida media, el metabolismo y el coeficiente de partición, son algunos de los parámetros que influyen en una larga duración de la acción de los fármacos.

El índice terapéutico (IT) se utiliza para medir el margen de seguridad de un medicamento, mientras mayor sea el valor del índice terapéutico resulta más seguro el fármaco. Los fármacos con un valor muy pequeño de IT no son adecuados para su formulación en SLM (Mamidala *et al.*, 2009).

2.2. Microbiota intestinal

El cuerpo humano está habitado por millones de microorganismos tanto en la superficie como en cavidades que tienen conexión con el exterior. Estos colonizadores (microbiota) son imprescindibles para el organismo humano ya que son parte funcional, además de participar en diferentes procesos fisiológicos. En los últimos años se ha resaltado la importancia que tiene la microbiota en el organismo hospedador, ya que tiene un papel relevante tanto en la salud como en la enfermedad (Álvarez *et al.*, 2021).

2.2.1. Composición y funciones

La microbiota intestinal además de tener una gran diversidad, cuenta con diferentes características como son la estabilidad, resiliencia y una interacción simbiótica con el hospedador que le permiten desempeñar funciones metabólicas e inmunitarias. Dicha relación simbiótica está regulada y estabilizada por una red compleja de interacciones que comprenden la interacción metabólica, inmunitaria y la neuroendocrina (Kho y Lal, 2018).

Las bacterias intestinales son reguladoras de la digestión a lo largo del TGI, las bacterias comensales están involucradas en la extracción, síntesis y absorción de muchos nutrientes y metabolitos, incluidos los ácidos biliares, lípidos, aminoácidos, vitaminas y ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

La microbiota intestinal tiene participación en la función inmunitaria contra la colonización de bacterias patógenas, inhibiendo su crecimiento o consumiendo nutrientes disponibles, también puede prevenir la invasión manteniendo la integridad del epitelio intestinal. De esta manera, los microorganismos impiden la colonización patógena mediante diversos procesos de competencia incluyendo el metabolismo de nutrientes, la modificación del pH y los efectos en las vías de señalización celular (Rinninella *et al.*, 2019).

La microbiota intestinal se compone por diferentes especies de microorganismos, como bacterias, levaduras y virus, entre otros. Dentro de los filos microbianos dominantes se encuentran: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria y Fusobacteria. Los filos más abundantes de la microbiota intestinal son Firmicutes y Bacteroidetes, que representan el 90% (Rinninella *et al.*, 2019).

Así mismo, la microbiota intestinal varía taxonómica y funcionalmente según la localización en el TGI, esta variación se produce debido a las diferencias en términos de fisiología, pH, velocidad de flujo de la digestión y las secreciones del hospedador en las diferentes regiones anatómicas del TGI. Adicionalmente la microbiota de un mismo individuo puede sufrir otras alteraciones debido a transiciones infantiles, la edad, factores ambientales, enfermedades y el uso de antibióticos y algunos fármacos, entre otros.

Después del nacimiento, se desarrolla un ecosistema rico y dinámico, que se genera a partir de la piel de la madre, la microbiota vaginal y fecal y el contacto con el entorno. La colonización de la microbiota varía según el tipo de parto; en un parto vaginal, el recién nacido adquiere una microbiota con una composición muy similar a la microbiota vaginal de la madre, por otro lado, un bebé que nace por cesárea adquiere una microbiota derivada de la piel de la madre y el entorno hospitalario (Rinninella *et al.*, 2019).

La microbiota de los infantes que son alimentados exclusivamente con lactancia materna contiene en su mayoría microorganismos que resultan beneficiosos como las bifidobacterias y con la introducción de la alimentación sólida ocurren cambios importantes en la composición de la microbiota intestinal ya que los filos Firmicutes y Bacteroidetes pasan a ser los filos dominantes (Álvarez *et al.*, 2021).

La diversidad de la microbiota aumenta con la edad hasta que llega a una composición estable, dominada por tres filos bacterianos: Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria, que es resultado de la maduración debida al entorno, la dieta, el estilo de vida y la fisiología intestinal. Aproximadamente a los tres años, la microbiota intestinal de los niños alcanza la maduración y se asemeja a una microbiota adulta. Después de los 70 años se pueden producir alteraciones en la composición de la microbiota debidas a cambios en la absorción y digestión de nutrientes, y debilidad de la actividad inmunitaria (Rinninella *et al.*, 2019).

La composición de la microbiota intestinal puede verse afectada en mayor o menor manera por el uso de antibióticos. En 2013 Pérez-Cobas *et al.* llevaron a cabo un estudio en donde exploraron el efecto de antibióticos en la composición de la microbiota intestinal, de acuerdo con este estudio los antibióticos pueden modificar la composición de la microbiota intestinal haciendo que abunden o aparezcan algunas especies y también en el caso contrario provocando que disminuyan o desaparezcan ciertas especies.

Por ejemplo, los antibióticos de amplio espectro provocan un desequilibrio en los filos Firmicutes y Bacteroidetes, por lo que su uso afecta no solo disminuyendo el número de bacterias de estos filos, también tiene un impacto en la diversidad bacteriana. La alteración de la composición de la microbiota depende de múltiples factores como la clase de antibiótico, la dosis, el periodo de exposición, la acción farmacológica y las bacterias objetivo (Iizumi *et al.*, 2017).

Así como la composición de la microbiota intestinal puede variar en un mismo individuo, existen variaciones entre individuos. Dichas variaciones interindividuales son provocadas principalmente por los enterotipos, el índice de masa corporal (IMC) y factores externos como son el estilo de vida, la etnia, la frecuencia con la que se practica ejercicio y los hábitos alimenticios y culturales (Rinninella *et al.*, 2019).

2.2.2. Eubiosis y disbiosis

Al equilibrio de la microbiota intestinal se le conoce como eubiosis, es un estado que se caracteriza por la predominación de las especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, lo que permite que tanto el hospedador como sus huéspedes estén beneficiados por la simbiosis. Dentro de estas especies beneficiosas se encuentran principalmente las pertenecientes a los dos filos bacterianos Firmicutes y Bacteroidetes, mientras que las especies potencialmente patógenas, como las pertenecientes al filo Proteobacteria están presentes en un porcentaje muy bajo (Iebba *et al.*, 2016).

Por otro lado, la disbiosis es la condición que se presenta cuando las bacterias dejan de convivir en armonía mutua, es decir, que se presenta un desequilibrio que implica la perturbación del estado de simbiosis e implica cambios tanto cuantitativos como cualitativos en la composición de la microbiota y las funciones que desempeña.

Los estados de disbiosis son caracterizados por la pérdida o la presencia insuficiente de especies beneficiosas que comúnmente son dominantes y por un aumento en la abundancia de especies minoritarias que regularmente incluyen patógenos oportunistas (Álvarez *et al.*, 2021).

2.2.3. Microbiota en la salud

Como se menciona anteriormente, la microbiota intestinal proporciona una serie de propiedades beneficiosas para el hospedador, dentro de las funciones más importantes se encuentra ayudar a mantener la integridad de la barrera mucosa, proteger contra patógenos y proporcionar nutrientes a partir de sustratos que, de otro modo no son digeribles para el hospedador. Además, la interacción entre la microbiota y el sistema inmunitario de las mucosas es crucial para una función inmunitaria adecuada (Thursby, 2017).

Las interacciones entre el sistema inmunitario del hospedador y la microbiota son diversas, complejas y bidireccionales. Debido a que el sistema inmunitario debe aprender a tolerar la microbiota y a su vez responder de manera adecuada a los patógenos, por otro lado, la microbiota forma parte de la educación del sistema inmunitario para que funcione correctamente (Shreiner, 2015).

También se ha demostrado que la microbiota intestinal está involucrada en la modulación de procesos fisiológicos como la neuroinflamación, el recambio de serotonina y la secreción de la hormona oxitocina, por lo que la microbiota intestinal puede incluso influir en el comportamiento social (Colotti, 2020).

Las variaciones fisiológicas de la microbiota intestinal pueden tener fuertes implicaciones tanto en trastornos intestinales como en extraintestinales, la disbiosis además de ser una alteración de la composición de la microbiota intestinal también puede ser una causa o consecuencia de dichos trastornos.

Los cambios en la composición representan un reto de adaptación en un nuevo contexto intestinal y puede potenciar la resiliencia de la microbiota, sin embargo, una estimulación externa puede ser estresante para un ecosistema que no está equilibrado ni estructurado (Rinninella *et al.*, 2019). Dentro de algunos de los trastornos intestinales en donde existe una alteración de la composición de la microbiota intestinal se encuentra el cáncer colorrectal (CCR) y la diabetes tipo 2.

El CCR es la segunda causa de muerte por cáncer para hombres y mujeres, de acuerdo con datos recolectados por el Instituto de Salud para el Bienestar, en el 2020 se estimaron 1,880,725 casos en todo el mundo, de dicha cifra 1,148,515 corresponden a cáncer de colon y 732,210 corresponden a cáncer de recto (INSABI, 2022). Según un estudio elaborado por Wang *et al.* en 2012 la microbiota intestinal de pacientes con CCR estaba empobrecida en bacterias productoras de butirato y a su vez presentaba un aumento en las bacterias patógenas cuando se comparó con la microbiota intestinal de voluntarios sanos, por lo que se produjo un importante desequilibrio estructural de la microbiota en los pacientes con CCR.

En otro estudio realizado en el mismo año por Kostic *et al.* determinaron que la microbiota de los pacientes con CCR se encontraba enriquecida con Fusobacteria, mientras que los filos Firmicutes y Bacteroidetes se encontraban disminuidos.

El 95% de las personas que padecen diabetes, tienen la tipo 2 (WHO, 2021) y diversos estudios evidenciaron que la microbiota intestinal sufre alteraciones en pacientes que padecen diabetes tipo 2, aunque no está demostrado que dichos cambios sean una causa o consecuencia del trastorno. Larsen *et al.* en 2010 demostraron una disminución significativa en los filos Firmicutes y Clostridia en los pacientes enfermos de diabetes tipo 2 en comparación con el grupo control sano. Al igual que en los pacientes que tienen CCR, en personas que padecen este tipo de diabetes se detectó que existe una disminución en las bacterias productoras de butirato y un aumento en los patógenos oportunistas (*Qin et al.*, 2012).

Debido a que la microbiota intestinal interactúa con varias vías de detección y señalización del hospedador, como resultado de esta interacción se produce la modulación del sistema endocrino, las respuestas inmunitarias, la actividad del sistema nervioso y, por lo tanto, la predisposición a enfermedades metabólicas (Rinninella *et al.*, 2019).

2.2.4. La actividad enzimática de la microbiota intestinal

Diferentes tipos de enzimas pueden ser secretados por la microbiota intestinal y es por esta razón que puede participar en muchos tipos de biotransformación como la azo-reducción, nitro-reducción, descarboxilación, deshidroxilación, acetilación, etc., (Colotti, 2020). Los principales tipos de biotransformación en los que participan las enzimas de los microorganismos intestinales son la desconjugación y la reducción (Doestzada *et al.*, 2018).

Después de la administración oral, los fármacos experimentan el efecto del primer paso, es decir, que el fármaco sea metabolizado en el TGI o en el hígado antes de que sea expuesto a la circulación sistémica y la circulación enterohepática en el intestino y el hígado, lo que puede modificar la farmacocinética de dichos fármacos. La actividad enzimática de la microbiota intestinal puede estar involucrada en estos procesos y por tanto intervenir en la biodisponibilidad de los fármacos (Figura 1), lo que podría a su vez afectar la eficacia farmacológica de los fármacos (Zhang *et al.*, 2021).

Algunos de los fármacos pueden ser metabolizados por las enzimas microbianas antes de su absorción, después de esto los fármacos y/o sus metabolitos pueden ser transportados por la vena porta hacia el hígado, en este lugar las enzimas hepáticas los pueden biotransformar por medio de la oxidación y la conjugación. Posteriormente los fármacos y/o sus metabolitos pueden entrar a la circulación sistémica o ser devueltos al intestino para que sean reactivados por algunas enzimas microbianas o enzimas del intestino para ser posteriormente transportados de nuevo al hígado (Zhang *et al.*, 2021).

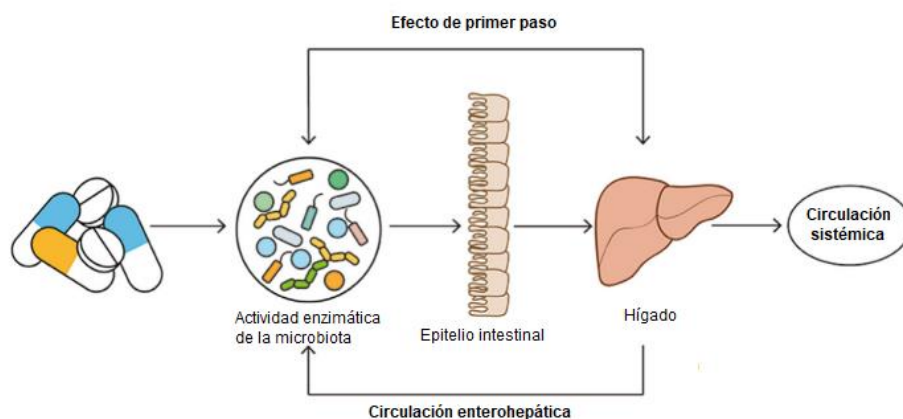


Figura 1. Efectos de la actividad enzimática de la microbiota intestinal en el efecto de primer paso y la circulación enterohepática (Modificado de Zhang *et al.*, 2021).

El grado y la velocidad de biotransformación por la microbiota intestinal puede verse afectada por la cantidad de fármacos que alcanzan el TGI inferior (Kim, 2015). La complejidad estructural de los nuevos fármacos que se diseñan puede afectar su solubilidad y permeabilidad. Por esta razón dichos fármacos tienden a pertenecer a la clase II del SCB e incluso de la clase III y clase IV, lo que permite que permanezcan un mayor tiempo en el intestino y una mayor concentración en el colon (Zhang *et al.*, 2021).

Existe un sistema de clasificación denominado Sistema de Clasificación Biofarmacéutico de Disposición de Fármacos, BDDCS por sus siglas en inglés (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System), este sistema fue presentado por primera vez en 2005 por Wu y Benet. En este sistema el grado de metabolismo sustituye al criterio de permeabilidad del SCB, mientras que, mantiene los mismos criterios para la baja o alta solubilidad. Las predicciones en el BDDCS están basadas la tasa de permeabilidad intestinal, debido a la estrecha relación que existe entre esta y el grado de metabolismo. Además, en comparación

con el SCB, este sistema no se ve afectado por los efectos del transportador (Benet *et al.*, 2011).

De acuerdo con el BDDCS los fármacos se dividen en cuatro categorías que se basan en el grado de solubilidad y el grado de metabolismo (Figura 2). Para los fármacos de la clase I, que tienen un metabolismo alto y una solubilidad alta, las enzimas metabolizadoras que se encuentran en el hígado y el intestino cumplen un papel importante en su disposición, mientras que los efectos de los transportadores en el intestino y el hígado son mínimos. La clase II contempla a los fármacos que tienen una solubilidad baja y un grado de metabolismo alto, además de los efectos de las enzimas metabolizadoras, los transportadores de salida del intestino y los transportadores de absorción y salida del hígado pueden intervenir en la disposición de estos fármacos. Mientras que para los fármacos de las clases III y IV es poco probable que las enzimas metabolizadoras tengan un papel importante, sin embargo, los efectos de los transportadores en el intestino o el hígado tienen un rol predominante en la disposición de los fármacos (Zhang *et al.*, 2021).

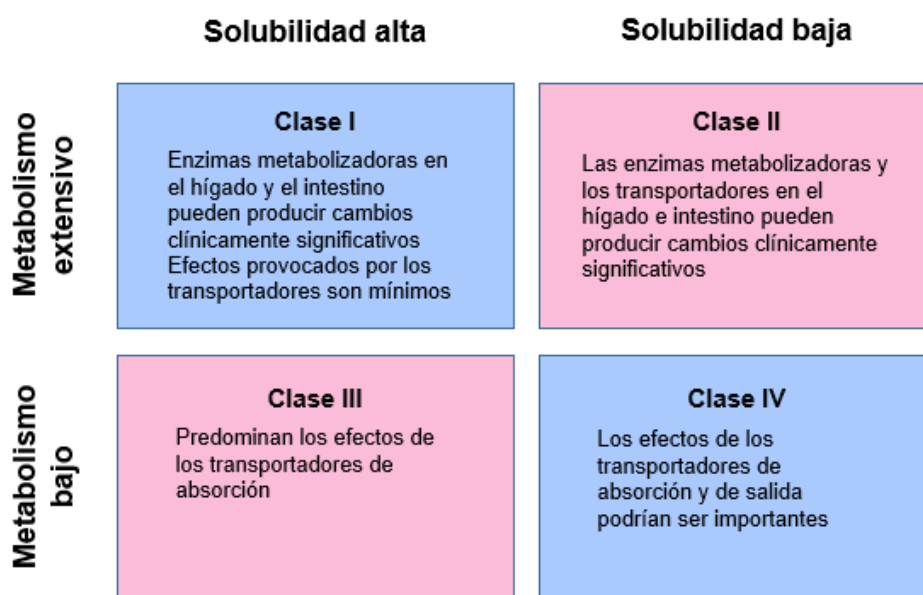


Figura 2. Clasificaciones del BDDCS y la predicción de los efectos de las enzimas metabolizadoras y de los transportadores (Modificado de Benet *et al.*, 2011)

2.2.5. Alteración del transporte de fármacos

Al proceso por el cual los fármacos atraviesan las membranas biológicas se le conoce como transporte. Según los mecanismos se puede clasificar en tres tipos: transporte pasivo, transporte por acarreadores y transporte por citosis. En el transporte pasivo los fármacos atraviesan las membranas biológicas sin que intervengan las proteínas de transporte de membrana, existen dos tipos de transporte pasivo. El primero es la difusión pasiva por la que los fármacos se difunden de una mayor concentración a una concentración más baja. El segundo es la filtración a través de un sistema de poros, por el cual las moléculas hidrosolubles atraviesan las membranas biológicas (Zhang *et al.*, 2021).

El transporte por acarreadores puede dividirse en dos tipos: transporte activo y en la difusión pasiva facilitada, el transporte activo permite transportar a los fármacos contra un gradiente de concentración por medio del consumo de ATP, mientras que en la difusión facilitada la dirección del transporte está determinada por el gradiente de concentración del soluto o por el gradiente electroquímico sin aporte de energía (Vagnerová *et al.*, 2019).

Dentro de las proteínas de transporte de membrana que se ubican en los tejidos intestinales se encuentran dos clases principales de transportadores que son los transportadores ABC (por sus siglas en inglés ATP-binding cassette) y la familia de los acarreadores de solutos (Vagnerová *et al.*, 2019). El transporte por citosis transporta macromoléculas como proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos, por medio de la formación y fusión de vesículas. (Zhang *et al.*, 2021).

La microbiota intestinal puede afectar el proceso de transporte de los fármacos y por tanto influir en su biodisponibilidad, se ha reportado que la absorción pasiva puede aumentar cuando existe una ausencia de la microbiota (Kashyap *et al.*, 2013).

Según reportan Zhang *et al.* (2021) hay dos maneras por las cuales la microbiota intestinal puede alterar la biodisponibilidad de los fármacos que son administrados por la vía oral. La primera forma es que la microbiota intestinal o sus metabolitos pueden alterar el proceso de transporte regulando la expresión de genes del hospedador. El segundo mecanismo es la competencia de sustratos, si los compuestos que se derivan de la microbiota intestinal o que esta produce se parecen a la estructura de un fármaco que se transporta por medio del transporte activo, pueden alterar su absorción o biodisponibilidad compitiendo con él en el proceso de transporte.

La microbiota intestinal puede influir en la biodisponibilidad de los fármacos orales principalmente a través de la alteración del metabolismo catalizado por las enzimas de la microbiota intestinal, competencia de sustratos y por la alteración de las propiedades intestinales (Zhang *et al.*, 2021). Aunque algunas investigaciones proporcionan evidencia de la relación entre la microbiota intestinal y la biodisponibilidad de los fármacos, no es posible definir la naturaleza de dicha relación, por lo que sigue siendo necesario el continuo estudio para poder entender en mayor medida los efectos de la microbiota intestinal.

3. Objetivos

3.1. General

- Identificar el impacto que tiene la microbiota intestinal en los sistemas de liberación modificada.

3.2. Particulares

- Conocer la composición y las funciones de la microbiota intestinal.
- Conocer las diferentes protecciones de la microbiota intestinal mediante los sistemas de liberación modificada.
- Conocer las interacciones que existen entre la microbiota intestinal y los sistemas de liberación modificada.

4. Metodología

El presente proyecto de investigación se realizó por medio de la consulta bibliográfica de artículos, tesis, libros, blogs, revistas electrónicas y herramientas virtuales en general. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre la composición, estructura y funcionamiento de la microbiota intestinal, así como los diferentes desordenes que se pueden llegar a presentar cuando los SLM y la microbiota tienen una interacción.

Los recursos consultados para esta investigación se hicieron en los idiomas español e inglés. Para apoyar la búsqueda de información se usaron palabras clave como “microbiota intestinal”, “sistemas de liberación modificada”, “dieta”, “tracto gastrointestinal”, “disbiosis”.

5. Resultados y discusión

5.1. Liberación dirigida al Colon

La microbiota intestinal bacteriana metaboliza los nutrientes del hospedador en lugares específicos del colon, lo que permite usar esta herramienta para la administración dirigida de los fármacos. Aunque las enzimas pueden afectar la biodisponibilidad y la estabilidad de los fármacos, también se pueden aprovechar sus propiedades para asegurar la administración en el lugar deseado del TGI (Reinus y Simon, 2014). La mayor parte de la microbiota permanece en la parte anaeróbica de colon, donde su principal fuente de nutrición es la fermentación de carbohidratos, lo que ha permitido que se desarrollen recubrimientos de polisacáridos sin almidón, para que sean fermentados por la microbiota colónica (Sartor, 2010).

5.1.1. Metabolismo de la microbiota intestinal específico del colon

La mayoría de los alimentos que llegan al intestino grueso se compone de polisacáridos complejos que tienen enlaces resistentes a las enzimas digestivas, después de la fermentación de los carbohidratos, los AGCC y los gases son los productos de fermentación más relevantes (Rowland *et al.*, 2018). La microbiota intestinal generalmente obtiene sus nutrientes de los alimentos que no son totalmente digeridos, aparte de los polisacáridos no digeribles, también se encuentran monosacáridos, disacáridos y glicanos complejos que no son absorbidos por completo en el TGI superior por una digestión inadecuada (Zhang *et al.*, 2018).

Algunos microorganismos de la microbiota del colon producen una síntesis de AGCC (acetato, propionato y butirato) que constituyen una fuente importante de energía (Rowland *et al.*, 2018). El propionato es una fuente de energía para las células epiteliales, además posterior a su transferencia al hígado, tiene un rol importante en el metabolismo del glucógeno. Por su parte el butirato posee un potencial efecto anticancerígeno debido a que puede controlar los niveles de expresión de las células cancerígenas del colon induciendo la apoptosis y suprimiendo las histonas desacetilasas (Steliou *et al.*, 2012).

De esta manera, conociendo al metabolismo bacteriano del intestino se ha utilizado para el desarrollo de sistemas de liberación dirigidos específicamente al colon, que se basan en terapia génica bacteriana, profármacos, polímeros que contienen grupos azoicos, polisacáridos con grupos poliol y la encapsulación o recubrimiento.

Las terapias bacterianas se utilizan para el tratamiento del cáncer debido a su toxicidad natural, motilidad y quimiotaxis. Se ha demostrado que parte de la microbiota intestinal específica como las Bifidobacterias, Clostridia, Salmonella y *E. coli* poseen control sobre el crecimiento tumoral.

Las estrategias terapéuticas en las que se usan las bacterias se dividen en tres tipos: el primero, son las terapias que tienden a potenciar la acción del sistema inmune por medio de la expresión de citoquinas o quimiocinas en tejido tumoral, entre otros mecanismos. El segundo tipo, son las terapias con genes tóxicos que producen directamente en las células tumorales un efecto citotóxico. Finalmente, el tercer tipo lo constituyen las terapias con genes suicidas que permiten la activación enzimática de profármacos en metabolitos citotóxicos (Pineda y Núñez, 2011).

Los profármacos son compuestos químicos que poseen poca o ningún tipo de actividad farmacológica y que tras pasar por una biotransformación se vuelven un metabolito con actividad terapéutica (Testa, 2009). En particular, los profármacos están diseñados para eludir el entorno del TGI superior y así lograr ser activados en el colon (Bakshi *et al.*, 2021).

Los polisacáridos son otra alternativa para la liberación dirigida hacia el colon, estos representan una buena opción debido a que poseen baja inmunogenicidad y bajo costo. Este sistema fue desarrollado debido a la presencia de grandes cantidades de polisacáridos que se encuentran en el colon, la base de este sistema es la incorporación del fármaco en una matriz biodegradable que tiene un recubrimiento a base de polisacáridos fermentables por la microbiota (Sinha y Kumria, 2001).

Otro tipo de sistemas para la liberación dirigida al colon son los compuestos azoicos, estos sistemas permiten transportar a los fármacos para que sean liberados en el colon, tras una reducción hasta aminas primarias llevada a cabo por microorganismos en el colon (Roldo, *et al.*, 2007). En la tabla 1 se enlistan algunos de los sistemas que se han desarrollado.

Tabla 1. Sistemas de liberación dirigidos al colon.

Sistema usado para la liberación dirigida	Fármaco	Aplicación terapéutica	Características del sistema	Referencia
Profármaco	Pterostilbeno	CCR	Multisistema de perlas de acetato de pectina y zinc recubiertas con Eudragit S100	Ansari <i>et al.</i> , 2019
Terapia génica bacteriana	Ácido glicirrónico	CCR	Incorpora <i>E. coli</i> modificada genéticamente que sobreexpresa β -glucuronidasa	Afkhami <i>et al.</i> , 2020
Polímeros con grupos azoicos	Curcumina	CCR	Hidrogeles nanocompuestos basados en óxido de grafeno con reticulado azoico	Hou <i>et al.</i> , 2016
Polisacárido	Doxorubicina y óxido de hierro superparamagnético	CCR	NLS recubiertas con folato y dextrano	Shen <i>et al.</i> , 2019
Polisacárido (goma guar)	Indometacina	Cáncer de colon	Cápsulas transformables que contienen pellets de liberación inmediata de indometacina	Yang <i>et al.</i> , 2020
Polisacárido	Capecitabina	Cáncer de colon	Sistema biopolimérico complejo multiparticulado compuesto por succinato de quitosano y alginato de sodio	Sinha <i>et al.</i> , 2018
Polisacárido	Cetuximab y curcumina	CCR	Nanopartículas de pectina-quitosano modificadas y conjugadas con Cetuximab para la liberación dirigida de Curcumina	Sabra <i>et al.</i> , 2019
Polisacárido (goma guar)	5-Fluorouracil	Cáncer de colon	MSN basadas en materiales sensibles a las enzimas	Kumar <i>et al.</i> , 2017

Abreviaturas: CCR: Cáncer colorrectal, NLS: Nanopartículas lipídicas sólidas, MSN: Nanopartículas de sílice mesoporosas (por su nombre en inglés).

El objetivo de la liberación dirigida al colon es proteger al fármaco de la absorción y degradación enzimática en el TGI superior, adicionalmente el sistema diseñado debe evitar la liberación del fármaco en un lugar diferente a la diana. Los sistemas expuestos en la tabla 1 conjuntan diferentes estrategias para no solamente asegurar que el fármaco llegue al colon, además están diseñados para ser administrados por la vía oral.

Comúnmente la quimioterapia es administrada por la vía intravenosa e implica la continua administración de fármacos anticancerígenos que son muy potentes, y que además de producir efectos secundarios muy altos no siempre obtienen la eficacia esperada (Paul *et al.*, 2014). En este sentido los sistemas que se administran por la vía oral ofrecen la ventaja de una mayor aceptación por parte del paciente, lo que permite a su vez que exista un mejor cumplimiento del tratamiento.

En particular, un sistema oral de administración de fármacos específico para el colon resulta muy prometedor para el tratamiento de cáncer debido a que la administración dirigida de los fármacos a sus dianas celulares posibilita el aumento en la eficacia del tratamiento, minimiza la dosis administrada y por ende la aparición de posibles efectos secundarios (Hou *et al.*, 2016).

Los sistemas anteriormente expuestos combinan diversas estrategias de los SLM para aprovechar al máximo las ventajas que estos ofrecen. Adicionalmente con los conocimientos actuales sobre la microbiota intestinal algunos sistemas incorporan la sensibilidad a enzimas, lo que permite utilizar las características que tiene la microbiota intestinal para desarrollar sistemas que sean más eficaces y seguros para el tratamiento de CCR y cáncer de colon. Dado que el CCR es el tercero más diagnosticado a nivel mundial y afecta principalmente a personas mayores de 60 años es importante seguir investigando y desarrollando sistemas para el tratamiento que sean cada vez más eficaces, específicos y seguros.

Como se ha mencionado anteriormente, hay un creciente interés por analizar la capacidad de la microbiota intestinal para metabolizar los fármacos, así como su influencia en la farmacocinética y en los resultados clínicos que pueden presentarse. Diversos estudios han evidenciado que la microbiota intestinal puede metabolizar directamente algunos fármacos, además que su actividad metabólica puede activar o degradar fármacos (Zimmermann *et al.*, 2019). Mientras que está claro que la microbiota intestinal tiene la capacidad para metabolizar ciertos fármacos, lo que no está definido es hasta qué punto influye significativamente en la farmacocinética de los fármacos y cómo puede afectar los resultados clínicos.

5.2. Tratamiento con antipsicóticos

5.2.1. Olanzapina y Risperidona

La esquizofrenia es una enfermedad que padecen alrededor de 21 millones de personas en todo el mundo (WHO, 2019). Recientemente diversos estudios han demostrado una desregulación del eje cerebro intestino como parte de la fisiopatología de la esquizofrenia. Se ha reportado que los pacientes con esquizofrenia padecen una inflamación subclínica, un mal metabolismo de mono-aminas y una activación anormal del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, estos padecimientos son asociados con alteraciones de la microbiota intestinal (Rogers *et al.*, 2016).

La Olanzapina (OLZ) y la Risperidona (RISP) son de los antipsicóticos de segunda generación que más se utilizan, pueden causar diversos efectos adversos como aumento de peso, alteración del metabolismo de la glucosa, etc. (Vancampfort *et al.*, 2016). Estas alteraciones del metabolismo pueden progresar según la duración del tratamiento que se administra comúnmente por la vía oral o en inyecciones de acción prolongada, de hecho, la interacción entre la microbiota intestinal y estos antipsicóticos puede ser bidireccional, ya que las bacterias intestinales utilizan las vías de neurotransmisores a los que se dirigen los medicamentos antipsicóticos (Bahr *et al.*, 2015a; Spertus *et al.*, 2018).

Aunque la asociación no está clara algunos autores se enfocan en seguir investigando los efectos microbianos que presenta la OLZ (Maier *et al.*, 2018). Diversos estudios han vinculado que la reducción de la microbiota intestinal por antibióticos se considera un factor importante en la reducción de los efectos secundarios metabólicos asociados a dicho fármaco. Igualmente se ha sugerido que para el caso de la RISP la microbiota intestinal tiene un papel similar, según varios estudios que vinculan la disfunción metabólica provocada por antipsicóticos con la microbiota intestinal (Davey *et al.*, 2013; Bahr *et al.*, 2015b; Skonieczna *et al.*, 2019).

Cussotto y colaboradores (2021) realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si la alteración de la microbiota intestinal influiría en la biodisponibilidad oral de los antipsicóticos (OLZ) y (RISP), en donde administraron a ratas un coctel de antibióticos (vancomicina, ampicilina e imipenem) o probióticos (con cepas de lactobacilos y bifidobacterias) durante dos semanas. Una vez concluido el pre-tratamiento de cada grupo hubo un periodo de 24 horas donde no se administró nada para evitar alguna interacción antibiótico/fármaco o probiótico/fármaco. Después de las 24 horas se les administró a las ratas una dosis única de OLZ o RISP por vía oral, posteriormente se recolectaron muestras de sangre a diferentes tiempos, así como muestras de tejido para su análisis.

Tras la evaluación encontraron que la biodisponibilidad de la RISP no tenía ningún cambio bajo ninguna de las modificaciones hechas a la microbiota. Sin embargo, después de la dosis administrada de OLZ la biodisponibilidad aumentó 82% en el grupo con el pre-tratamiento de antibióticos, dado este resultado, se puede inferir que la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante en la modulación de la biodisponibilidad de la OLZ.

Como se mencionó anteriormente Davey *et al.* (2013) y Maier *et al.* (2018) demostraron que la reducción de la microbiota intestinal inducida por el uso de antibióticos puede disipar los efectos secundarios que afectan al metabolismo y que son provocados por la OLZ. Sin embargo, un aumento de la biodisponibilidad como el obtenido por Cussotto *et al.*, (2021) expone el riesgo de efectos secundarios que son limitantes de la dosis, por lo que, factores específicos que son particulares de cada paciente (como la edad, la función hepática y otras medicaciones) deben tomarse en cuenta para el diseño del mejor tratamiento.

5.3. Metformina

La Metformina es el fármaco hipoglucemiante por excelencia que se ha utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Zhang *et al.*, 2014), por este hecho toma relevancia estudiar los factores y mecanismos que pueden influir tanto en la farmacodinamia (FD) como en la farmacocinética (FC) de dicho fármaco.

La evidencia existente demuestra que la farmacodinamia de la metformina está influenciada por la microbiota intestinal (Zhou *et al.*, 2001). Por ejemplo, en diferentes estudios se ha investigado el papel de *Akkermansia spp.* en el metabolismo, la abundancia de esta especie se asocia con un estado más saludable del mismo. En personas con diabetes, el número de *Akkermansia spp.* disminuye, sin embargo, con la administración de estas especies (que son más abundantes después del tratamiento de metformina) se puede mejorar el metabolismo (Dao *et al.*, 2016; Plovier *et al.*, 2017). Aunque aún no está clara que tan esencial es la interacción entre la microbiota intestinal y la metformina para la potencia terapéutica del fármaco.

5.3.1. Interacción con la microbiota

La metformina es absorbida a través del tracto intestinal y el responsable de la captación hepática es el transportador de cationes orgánicos 1 (Oct1) (Cho *et al.*, 2011). Algunos estudios han demostrado que la expresión de Oct1 es afectada por la microbiota intestinal; por lo que la disbiosis de la microbiota intestinal puede afectar la distribución de la metformina *in vivo* (Kuno *et al.*, 2016).

En 2019 Wu *et al.* compararon las concentraciones plasmáticas y tisulares de metformina en ratas diabéticas para investigar el papel de la microbiota intestinal en la farmacodinamia y la farmacocinética de la metformina. Estos investigadores desarrollaron la hipótesis de que la FD y la FC de la metformina cambiarían en ratas diabéticas pseudo libres de gérmenes debido a la función o expresión de Oct1 en el hígado, que es el principal órgano diana de la metformina.

Los investigadores trabajaron con 5 grupos de ratas: el grupo control (GC), un grupo con diabetes mellitus (DM), que fueron tratados solo con agua, un grupo tratado con metformina (MET), un grupo pseudo libre de gérmenes (GF) que fue tratado con antibióticos para eliminar la microbiota intestinal y el último grupo pseudo libre de gérmenes, que fue tratado con antibióticos y metformina (GFMET).

Para el estudio los investigadores determinaron los niveles de proteína Oct1 en el hígado, así como la FD y FC de la metformina en cada grupo de ratas diabéticas. Los resultados demuestran que la metformina tuvo un efecto anti-hiperglucémico en los grupos tratados con metformina: el grupo de ratas (MET) mostro una reducción del 60.6% glucosa, mientras que el grupo (GFMET) tuvo una reducción del 31.1%.

También se demostró que el efecto hepatoprotector de la metformina se debilitaba en ausencia de la microbiota intestinal por medio de las observaciones histopatológicas. El conjunto de los resultados obtenidos por estos investigadores demuestra que la eficacia de la metformina se debilita sin la mediación de la microbiota intestinal, por lo que, este estudio evidencia que la microbiota intestinal tiene un papel sumamente importante en el proceso de acción de la metformina.

En otro estudio realizado en 2017 por Wu *et al*, se investigaron las alteraciones que sufre la microbiota por el uso de la metformina, por medio de un ensayo doble ciego, se trató a los participantes con placebo o metformina durante cuatro meses, se encontraron alteraciones en la microbiota intestinal sobre todo en la abundancia de *Escherichia spp.* y una disminución de *Intestinibacter spp.* Posteriormente se llevó a cabo una transferencia fecal a ratones con la microbiota alterada con la metformina, que dio lugar a una mayor tolerancia a la glucosa, lo que sugiere que la microbiota adaptada a la metformina puede contribuir a los efectos beneficiosos de la metformina en la homeostasis de la glucosa. De acuerdo con los autores la metformina interactúa con diversos componentes de la microbiota intestinal posiblemente a través de la regulación de la homeostasis de los metales.

5.4. Nanopartículas

La innovación en nanotecnología ha expandido las posibilidades existentes en diversos ámbitos, desde diversos sectores de la industria a la medicina. Los materiales nanoestructurados se han utilizado para el transporte y la liberación controlada de moléculas terapéuticas en sitios que se asocian a una enfermedad específica (Murthy, 2007).

El contacto con las nanopartículas (NP) puede producirse de diferentes maneras como la penetración cutánea, la ingestión, inoculación y la inhalación por lo que pueden alcanzar con facilidad partes internas del cuerpo humano (Bergin y Witzmann, 2013), Por lo que el contacto de las nanopartículas con el TGI del cuerpo humano es muy común, de esta manera se considera que puede llegar a inducir cambios en células, tejidos y órganos (Ensign *et al.*, 2012).

Una aplicación de la nanotecnología es la terapia de enfermedades infecciosas, diferentes nanosistemas han demostrado tener efectos antimicrobianos eficientes, siendo activos con microbios susceptibles y, además, contra patógenos resistentes (Holban *et al.*, 2014). Esta observación ha provocado el desarrollo de la investigación que tiene como objetivo averiguar la interacción de las NP con la microbiota residente. En los últimos años se han hecho avances que permiten tener una mejor comprensión de las poblaciones que habitan en varios nichos del cuerpo humano, es importante el estudio de estas poblaciones ya que pueden usarse para resolver problemáticas que surgen como es la creciente resistencia a los antibióticos por bacterias patógenas (Nagao-Kitamoto *et al.*, 2016).

5.4.1. Mecanismos y comportamiento en el TGI

Ya que el TGI presenta una vía de entrada directa o indirecta para muchos nanomateriales sus mecanismos de acción, ventajas y desventajas deben ser estudiadas. Como menciona también Nagao-Kitamoto y colaboradores (2016) se cree que el impacto de las NP en la microbiota intestinal del huésped en el TGI tiene un papel importante para el resultado de cualquier terapia (Fröhlich y Fröhlich, 2016).

Previas investigaciones han demostrado que las NP presentan un daño a ciertos componentes de la microbiota, pero al mismo tiempo los microorganismos que componen la microbiota intestinal podrían influir en la toxicidad de las NP y en su interacción con las células del huésped (Fröhlich y Fröhlich, 2016).

Varios productos de uso diario contienen NP como ingredientes activos, por lo que su interacción con la microbiota es inevitable. Cuando se administran NP por la vía oral, los mecanismos de acción e impacto de las NP en los componentes del TGI pueden variar debido a diversos factores como son las especies microbianas residentes, la dieta, el momento de dosificación, y por supuesto la microbiota endógena (Abbott y Maynard, 2010; Bergin y Witzmann, 2013).

Aunque las interacciones entre las nanopartículas que llegan al TGI y la microbiota intestinal no están claras, diferentes estudios han demostrado que las NP tienen un impacto distinto en diferentes microorganismos residentes, por lo que algunos investigadores piensan que las NP en el TGI pueden afectar en la homeostasis del cuerpo alterando la composición y/o las propiedades de la microbiota (Fröhlich y Roblegg, 2012; Fröhlich y Roblegg, 2014). Por otro lado, también se ha formulado la hipótesis de que los componentes de la microbiota intestinal pueden influir en el destino y los efectos de las NP en el TGI, por lo que también existe influencia en el resultado de la terapia (Fröhlich y Fröhlich, 2016).

La administración de antimicrobianos puede provocar efectos secundarios y posee la gran desventaja de que puede destruir tanto a microbiota patógena como la que no lo es. En este sentido la nanotecnología ofrece perspectivas ilimitadas para la terapia oral que permiten que el fármaco llegue a su destino, tenga una liberación controlada, la estabilización de un fármaco microbiano, mejorar su absorción y biodisponibilidad, así como influir en la gastrorretención (Chen *et al.*, 2010).

Es importante realizar investigaciones que ayuden a explicar los mecanismos con los que las NP pueden influir en la microbiota intestinal, así como el impacto que pueda tener dicha interacción tanto en las terapias como en el cuerpo humano. Una vez que estas interacciones sean ampliamente comprendidas darán paso al uso de nuevas rutas para las NP y el tratamiento de diversos padecimientos gastrointestinales.

En esta revisión se mencionaron algunos ejemplos sobre la interacción entre la microbiota intestinal y los sistemas de liberación modificada. En el caso de algunos sistemas de liberación modificada la microbiota intestinal resulta un vehículo o una herramienta que puede ser utilizada para obtener cierto beneficio en relación con la biodisponibilidad, farmacodinamia o farmacocinética de algún fármaco de interés. Mientras que, en otros casos la microbiota intestinal puede llegar a representar un obstáculo para dichos sistemas y de esta manera afectar el efecto terapéutico del fármaco.

6. Conclusión

La microbiota intestinal y su interacción con los Sistemas de Liberación Modificada representa un extenso campo que necesita ser más investigado, para que además de entender la naturaleza de esta relación se pueda utilizar esta nueva información para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación modificada que representen una opción más eficaz para el tratamiento de diferentes enfermedades.

7. Referencias

1. Abbott, L. y Maynard, A. (2010). Exposure assessment approaches for engineered nanomaterials. *Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis*, 30(11), 1634–1644.
2. Afkhami, A., Mashreghi, M., Iranshahi, M., y Matin, M. (2020). Use of a genetically engineered *E. coli* overexpressing β -glucuronidase accompanied by glycyrrhizic acid, a natural and anti-inflammatory agent, for directed treatment of colon carcinoma in a mouse model. *International journal of pharmaceutics*, 579, 119159.
3. Ansari, M., Sadarani, B., y Majumdar, A. (2019). Colon targeted beads loaded with pterostilbene: Formulation, optimization, characterization and *in vivo* evaluation. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(1), 71–81.
4. Álvarez, J., Fernández, J., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodriguez, J., Saenz, M., y Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44 519-535.
5. Bahr, S., Tyler, B., Wooldridge, N., Butcher, B., Burns, T., Teesch, L., Oltman, C. , Azcarate-Peril, M., Kirby, J., y Calarge, C. (2015a). Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Translational psychiatry*, 5(10), e652
6. Bahr, S., Weidemann, B., Castro, A., de Leon, O., Burnett, C., Pearson, N., Murry, D., Grobe, J., y Kirby, J. (2015b). Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine*, 2(11), 1725–1734.
7. Bakshi, H., Quinn, G., Aljabali, A., Hakkim, F., Farzand, R., Nasef, M., Abuglela, N., Ansari, P., Mishra, V., Serrano-Aroca, Á., y Tambuwala, M. (2021). Exploiting the Metabolism of the Gut Microbiome as a Vehicle for Targeted Drug Delivery to the Colon. *Pharmaceutics*, 14(12), 1211.
8. Benet, L., Broccatelli, F., y Oprea, T. (2011). BDDCS applied to over 900 drugs. *The AAPS journal*, 13(4), 519–547.

9. Bergin, I., y Witzmann, F. (2013). Nanoparticle toxicity by the gastrointestinal route: evidence and knowledge gaps. *International journal of biomedical nanoscience and nanotechnology*, 3(1-2) 163-210.
10. Chen, R., Ho, H., Yu, C. Y., y Sheu, M. (2010). Development of swelling/floating gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose for Losartan and its clinical relevance in healthy volunteers with CYP2C9 polymorphism. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 39(1-3), 82–89.
11. Cho, S., Yoon, J., Lee, M., Lee, D., Lim, L., Park, K., Park, M., y Chung, J. (2011). Rifampin enhances the glucose-lowering effect of metformin and increases OCT1 mRNA levels in healthy participants. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 89(3), 416–421.
12. Colotti, G., y Rinaldi, T. (2020). The central role of gut microbiota in drug metabolism and personalized medicine. *Future Medicinal Chemistry* 2(13), 1197–1200.
13. Cussotto, S., Walsh, J., Golubeva, A., Zhdanov, A., Strain, C., Fouhy, F., Stanton, C., Dinan, T., Hyland, N., Clarke, G., Cryan, J., y Griffin, B. (2021). The gut microbiome influences the bioavailability of olanzapine in rats. *EBioMedicine*, 66, 103307.
14. Dao, M., Everard, A., Aron-Wisnewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E., Kayser, B. D., Levenez, F., Chilloux, J., Hoyles, L., Dumas, M., Rizkalla, S., Doré, J., Cani, P., y Clément, K. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426–436.
15. Davey, K., Cotter, P., O'Sullivan, O., Crispie, F., Dinan, T., Cryan, J., y O'Mahony, S. (2013). Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Translational psychiatry*, 3(10), e309.
16. Doestzada, M., Vila, A., Zhernakova, A., Koonen, D., Weersma, R., Touw, D., Kuipers, F., Wijmenga, C., y Fu, J. (2018). Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine?. *Protein & cell*, 9(5), 432–445.

17. Ensign, L., Cone, R., y Hanes, J. (2012). Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers. *Advanced drug delivery reviews*, 64(6), 557–570.
18. Fassihi, R. (2017). Modified realice dosage forms. En Augsburg, L., y Hoag, S. (Eds.). *Pharmaceutical dosage forms*. pp 317-320. CRC Press.
19. Fröhlich, E., y Fröhlich, E. (2016). Cytotoxicity of Nanoparticles Contained in Food on Intestinal Cells and the Gut Microbiota. *International journal of molecular sciences*, 17(4), 509.
20. Fröhlich, E., y Roblegg, E. (2012). Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology*, 291(1-3), 10–17.
21. Fröhlich, E., y Roblegg, E. (2014). Mucus as barrier for drug delivery by nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 14(1), 126–136.
22. Holban, M., Grumezescu, M., Gestal, C., Mogoanta, L., y Mogosanu, D. (2014). Novel Drug Delivery Magnetite Nano-systems Used in Antimicrobial Therapy, *Current Organic Chemistry*, 18(2), 185-191.
23. Hou, L., Shi, Y., Jiang, G., Liu, W., Han, H., Feng, Q., Ren, J., Yuan, Y., Wang, Y., Shi, J., y Zhang, Z. (2016). Smart nanocomposite hydrogels based on azo crosslinked graphene oxide for oral colon-specific drug delivery. *Nanotechnology*, 27(31), 315105.
24. Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M., Mancini, C., Cicerone, C., Corazziari, E., Pantanella, F., y Schippa, S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *The new microbiologica*, 39(1), 1–12.
25. Iizumi, T., Battaglia, T., Ruiz, V., y Perez, G. (2017). Gut Microbiome and Antibiotics. *Archives of medical research*, 48(8), 727–734.
26. INSABI. (2022). Día mundial contra el cáncer de colon. Instituto de Salud para el Bienestar. Obtenido de: <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-contra-el-cancer-de-colon-31-de-marzo?idiom=es>
27. Kashyap, P., Marcobal, A., Ursell, L., Larauche, M., Duboc, H., Earle, K., Sonnenburg, E., Ferreyra, J., Higginbottom, S., Million, M., Tache, Y., Pasricha, P., Knight, R., Farrugia, G., y Sonnenburg, J. (2013). Complex interactions among diet,

- gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology*, 144(5), 967–977.
28. Kho, Z. y Lal, S. (2018). The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Frontiers in microbiology*, 9, 1-3.
29. Kim D. (2015). Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 43(10), 1581–1589.
30. Kostic, A., Gevers, D., Pedamallu, C., Michaud, M., Duke, F., Earl, A., Ojesina, A., Jung, J., Bass, A., Taberero, J., Baselga, J., Liu, C., Shivdasani, R., Ogino, S., Birren, B., Huttenhower, C., Garrett, W., y Meyerson, M. (2012). Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome research*, 22(2), 292–298.
31. Kumar, B., Kulanthaivel, S., Mondal, A., Mishra, S., Banerjee, B., Bhaumik, A., Banerjee, I., y Giri, S. (2017). Mesoporous silica nanoparticle based enzyme responsive system for colon specific drug delivery through guar gum capping. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 150, 352–361.
32. Kuno, T., Hirayama-Kurogi, M., Ito, S., y Ohtsuki, S. (2016). Effect of Intestinal Flora on Protein Expression of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in the Liver and Kidney of Germ-Free and Antibiotics-Treated Mice. *Molecular pharmaceutics*, 13(8), 2691–2701.
33. Larsen, N., Vogensen, F., Van den Berg, F., Nielsen, D., Andreasen, A., Pedersen, B., Al-Soud, W., Sørensen, S., Hansen, L., y Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), 1-8.
34. Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E., Brochado, A., Fernandez, K., Dose, H., Mori, H., Patil, K., Bork, P., y Typas, A. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555(7698), 623–628.
35. Mamidala, R., Ramana, V., Lingam, M., Gannu, R., y Yamsani, M. (2009). Factors Influencing the Design and Performance of Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology (IJPSN)*, 2(3), 583-594.

36. McCoubrey, L., Gaisford, S., Orlu, M., y Basit, A. (2022). Predicting drug-microbiome interactions with machine learning. *Biotechnology advances*, 54, 1-6.
37. Murthy S. (2007). Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *International journal of nanomedicine*, 2(2), 129–141.
38. Nagao-Kitamoto, H., Kitamoto, S., Kuffa, P., y Kamada, N. (2016). Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intestinal research*, 14(2), 127–138.
39. Ong, J., Pollard, T., Goyanes, A., Gaisford, S., Elbadawi, M., y Basit, A. (2021). Optical biosensors - Illuminating the path to personalized drug dosing. *Biosensors and Bioelectronics*, 188, 1-12.
40. Paul, S., Ramalingam, S., Subramaniam, D., Baranda, J., Anant, S., y Dhar, A. (2014). Histone Demethylases in Colon Cancer. *Current colorectal cancer reports*, 10(4), 417–424.
41. Peña, V. (2016). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Aplicaciones biomédicas. [Tesis de Licenciatura, Universidad Complutense de Madrid].
42. Pérez-Cobas, A., Artacho, A., Knecht, H., Ferrús, M., Friedrichs, A., Ott, S., Moya, A., Latorre, A., y Gosalbes, M. (2013). Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota. *PloS ONE*, 8(11) 1-11.
43. Pineda, M., y Núñez M. (2011). Uso de bacterias y sus productos en la terapia del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 10(6), 366-372.
44. Plovier, H., Everard, A., Druart, C. *et al.* (2017). A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*, 23 107–113
45. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., *et al.* (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60.
46. Reinus, J., y Simon, D. (2014). *Gastrointestinal anatomy and physiology: The essentials*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118833001>.
47. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., y Mele, M. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 1-19.

48. Rogers, G., Keating, D., Young, R., Wong, M., Licinio, J., y Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular psychiatry*, 21(6), 738–748.
49. Roldo, M., Barbu, E., Brown, J., Laight, D., Smart, J., y Tsibouklis, J. (2007). Azo compounds in colon-specific drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 4(5), 547–560.
50. Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., y Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1–24.
51. Sabra, R., Billa, N., y Roberts, C. (2019). Cetuximab-conjugated chitosan-pectinate (modified) composite nanoparticles for targeting colon cancer. *International journal of pharmaceutics*, 572, 118775.
52. Sartor, R. (2010). Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology*, 136(6), 1816-1819.
53. Sinha, P., Udhumsha, U., Rathnam, G., Ganesh, M., y Jang, H. (2018). Capecitabine encapsulated chitosan succinate-sodium alginate macromolecular complex beads for colon cancer targeted delivery: in vitro evaluation. *International journal of biological macromolecules*, 117, 840–850.
54. Sinha, V., y Kumria, R. (2001). Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 224(1-2), 19–38.
55. Shen, M., Liu, T., Yu, T., Kv, R., Chiang, W., Tsai, Y., Chen, H., Lin, S., y Chiu, H. (2019). Hierarchically targetable polysaccharide-coated solid lipid nanoparticles as an oral chemo/thermotherapy delivery system for local treatment of colon cancer. *Biomaterials*, 197, 86–100.
56. Sheweita S. (2000). Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions. *Current drug metabolism*, 1(2), 107–132.
57. Shreiner, A., Kao, J., y Young, V. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 31(1), 69-75.
58. Skonieczna, K., Łoniewski, I., Misera, A., Stachowska, E., Maciejewska, D., Marlicz, W., y Galling, B. (2019). Second-generation antipsychotics and metabolism

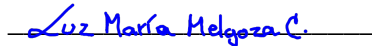
- alterations: a systematic review of the role of the gut microbiome. *Psychopharmacology*, 236(5), 1491–1512.
59. Sousa, T., Paterson, R., Moore, V., Carlsson, A., Abrahamsson, B., y Basit, A. (2008). The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International journal of pharmaceutics*, 363(2), 1–25.
 60. Spertus, J., Horvitz-Lennon, M., Abing, H., y Normand, S. L. (2018). Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *NPJ schizophrenia*, 4(1), 12.
 61. Steliou, K., Boosalis, M., Perrine, S., Sangerman, J., y Faller, D. (2012). Butyrate histone deacetylase inhibitors. *BioResearch open access*, 1(4), 192–198.
 62. Testa B. (2009). Prodrugs: bridging pharmacodynamic/pharmacokinetic gaps. *Current opinion in chemical biology*, 13(3), 338–344.
 63. Thursby, E., y Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836.
 64. Tsunoda, S., Gonzales, C., Jarmusch, A., Moper, J., y Ma, J. (2021). Contribution of the Gut Microbiome to Drug Disposition, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. *Clinical Pharmacokinetics* 60, 971–984.
 65. Vagnerová, K., Ergang, P., Soták, M., Balounová, K., Kvapilová, P., Vodička, M., y Pácha, J. (2019). Diurnal expression of ABC and SLC transporters in jejunum is modulated by adrenalectomy. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology*, 226, 108607.
 66. Vancampfort, D., Correll, C., Galling, B., Probst, M., De Hert, M., Ward, P., Rosenbaum, S., Gaughran, F., Lally, J., y Stubbs, B. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(2), 166–174.
 67. Venkataraman, D., Chester, A., y Kleiner, L. (2000). An overview of Controlled-release systems, *Handbook of Pharmaceutical Controlled release technology*, Marcel dekker Inc, 1-30.
 68. Wang, T., Cai, G., Qiu, Y., Fei, N., Zhang, M., Pang, X., Jia, W., Cai, S., y Zhao, L. (2012). Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *The ISME journal*, 6(2), 320–329.

69. WHO. (2021). Diabetes. Organización Mundial de la Salud. Obtenido de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
70. WHO. (2019). Schizophrenia. Organización Mundial de la Salud. Obtenido de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
71. Wu, B., Chen, M., Gao, Y., Hu, J., Liu, M., Zhang, W., y Huang, W. (2019). *In vivo* pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of metformin mediated by the gut microbiota in rats. *Life sciences*, 226, 185–192.
72. Wu, C., y Benet, L. (2005). Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmaceutical research*, 22(1), 11–23.
73. Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M., Caesar, R., Mannerås-Holm, L., Ståhlman, M., Olsson, L., Serino, M., Planas-Fèlix, M., Xifra, G., Mercader, J., Torrents, D., Burcelin, R., Ricart, W., Perkins, R., Fernández-Real, J., y Bäckhed, F. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature medicine*, 23(7), 850–858.
74. Yang, C., Zhang, Y., Cai, P., Yuan, S., Ma, Q., Song, Y., Wei, H., Wu, Z., Wu, Z., y Qi, X. (2020). Highly specific colon-targeted transformable capsules containing indomethacin immediate-release pellets for colon cancers therapy. *Journal of drug targeting*, 28(1), 102–110.
75. Zhang, T., Yang, Y., Liang, Y., Jiao, X., y Zhao, C. (2018). Beneficial Effect of Intestinal Fermentation of Natural Polysaccharides. *Nutrients*, 10(8), 1055.
76. Zhang, X., Han, Y., Huang, W., Jin, M., y Gao, Z. (2021). The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 11(7), 1789–1812.
77. Zhang, Y., Hu, C., Hong, J., Zeng, J., Lai, S., Lv, A., Su, Q., Dong, Y., Zhou, Z., Tang, W., Zhao, J.,... Xu, G. (2014). Lipid profiling reveals different therapeutic effects of metformin and glipizide in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes care*, 37(10), 2804–2812.
78. Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M., Goodyear, L., y Moller, D. (2001).


Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of clinical investigation*, 108(8), 1167–1174.

79. Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., y Goodman, A. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, 570(7762), 462–467.

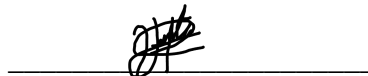
Vo. Bo



Dra. Luz María Melgoza Contreras
No. Económico 19683



Dra. Verónica Rodríguez Guerrero
No. Económico 38758



Luz Andrea Huerta Barrientos