

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
PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

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

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Título:

“Efecto de la Microbiota Intestinal sobre la Biodisponibilidad de los Fármacos”

Alumna: Patricia Marín González

Matrícula: 2142034493

Asesoras: Dra. *Luz María Melgoza C.*
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:

18 de Marzo del 2022 - 18 de Septiembre del 2022

ÍNDICE

1.-	INTRODUCCIÓN	1
2.-	OBJETIVOS	3
2.1	. Objetivo General	3
2.2	. Objetivos específicos	3
3.-	MATERIALES Y MÉTODOS.....	3
4.-	MARCO TEÓRICO	4
4.1	Microbiota intestinal	4
4.1.1	Funciones y beneficios de la microbiota intestinal	4
4.1.2	Factores que afectan la microbiota intestinal.....	5
4.1.2.1	Nacimiento	5
4.1.2.2	Leche materna.....	6
4.1.2.3	Dieta	6
4.1.2.4	Edad.....	7
4.1.2.5	Ejercicio	8
4.1.2.6	Antibióticos.....	8
4.1.2.7	Síndrome de intestino irritable (SII)	8
4.1.2.8	Enfermedades oncológicas.....	9
4.1.2.9	Depresión	10
4.1.2.10	Fumar.....	10
4.2	Enzimas microbianas intestinales.....	11
4.3	Los fármacos orales y sus efectos en la microbiota intestinal	14
4.3.1	Acción de la microbiota sobre la biodisponibilidad de los medicamentos	15
4.3.1.1	Digoxina	16
4.3.1.2	Zonisamida	17
4.3.1.3	Lovastatina	17
4.3.1.4	L-dopa	18
4.3.1.5	Sulfasalazina	19
4.3.1.6	Óxido de loperamida	20
4.3.1.7	Metronidazol	21
4.3.1.8	Omeprazol	21
4.3.1.9	Risperidona.....	22
4.3.1.10	Paracetamol.....	23
4.3.1.11	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)	25

4.3.1.12	Nabumetona.....	27
4.3.1.13	Estatinas	28
4.3.1.14	Benzodiacepinas.....	29
4.3.1.15	Amlodipino	30
4.3.1.16	Metformina	31
4.3.1.17	Sorivudina.....	31
4.3.1.18	Lactulosa.....	32
4.3.1.19	Antidepresivos (ISRS).....	33
4.3.1.20	Cloranfenicol.....	34
4.3.1.21	Deleobuvir	34
4.3.1.22	Tacrolimus	35
4.3.1.23	Otros.....	36
5.-	Discusión	38
6.-	Conclusión	40
7.-	BIBLIOGRAFÍA.....	41

1.- INTRODUCCIÓN

La vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos por ser la más sencilla y cómoda para un paciente, los fármacos administrados por esta vía se absorben a través de la membrana epitelial hacia la sangre. En el metabolismo y absorción de los fármacos influyen muchos factores, entre ellos la solubilidad, estabilidad y permeabilidad del fármaco, así como de su metabolismo por enzimas secretadas por el organismo y la microbiota intestinal (Kim, 2015).

La microbiota humana se compone de 10^{13} - 10^{14} microorganismos cuyo genoma global, llamado microbioma, contiene al menos 100 veces más genes que el genoma humano completo. Se estima que el 70% de los microorganismos presentes en el ser humano se encuentran en el colon. Entre estos microorganismos no sólo se encuentran bacterias, sino también *archaeas*, virus, hongos y levaduras, pero las bacterias intestinales son las más abundantes y a las que en muchos casos nos referimos exclusivamente cuando hablamos de microbiota intestinal, (Plou, 2017). En el caso de los seres humanos, la microbiota intestinal comprende más de 400 especies bacterianas en todo el tracto gastrointestinal (GI) (Noh *et al.*, 2017).

Cada persona presenta lo que podríamos llamar “una huella bacteriana específica”, afectada por diversos factores como el genoma del huésped, el tratamiento farmacológico, la dieta y el medio ambiente que rodea al ser humano. Se han realizado múltiples investigaciones para tratar de establecer la forma en que la microbiota intestinal afecta al metabolismo de los fármacos, conociéndose varios mecanismos como la producción de metabolitos microbianos que interfieren con el metabolismo de los fármacos; la producción de enzimas microbianas que transforman moléculas de fármacos y la modificación de genes que codifican para enzimas hepáticas o intestinales (Merino *et al.*, 2021).

Los microorganismos intestinales son cada vez más reconocidos como modificadores clave de la biotransformación química a través de mecanismos directos e indirectos, ya que éstos poseen diversas enzimas metabolizadoras que son capaces de modificar xenobióticos y compuestos dietéticos. La variabilidad del microbioma intestinal de cada individuo puede explicar parcialmente las diferencias observadas en la eficacia de los fármacos y la frecuencia de los efectos adversos en ciertos pacientes que usan medicamentos administrados por vía oral o rectal.

Dado que las reacciones metabólicas de la microbiota intestinal son raramente consideradas en los estudios de farmacocinética de los fármacos, es conveniente evidenciar los casos en los que la microbiota modifica directamente los productos farmacéuticos.

Por último, hay que considerar que algunos fármacos emergentes presentan como problema principal, baja solubilidad y/o baja permeabilidad, lo que se traduce en tiempos de permanencia en el intestino más largos y como consecuencia, mayores posibilidades de interacciones con la microbiota (Wilson & Nicholson, 2009; Kang *et al.*, 2013).

En este trabajo, se pretende hacer una investigación bibliográfica de como la microbiota intestinal influye en la biodisponibilidad de los fármacos y la relación que tiene con la salud y la enfermedad del individuo y no menos importante abordando las mejores alternativas para conducir al aumento de eficacia y seguridad de ciertos tratamientos farmacológicos.

2.- OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Realizar una investigación bibliográfica de como la microbiota intestinal influye en la biodisponibilidad de los fármacos.

2.2. Objetivos específicos

- Resaltar la evidencia publicada que vincula la composición y la función de la microbiota intestinal en la biodisponibilidad de fármacos por vía oral.
- Destacar en qué casos la microbiota intestinal modifica directamente la biodisponibilidad de los fármacos por vía oral.

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

En la realización de este trabajo, se utilizarán referencias bibliográficas de base de datos como artículos científicos, tesis, estudios científicos y manuales, entre otros, utilizando palabras clave como: “influence”, “drugs”, “gut microbiota”, “bioavailability”. En algunos casos haciendo la búsqueda específica de un fármaco en concreto. Para la búsqueda del material bibliográfico se seleccionará limitando como periodo de publicación los últimos 10 años, y sólo que se requiera ampliar la información se tomaron rangos de fechas de publicación más amplios.

4.- MARCO TEÓRICO

4.1 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es la colección de bacterias, arqueas y eucariotas que residen en el tracto gastrointestinal (GI). Actualmente se ha estimado que el número total de microorganismos que colonizan en el tracto GI es más de 100 billones, identificando 2172 especies que se han clasificado en 12 filos distintos. La mayoría de las especies pertenecen a cinco filos: *Firmicutes*, *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria*. El íleon y el colon son los sitios donde existe la microbiota intestinal más abundante, en este último las familias predominantes son; *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* (Zhang *et al.*, 2020).

Hay varios factores que pueden cambiar la composición y función de la microbiota intestinal y, por lo tanto, provocar una respuesta adversa al hospedero, a estos cambios se le ha denominado disbiosis (Icaza, 2013). La disbiosis se ha asociado a factores como; la genética del huésped, la dieta, la edad, modo de nacimiento, entre otros. También algunas enfermedades crónicas de la sociedad (atopias, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias, cáncer y algunos trastornos de la conducta) y el uso de antibióticos (Álvarez *et al.*, 2021; Gomaa, 2020).

4.1.1 Funciones y beneficios de la microbiota intestinal

Los microorganismos intestinales en el ser humano son un sistema complejo que comprenden una gran variedad de especies (la mayoría de las cuales siguen estando mal caracterizadas ya que actualmente no se pueden cultivar). En estos microorganismos coexiste un equilibrio dinámico y tiene muchas funciones simbióticas en los mamíferos, incluida la defensa contra los patógenos, además de que el correcto desarrollo de las microvellosidades intestinales parece depender de la presencia de microorganismos en el intestino (Merino *et al.*, 2021).

Su función principal es fermentar carbohidratos y proteínas que no se digieren en el intestino superior en energía absorbible, otras funciones incluyen producir vitaminas (B y K), mediar en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y metabolizar productos y fármacos administrados por vía oral (Zhang *et al.*, 2020).

Además, se ha reportado que la microbiota intestinal tiene la capacidad de sintetizar algunos neuroquímicos que pueden afectar el sistema nervioso central y entérico periférico, por ejemplo, el ácido gamma aminobutírico (GABA) un importante neurotransmisor inhibitor por excelencia en el Sistema Nervioso Central (Gomaa, 2020). Los autores Avoli & Krnjević (2016) informaron sobre la importancia de este neurotransmisor y como muchos trastornos neuropsiquiátricos se han relacionado con la disfunción de GABA.

En 2004 se descubrió que la microbiota intestinal también es un fuerte regulador de la recolección de energía; en consecuencia, estos microorganismos han mostrado fuertes correlaciones con procesos como lipometabolismo, glicometabolismo, infección intestinal, función cerebral, inmunidad y oncogénesis (Plou, 2019).

4.1.2 Factores que afectan la microbiota intestinal

La colonización y adquisición de la microbiota intestinal propiamente dicha comienza en el nacimiento, aunque la composición exacta puede depender del modo de parto (de manera convencional o cesárea), alimentación, edad, dieta, exposición a antibióticos, etc. (Álvarez *et al.*, 2021). A continuación, se mencionan algunos factores que pueden intervenir en su adecuado desarrollo y funcionamiento.

4.1.2.1 Nacimiento

El nacimiento determina una tendencia en las primeras exposiciones a los microorganismos en los recién nacidos, por ejemplo, los bebés nacidos por vía vaginal, se caracteriza por la rotura de membranas lo que favorece la colonización de *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Atopobium*. Por el contrario, los bebés nacidos por cesárea no reciben contribuciones de la microbiota vaginal y se exponen, en cambio, a la microbiota de la piel, lo que se refleja en una microbiota intestinal más semejante a la de la piel materna, con una tasa de aislamiento de *Bifidobacterium*, una prevalencia mucho más baja de *Bacteroides* y predominio de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* (Olivares *et al.*, 2008). Con el tiempo la microbiota intestinal se va modificando dinámicamente por una serie de interacciones entre el huésped y su entorno que involucran la dieta, el uso de antibióticos, las enfermedades y el estilo de vida.

4.1.2.2 Leche materna

Se ha informado que la leche materna al no ser estéril proporciona un fuente importante de bacterias ácido-lácticas con capacidad probiótica, que serán comensales del intestino del recién nacido, convirtiéndose así en uno de los factores determinantes de la composición de la microbiota intestinal (Olivares *et al.*, 2008).

En el caso de lactantes amamantados presentan una microbiota intestinal más saludable y se ha observado un crecimiento excesivo de *Actinobacteria* y una inhibición de *Firmicutes* y *Proteobacteria*. La leche materna incluye oligosacáridos que pueden ser metabolizados de manera eficaz por algunas especies bacterianas, dando como resultado ácidos grasos de cadena corta. Por el contrario, se ha informado que los lactantes alimentados con fórmula presentan un aumento de *Streptococcus*, *Bacteroides* y Enterobacterias (Gomaa, 2020).

4.1.2.3 Dieta

La dieta juega un papel importante en la modulación de la microbiota intestinal, ya sea aumentando o disminuyendo algunas especies producidos en el ambiente intestinal. Ley *et al.* (2008) informaron mediante la comparación de muestras de microbiota intestinal fecal de distintas especies de mamíferos, que la microbiota de los herbívoros se diferencia claramente de la de los omnívoros y carnívoros. Así, por ejemplo, se observó que la microbiota fecal humana era similar a la de especies de primates omnívoros y, por lo tanto, la variedad de la dieta omnívora y el estilo de vida libre de nuestra especie son un factor determinante de la composición microbiana intestinal.

Otro dato que cobra importancia es cuando existen diferencias entre la dieta de distintas poblaciones humanas. Estudios realizados por Schnorr *et al.* (2014) reportaron que la comunidad Hadza de Tanzania presenta una dieta rica en fibra (frutas, raíces y tubérculos) y muy baja en grasas, por lo tanto, presentaba una microbiota mucho más diversa y rica, en la que predomina el género *Prevotella*, bacterias adaptadas a recuperar la energía de nutrientes de alimentos ricos en fibra vegetal. Además, se ha demostrado que una dieta rica en fibra mejora el control de la glucosa y promueve un perfil metabólico más saludable en pacientes con diabetes tipo 2 (Álvarez *et al.* 2018). En cambio, las sociedades industrializadas tienen un predominio de *Bacteroides* por el consumo de alimentos proteicos y grasosos que presentan un elevado contenido energético.

Por lo tanto, el incremento de la ingesta alimentaria con proteínas y grasa animal junto con la ausencia del consumo de fibra dietética aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes de las sales biliares (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de especies que metabolizan los carbohidratos complejos de los vegetales (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*).

En conclusión, la mayor proporción de *Prevotella spp.* en la microbiota intestinal del humano adulto es un marcador de regímenes dietéticos propios de áreas rurales y cultura agraria, mientras que una mayor proporción de *Bacteroides* se asocia con residencia en regiones industrializadas y hábitos dietéticos propios de la vida urbana (Wu *et al.*, 2011).

4.1.2.4 Edad

Dependiendo de la edad del huésped se ve afectada significativamente la composición de la microbiota intestinal, como se mencionó anteriormente la colonización microbiana varía desde el modo de nacimiento, tipo de lactancia y tipo de alimentación, aunque el periodo más importante de establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal es en el primer año. La diversidad taxonómica es relativamente baja al nacer, pero aumenta con el tiempo (Icaza, 2013).

En la niñez (2-5 años), la composición de la microbiota intestinal se vuelve más estable con múltiples miembros de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, incluidos aquellos con capacidad para producir butirato. En el caso de la microbiota intestinal preadolescente (7-12 años) está enriquecida en funciones potencialmente involucradas en la síntesis de folato y vitamina B12. En la microbiota adolescente (11-18 años) la abundancia de los géneros *Clostridium* y *Bifidobacteria* son significativamente mayores en relación con los adultos. La microbiota intestinal adulta sana está dominada por *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, pero también incluye proporciones más pequeñas de *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* y *Proteobacterias* (Gomaa, 2020).

En el envejecimiento y la inmunosenescencia, el cambio de la rutina alimentaria afecta la microbiota intestinal, apreciándose una disminución de *Bacteroidetes* y un aumento de *Firmicutes*, así como una disminución significativa de *Bifidobacterium* en las personas mayores de 60 años (Mariat *et al.*, 2009).

4.1.2.5 Ejercicio

En un estudio realizado por Clarke *et al.* (2014) demostraron el impacto beneficioso en la diversidad de la microbiota intestinal de atletas profesionales, ya que se observó que éstos presentaron 22 filos distintos, que a su vez se correlacionaron positivamente con el consumo de proteínas y la creatina quinasa. Por otro lado, Hughes (2020) informó que los taxones bacterianos en respuesta al ejercicio fueron *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia*, mientras que otros géneros como *Proteobacteria*, *Turicibacter* y *Rikenellaceae* se vieron disminuidas.

En términos generales, los mecanismos por los cuales el ejercicio mejora la comunidad de microorganismos involucran varios factores.

Las personas atléticas siguen estilos de vida más saludables promoviendo así una microbiota más rica, además las adaptaciones al entrenamiento, como la disminución del flujo sanguíneo, la hipoxia tisular etc., pueden provocar cambios en el tracto gastrointestinal (Gomaa, 2020).

4.1.2.6 Antibióticos

Los efectos específicos de la administración de antibióticos en la microbiota intestinal dependen del tipo de antibiótico y la duración del tratamiento. Por ejemplo, estudios recientes de Isaac *et al.* (2017) reportaron que tras la administración de vancomicina oral utilizada para el tratamiento de infecciones graves producida por *Clostridium difficile*, causa una reducción de *Bacteroidetes* y *Faecalibacterium*, pero aumentaba las especies de *Proteobacteria*. También se ha reportado que el tratamiento con clindamicina por vía oral durante 7 días provoca cambios en la microbiota intestinal sin la recuperación de *Bacteriodes* por al menos dos años (Jernberg *et al.*, 2007). Por lo tanto, el uso de antibióticos es un arma de dos filos; por una parte, destruyen tanto los microorganismos patógenos como los benéficos, lo que produce una alteración de la microbiota intestinal, por lo que el uso racional de los antibióticos resulta imprescindible.

4.1.2.7 Síndrome de intestino irritable (SII)

El SII es una enfermedad con síntomas asociados con dolor abdominal, flatulencia y hábitos intestinales alterados. Existen evidencias que respaldan la participación de la microbiota intestinal en la fisiopatología del SII, en donde se han observado alteraciones cualitativas y cuantitativas (Gomaa, 2020).

Un estudio realizado por Rajilić-Stojanović *et al.* (2011), en donde la composición de la microbiota intestinal se evaluó mediante muestras fecales humanas y demostraron las diferencias importantes de la microbiota de los pacientes con SII en comparación con los controles, la relación fue dos veces mayor de *Firmicutes/Bacteroidetes*. Por otro lado, también se ha informado, que los pacientes con SII tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterias spp.* (Icaza, 2013). Otro estudio ha demostrado que las infecciones intestinales pueden causar SII y por lo tanto los probióticos se pueden usar como tratamiento eficaz para el SII (Cui *et al.*, 2021).

4.1.2.8 Enfermedades oncológicas

Varios cánceres del sistema digestivo son causados por la disbiosis de la microbiota intestinal. Se sabe que ciertos tipos de microorganismos están involucrados en la iniciación, progresión y metástasis de cánceres en varios órganos del sistema digestivo humano (Sędzikowska & Szablewski, 2021)

Numerosos estudios destacan la importancia de la microbiota intestinal en la preservación de la salud del huésped, en contraste varias poblaciones de la microbiota intestinal pueden expandirse durante la disbiosis y, por lo tanto, producir altos niveles de toxinas capaces de desencadenar inflamación y tumorigénesis (Vivarelli *et al.*, 2019).

Existen ciertas bacterias que promueven la carcinogénesis directamente al secretar sustancias que conducen al daño del ADN. Los ejemplos incluyen *Helicobacter hepaticus*; que puede provocar que las células inmunitarias liberen óxido nítrico en exceso, *Enterococcus fecalis* que puede producir especies reactivas de oxígeno y *Bacteroides fragilis* la cual puede producir una enterotoxina que activa un oncogén clásico, c-myc (Lv *et al.*, 2017).

Actualmente se prueban probióticos para ayudar a combatir algunos tipos de cáncer en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia. Un estudio realizado por Konishi *et al.* (2016) abre un puerta a la comprensión y la importancia de los probióticos como un alternativa para el tratamiento del cáncer de colon, en sus estudios identificaron al ferricromo como una molécula supresora de tumores producida a partir de *Lactobacillus casei* ATCC334.

4.1.2.9 Depresión

Es una enfermedad mental causada por múltiples factores, se caracteriza por baja disposición emocional, pérdida de confianza y apatía. El estudio de la microbiota intestinal que afecta la salud mental es un tema relativamente nuevo que ha ganado popularidad en los últimos años, en el cual debe profundizarse y comprenderse aún más (Limbana *et al.*, 2020).

Numerosos estudios se han empleado para explorar las relación entre la microbiota intestinal y varios trastornos psiquiátricos, incluido el trastorno depresivo mayor (MDD), la mayoría de estos estudios han informado fuertes asociaciones entre la microbiota intestinal alterada y las enfermedades neuropsiquiátricas (Yang *et al.*, 2020). Por ejemplo, en un estudio realizado por Zheng *et al.* (2016) informaron que la ausencia de microbiota intestinal en ratones libre de gérmenes (GF) resultó en una disminución de tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada en relación con ratones de control sanos criados convencionalmente. Además, en este mismo estudio informaron que la abundancia de *Actinobacteria* aumentó en pacientes con MDD, mientras que la de *Bacteroidetes* disminuyó, en comparación con los controles sanos.

Actualmente están surgiendo ensayos clínicos donde se investiga el tratamiento con psicobióticos potenciales en la depresión clínica. Los psicobióticos son definidos como bacterias vivas que, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, pueden producir un beneficio positivo para la salud mental, en términos de ansiedad, estado de ánimo y cognición (Kelly *et al.*, 2019). Aunque el camino es prometedor con respecto al uso de psicobióticos se esperan estudios más rigurosos y personalizados para el tratamiento de estas enfermedades mentales.

4.1.2.10 Fumar

Los efectos del humo del cigarro no solo ocurren en los pulmones, ya que ahora también se ha demostrado que fumar afecta la microbiota intestinal distal. Se ha reportado que una microbiota intestinal “saludable” se caracteriza principalmente por los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia* principalmente. Por lo tanto, la microbiota intestinal varía con el estado de fumador, los fumadores generalmente tienen menos *Firmicutes* y más *Bacteroidetes*, si se deja de fumar, la proporción de *Firmicutes* y *Actinobacteria* aumenta, mientras que la cantidad de *Bacteroides* y *Proteobacteria* disminuye. (Ding *et al.*, 2021).

Hoy en día sabemos que el humo del cigarro es una mezcla química compleja, que incluye no solo nicotina, también aldehídos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, metales pesados, etc. Estos compuestos tóxicos del humo del cigarro en el tracto gastrointestinal inducen la disbiosis a través de diferentes mecanismos, como la actividad antimicrobiana y la regulación del microambiente intestinal (Berkowitz *et al.*, 2019). La evidencia acumulada de estudios en animales y humanos respalda la opinión de que fumar afecta la composición de la microbiota intestinal.

En este contexto un estudio reciente realizado en humanos por Lee *et al.* (2018) informaron que fumar aumenta el filo de *Bacteroidetes* y disminuye el filo *Firmicutes* y *Proteobacterias* en fumadores actuales, en comparación con los que nunca fumaron.

Otro estudio en ratas realizado por Tomoda *et al.* (2011) concluyeron que fumar reduce significativamente las concentraciones de varios ácidos orgánicos, como el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y el ácido valérico, que son indispensables para dar aporte de energía a las células que se encuentran en el colon en influenciar en la motilidad intestinal entre otros beneficios. Además, en este estudio se demostró que la población de *Bifidobacterium* disminuyó significativamente y el pH aumentó. En particular el propionato y butirato, aunque son producidos por distintas bacterias intestinales, ambos se han estudiado más a fondo por sus grandes beneficios para la salud humana, incluida la protección contra el cáncer colorrectal en el caso del butirato y combatir la saciedad, así como la reducción del colesterol en el caso del propionato (Louis & Flint 2017).

4.2 Enzimas microbianas intestinales

Para ayudar al huésped a digerir los alimentos y medicamentos, la microbiota intestinal secreta diversas enzimas, por ejemplo, β -glucosidasa, β -glucuronidasa, azoreductasa, sulfatasa, nitro reductasa, nitrato reductasa, entre otras, que participan en numerosas reacciones metabólicas. Se considera que microorganismos intestinales específicos llevan a cabo biotransformaciones importantes, como el metabolismo reductor, reacciones hidrolíticas, desmetilación, desaminación, deshidroxilación, desacilación, descarboxilación y oxidación. Aunque los metabolitos y las enzimas relacionadas que participan en estas biotransformaciones se han descrito para algunas reacciones, la comprensión total sigue sin caracterizarse ni describirse totalmente (Zhang *et al.*, 2020).

Un ejemplo clásico del metabolismo microbiano intestinal es la reducción de los profármacos azo-antibacterianos a base de sulfanilamida, como, por ejemplo, prontosil, que fue el primer antibiótico ampliamente utilizado en la década de 1930 para hacer frente a la infección contra *Streptococcus pyogenes* en ratones. Posteriormente se estableció que las bacterias intestinales metabolizan el prontosil para generar la molécula sulfanilamida, que es la forma activa del fármaco (Lewis & Strandwitz, 2019).

En el caso de microorganismos intestinales que pueden secretar β -glucuronidasas, se encuentran el *Clostridium* y *Staphylococcus*, la alteración de estas enzimas puede afectar la farmacocinética de los fármacos orales que se someten a recirculación enterohepática. Por ejemplo, se ha observado que la indometacina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), probado en ratones pretratados con antibióticos y que presentaron una perturbación en la microbiota intestinal, tuvo una reabsorción reducida de la misma, a causa del agotamiento de la β -glucuronidasa por el efecto de los antibióticos (Liang *et al.*, 2015).

4.2.1. Influencia de la actividad enzimática microbiana intestinal en los profármacos

Un profármaco es un derivado inerte de una molécula de fármaco original que puede liberar un fármaco activo a través de la conversión enzimática o no enzimática, por lo tanto, dado que la biotransformación juega un papel fundamental para la eficacia de este tipo de medicamentos, la actividad de las enzimas microbianas intestinales puede influir en la biodisponibilidad de los profármacos (Zhang *et al.*, 2020). En 1937 se demostró que los antibióticos tipo sulfa como prontosil y neoprontosil se convertían en sulfanilamida, que es el metabolito farmacológicamente activo, en donde la participación de las enzimas azorreductasas bacterianas presentes en el intestino distal juegan un papel importante en esta conversión (Mani *et al.*, 2014).

Otro tipo de profármaco azo es la sulfasalazina que actualmente se utiliza para tratar pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, después de la administración oral, las enzimas azorreductasas secretadas por las bacterias del colon generan sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) este último con actividad farmacológica. Dado que el éxito de este tipo de fármacos dirigidos específicamente al colon, se han visto limitados por su perfil de liberación inadecuado en el sitio de acción, se han realizado estudios como el de Prudhviraj *et al.* (2015) donde informaron que la administración conjunta de probióticos con una formulación dirigida al colon a base de

polisacáridos (esferoides de goma guar) en modelos de colitis de roedores, mejora la eficacia de la sulfasalazina.

Otro grupo de profármacos poco estudiados son los pertenecientes al grupo de las estatinas, utilizados terapéuticamente para tratar la hipercolesterolemia primaria y secundaria. Las estatinas se administran en su forma activa de hidroxíácido de anillo abierto (por ejemplo, pravastatina y atorvastatina) o como profármacos de lactona inactivos (lovastatina y simvastatina) (Walther *et al.*, 2016). Se ha demostrado que la lovastatina, se hidroliza a su metabolito β -hidroxíácido reductor de lípidos cuando se incuba con fecalasa humana y de rata (fracción enzimática de las heces), lo que indica la participación de la microbiota intestinal en el metabolismo de la lovastatina (Yoo *et al.*, 2014).

Un caso contrario de la inactivación de fármacos mediada por microorganismos intestinales es el que ocurre con la digoxina, un glucósido cardíaco utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y la fibrilación auricular que tiene un índice terapéutico estrecho, lo que significa que cambios modestos en la biodisponibilidad puede inducir a la toxicidad.

En la década de 1980, se descubrió que *Eggerthella lenta*, una bacteria colónica anaeróbica, poseía la capacidad de inactivar digoxina, pero décadas más tarde, se demostró que si bien *E. Lenta* es fundamental para la inactivación de este fármaco, sólo una proporción de individuos que albergan la bacteria inactivaran al fármaco (Enright *et al.*, 2016).

Hasta la fecha se ha demostrado claramente que las bacterias intestinales también catalizan otras reducciones de enlaces de algunos fármacos como, por ejemplo; nitrazepam, clonazepam, misonidazol, omeprazol, sulfipirazona, sulindaco y zonisamida. Otras transformaciones químicas realizadas por simbiontes microbianos incluyen hidrólisis (sorivudina), deshidroxilación (levodopa), acetilación (ácido 5-aminosalisílico), desacetilación (fenacetina), ruptura de enlaces N-óxido (ranitidina), proteólisis (insulina), desnitrificación (trinitrato de glicerilo), formación de aminas (cloranfenicol) y desconjugación de glucurónidos y sulfatos (estrógenos e indometacina) (Mani *et al.*, 2014).

4.3 Los fármacos orales y sus efectos en la microbiota intestinal

Como ya se mencionó anteriormente, los fármacos y la microbiota intestinal presentan una interacción recíproca. Así como, los antibióticos son capaces de afectar la estructura de los microorganismos endógenos al interferir en la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos o modificar la permeabilidad de la pared microbiana, las bacterias, a través de sus sistemas enzimáticos, pueden actuar sobre algunos fármacos y modificar su actividad (Jenberg *et al.*, 2010).

Se ha demostrado que al menos 30 medicamentos disponibles comercialmente son sustratos de enzimas de microorganismos intestinales, y un número cada vez mayor de medicamentos puede tener el potencial de entrar en contacto con el intestino distal con la ayuda de sistemas de liberación modificada (Xie *et al.*, 2020).

En un estudio reciente realizado por Zimmerman *et al.* (2019) evidenciaron la capacidad de 76 bacterias intestinales humanas para metabolizar 271 fármacos administrados por vía oral. Se encontró, por ejemplo, que los fármacos que son específicamente metabolizados por *Bacteroidetes* contienen grupos éster o amida, mientras que los compuestos que son metabolizados por la mayoría de las bacterias (excepto *Proteobacteria*) todos contienen un grupo nitro o azo que son propensos a la reducción en el metabolismo anaeróbico. Este estudio proporciona una clara evidencia del metabolismo que sufren los fármacos por parte de la microbiota humana, lo cual puede permitir estrategias racionales destinadas a manipular la microbiota de los individuos para alterar beneficiosamente las interacciones metabólicas microbiota-huésped-fármacos.

Un problema por considerar es que existe una diversidad de medicamentos administrados por vía oral y es inminente el contacto con los microorganismos intestinales, por lo tanto, es necesario el desarrollo de métodos avanzados para evitar que la microbiota sea perjudicial para el ser humano (Lewis & Strandwitz, 2019).

Los fármacos más estudiados e identificados que alteran la microbiota intestinal son los antibióticos (Mariat *et al.*, 2009). Por ejemplo, en el caso de la claritromicina más metronidazol utilizada para el tratamiento de *H. pylory* la principal causa de la úlcera péptica y cáncer gástrico, a la semana de tratamiento se observó una drástica disminución de la diversidad bacteriana.

A pesar de la suspensión del tratamiento se observó que la microbiota intestinal queda alterada, en algunos casos, hasta casi 4 años después (Jakobsson *et al.*, 2010).

En el caso de la clindamicina, también se observó que 2 años después de ser eliminada, aun persistían los efectos a largo plazo sobre la microbiota intestinal (Jenberg *et al.*, 2007).

En este contexto el efecto de la ciprofloxacina sobre la microbiota intestinal es marcado y rápido, ya que de 3 a 4 días de iniciado el tratamiento se observa un cambio en la composición y el equilibrio de la microbiota intestinal. Si bien aún con la suspensión del tratamiento a los 6 meses aún se presentaba un estado de alteración (Dethlefsen & Relman, 2011).

En un estudio realizado por Maier *et al.* (2018) analizaron más de 1000 medicamentos comercializados para diversas afecciones (excepto antibióticos) contra 40 cepas bacterianas intestinales humanas. Descubrieron que casi una cuarta parte de estos medicamentos inhibían al menos una cepa de la microbiota intestinal *in vitro*, es decir, tenían los mismos efectos que los antibióticos.

Los medicamentos de uso común, como los antipsicóticos, los inhibidores de la bomba de protones, la terapia hormonal y los medicamentos contra el cáncer, tienen efectos importantes sobre la microbiota y no deben de subestimarse. Como por ejemplo la metformina, utilizada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, tiene un efecto antimicrobiano dependiente de la dosis.

En el caso del uso crónico de opioides en el tratamiento del dolor intenso puede tener un impacto en la motilidad, que a su vez se asocia con una microbiota intestinal alterada (Coloti & Rinaldi, 2020).

Por el momento resulta factible la posibilidad de alterar la abundancia de bacterias patógenas logrando disminuir su efecto perjudicial en el huésped de manera específica y sin causar una perturbación adicional a la microbiota intestinal, por medio de probióticos más eficaces y seguros (Haiser & Turnbaugh, 2012).

4.3.1 Acción de la microbiota sobre la biodisponibilidad de los medicamentos

Numerosos fármacos y sustancias tóxicas deben metabolizarse a una forma activa. La activación metabólica por los tejidos como el hígado, ha sido bien estudiada, sin embargo, el metabolismo de fármacos y sustancias tóxicas por parte de la microbiota intestinal es un campo de estudio que aún se está explorando, y es esencial en farmacología y toxicología (Kang *et al.*, 2013).

En la actualidad, se acepta generalmente que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en el metabolismo de los fármacos durante la circulación enterohepática, ya sea antes de la absorción del fármaco o mediante diversas reacciones enzimáticas microbianas en el intestino. Además, como se mencionó anteriormente algunos fármacos son metabolizados por la microbiota intestinal a metabolitos específicos que no pueden formarse en el hígado. Más importante aún, el metabolismo de los fármacos a través de la microbiota intestinal antes de la absorción puede alterar la biodisponibilidad sistémica de ciertos fármacos (Zhang *et al.*, 2018). La contribución de la microbiota intestinal al metabolismo de los fármacos permanece relativamente inexplorada. Por lo tanto, los estudios del metabolismo xenobiótico por parte de la microbiota intestinal deben incluirse en el desarrollo de nuevos fármacos (Kang *et al.*, 2013).

Hoy en día, solo hay algunos medicamentos que se sabe que están estrechamente relacionados con la microbiota intestinal, y se necesitan aclarar otros afectados por la microbiota y el mecanismo implicado (Sun *et al.*, 2019). En la siguiente sección se enlistan algunos medicamentos administrados por vía oral que se ven afectados por la microbiota intestinal en su farmacocinética.

4.3.1.1 Digoxina

Dentro de las múltiples reacciones mejor conocidas y caracterizadas desde hace tiempo es la reducción del fármaco digoxina, empleada en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, y de nivel terapéutico de 0.5-2 ng/mL. La biodisponibilidad de la digoxina es de 50 a 80 % después de la administración de un comprimido por vía oral (Alvarado *et al.*, 2014). Han pasado varios años desde que Herrman y Repke propusieron por primera vez que la saturación del anillo de lactona de la digoxina podría ser catalizada por la microbiota intestinal, después de demostrar la inactivación del fármaco tras la incubación *ex vivo* con muestras fecales de ratas y humanos. Por otro lado, Lindenbaum y colaboradores en 1981, avanzaron en el trabajo al demostrar y descubrir que la producción de metabolitos reducidos, como la dihidrodigoxina y otros, dependían de cada individuo (Haiser *et al.*, 2014).

Esto se reveló en estudios de biodisponibilidad, cuando se realizó un análisis de la excreción urinaria de estos metabolitos reducidos relativamente inactivos en 131 sujetos normales, en un tercio de estos sujetos, los metabolitos reducidos formaron más del 5% del material relacionado con el fármaco excretado y la cantidad producida vario inversamente con la biodisponibilidad.

Este fenómeno, observado después de dosis únicas o múltiples, pareció ser estable con el tiempo, pero cuando a algunos sujetos se les administró eritromicina, ya no se observó la excreción de metabolitos como la dihidrodigoxina (Wilson & Nicholson, 2017).

Eggerthella lenta (después conocida como *Eubacterium lentum*) es la principal responsable del metabolismo de la digoxina, de la cual se reduce el anillo de lactona dando lugar a la dihidrodigoxina. Esta reducción por parte de la microbiota intestinal puede estar implicada en su inhibición farmacológica de Na⁺/K⁺-ATPasa (Plou, 2019). Investigaciones demuestran que las personas que pueden reducir la digoxina albergan algunas cepas de *E. lenta* que posee un operón de codificación de 2 genes; el operón de la glucósido reductasa cardiaca (Cgr) (Sun *et al.*, 2019). También se encontró que la arginina inhibe la reducción de digoxina, por lo que una dieta rica en proteína puede ayudar a mejorar la eficacia de la digoxina en pacientes que portan el cgr *E. lenta* (Haiser *et al.*, 2014). Este estudio ilustra muy bien una compleja interacción microbiota-fármaco que requiere la colonización del huésped con una cepa apropiada del microorganismo involucrado y que también tenga el potencial para la modulación de la dieta.

4.3.1.2 Zonisamida

La zonisamida es un fármaco antiepiléptico (FAE) administrado por vía oral que se aprobó por primera vez para uso clínico en Japón en 1989, está autorizado como monoterapia o terapia adyuvante par la epilepsia en adultos y niños (Kwan *et al.*, 2015). La zonisamida se metaboliza a 2-sulfamoilacetilfenol por la microbiota intestinal, en un estudio se comprobó que los fluidos cecales de ratas, ratones, hámsteres, conejos y cobayos redujeron la zonisamida a 2-sulfamoilacetilfenol y el tratamiento con antibióticos inhibe significativamente la excreción urinaria y fecal de este metabolito .De los ocho representantes de las bacterias analizadas, *Clostridium sporogenes* y *Bifidobacterium bifidum* mostró la actividad reductora más alta hacia la zonisamida en condiciones anaeróbicas (Dahlin & Prast, 2019).

4.3.1.3 Lovastatina

Es un profármaco de lactona que se ha demostrado que se hidroliza a su metabolito β-hidroxiácido reductor de lípidos cuando es incubado con pectinasa humana o de rata, lo que indica que el metabolismo está dirigido por microorganismos intestinales.

Un estudio realizado por Yoo *et al.*, (2014), demostró que la incubación de lovastatina con preparación de fecalasa humana y de rata produjo cuatro metabolitos por hidrolisis, M1 (metabolito

demetilbutirilo), M4 (metabolito hidroxilado), M8 (metabolito de hidroxiaácido activo) y M9 (M8 hidroxilado), lo que indica la participación de la microbiota intestinal en el metabolismo de la lovastatina.

4.3.1.4 L-dopa

La Levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina o L-dopa) precursor de la dopamina, es un agente de reemplazo eficaz y bien tolerado que se usa para tratar la enfermedad de Parkinson (EP). La levodopa oral se ha usado ampliamente durante más de 40 años, a menudo con un inhibidor de dopa-descarboxilasa (DDCI) por ejemplo, la entacapona o carbidopa, lo que reduce muchas complicaciones del tratamiento extendiendo su vida media y aumentando la biodisponibilidad en el cerebro (Salat & Tolosa, 2013).

La microbiota intestinal humana metaboliza L-dopa, lo que reduce potencialmente la biodisponibilidad del fármaco, para que sea eficaz, L-dopa debe entrar al cerebro y convertirse en el neurotransmisor dopamina mediante la enzima humana aminoácido aromático descarboxilasa (AADC), sin embargo, el tracto gastrointestinal también es un sitio importante para la descarboxilación de este fármaco y ese metabolismo es problemático porque la dopamina generada en la periferia no puede cruzar la barrera hematoencefálica y provoca efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, L-dopa se coadministra con fármacos que bloquean el metabolismo periférico, como la carbidopa, incluso con estos medicamentos hasta el 56% de L- dopa no llega al cerebro (Maini *et al.*, 2019).

En la investigación realizada por Maini *et al.* (2019) describieron las enzimas y microorganismos intestinales que intervienen en el metabolismo de levodopa. La conversión de L-dopa en dopamina por una tirosina descarboxilasa dependiente de piridoxal fosfato estaba a cargo de *Enterococcus faecalis*, seguida de la transformación de dopamina en m-tiramina por una deshidroxilasa dependiente de molibdeno de *Eggerthella lenta*.

Por otra parte, estudios previos han demostrado que las reducciones en la biodisponibilidad de levodopa se han atribuido también a la presencia de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afectando la absorción de levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) (Hashim *et al.*, 2014).

La detección y erradicación de *H. pylori* debe recomendarse en pacientes con EP, particularmente aquellos con respuesta errática a L-dopa. Estudios sugieren que con la erradicación de *H. pylori* puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco favoreciendo así su eficacia y efecto. (Zhang *et al.*, 2018).

4.3.1.5 Sulfasalazina

Es un profármaco utilizado para tratar a pacientes con colitis ulcerosa (CU) de leve a moderada, enfermedad de Crohn (EC) y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Los enfoques terapéuticos para el tratamiento de estos padecimientos deben individualizarse según la gravedad de la enfermedad, las complicaciones y el pronóstico. Compuestos de ácido-5-aminosalicílico (5-ASA), que comprenden sulfasalazina, mesalamina son el tratamiento de primera línea y estándar recomendado para tratar pacientes con CU extensa, de leve a moderada. En particular la sulfasalazina es un complejo molecular que consta del ácido-5-aminosalicílico (5-ASA) y sulfapiridina unidos por enlace azo (Choi & Fernando, 2021).

Las azoreductasas producidas por los microorganismos intestinales liberan el compuesto activo 5-ASA en la luz intestinal mediante la reducción de los enlaces azo, logrando así la concentración necesaria para actividad inflamatoria en el colon, mientras que la sulfapiridina absorbida sistémicamente con sus efectos antibacterianos e inmunomoduladores se considera útil en el tratamiento de la artritis reumatoide (Sun *et al.*, 2019).

Se ha demostrado que muchas especies bacterianas producen azoreductasas y degradan la sulfasalazina mucho más rápido que otros profármacos como la basalazida y olsalazina lo que indica que las azoreductasas bacterianas escinden los enlaces azoicos a diferentes velocidades dependiendo de las estructuras químicas de los sustratos (Sousa *et al.*, 2014). Al producir estas enzimas, las bacterias entéricas juegan un papel importante en la limitación de escisión de los aminosalicilatos en la parte más distal del intestino y, por lo tanto, también inhiben la actividad y terapéutica de 5-ASA, reduciendo así la absorción de este último, sus efectos sistémicos y su toxicidad.

Un estudio en ratas realizado por Lee *et al.* (2012), demostró que la tasa de metabolismo de la sulfasalazina por parte de la microbiota intestinal puede mejorar mediante la administración de cepas de probióticos como *Lactobacillus acidophilus* L10, *Bifidobacterium lactis* B94 y *Streptococcus salivarius* K12 por poseer actividad azoreductasa.

4.3.1.6 Óxido de loperamida

La loperamida es un medicamento antidiarreico derivado de la fenilpiperidina con estructura similar al difenoxilato y al haloperidol. A diferencia de otros agonistas opiodes, la loperamida es un agonista del receptor μ de acción periférica que ejerce sus efectos principalmente en el plexo mientérico de la capa muscular longitudinal gastrointestinal. Disminuye el peristaltismo y la secreción de líquidos, lo que resulta es un mayor tiempo de tránsito gastrointestinal (Akel & Bekheit, 2018). El N-óxido de loperamida se desarrolló como un profármaco dirigido al colon con disponibilidad sistémica limitada para reducir los efectos secundarios en el sistema nervioso central.

El metabolismo de los N-óxidos por el intestino se informó por primera vez para el N-óxido de heliotrina un alcaloide de pirrolizidina (AP) (Guo *et al.*, 2020) Los AP son derivados de la ornitina, están ampliamente distribuidos en plantas de todo el mundo, frecuentemente en especies para el consumo humano y el ganado (Moreira *et al.*, 2018). En este contexto se sabe que la planta *Heliotropium europaeum* consumida por ovejas produce N-óxido de heliotrina y causa enfermedades hepáticas agudas o crónicas dependiendo del tiempo de consumo.

La incubación de N-óxido de heliotrina con contenido de rumen de oveja produjo heliotrina un metabolito de reducción de N- óxido, lo que sugiere que la microbiota intestinal interviene en esta reducción. También se pudo observar que *in vivo*, la heliotrina pareció metabolizarse aún más a 7-hidroxi-1-metileno pirrolizidina no tóxica en el rumen de las ovejas. (Guo *et al.*, 2020).

En el caso de los fármacos se ha informado que después de la administración oral de N-óxido de loperamida a perros, el profármaco se redujo a loperamida, exhibiendo una exposición plasmática significativa a la loperamida (~ 50% de la exposición observada después de administrar una dosis oral de la propia loperamida). También se ha reportado que la incubación anaeróbica del profármaco con contenido cecal de ratas y perros reveló actividades significativas de N-óxido reductasa en el contenido intestinal.

La actividad de la N-óxido reductasa era sensible al oxígeno (se observó 90% de pérdida de actividad tras la exposición al aire del contenido intestinal). Por otra parte, también se observaron diferencias significativas en la actividad de la N-óxido reductasa entre el contenido cecal de ratas convencionales y ratas libres de gérmenes (menor actividad enzimática en el ciego de rata libre de gérmenes), lo que se sugiere que el papel de la microbiota intestinal es fundamental para la bioactivación de profármacos y el efecto antidiarreico de la loperamida (Guo *et al.*, 2020).

4.3.1.7 Metronidazol

Utilizado principalmente para tratar tricomoniasis, amebiasis y giardiasis, también es un agente antibacteriano. En el hígado, el metronidazol suele modificarse mediante la oxidación de la cadena lateral y la formación de glucurónidos para generar productos hidrofílicos. Sin embargo, las enzimas de *Clostridium perfringens* (bacteria intestinal anaerobia) metabolizan el metronidazol en productos de ruptura del anillo N-(2-hidroxietil)-oxámico y acetamida en el intestino (Sun *et al.*, 2019).

En el año de 1979, se descubrió que el metabolismo estaba mediado por la microbiota intestinal, mediante la determinación del metabolito acetamida en la orina de ratas control y ratas libres de gérmenes. Este hecho no solo implica una disminución de la eficacia del tratamiento del metronidazol, sino además un aumento de la toxicidad, ya que la acetamida se considera un potencial carcinógeno hepático (Plou, 2019).

4.3.1.8 Omeprazol

Es un derivado del bencimidazol y se usa para tratar la úlcera gástrica, este fármaco inhibidor de la bomba de protones actúa inhibiendo la H⁺/K⁺-ATPasa en la célula parietal, suprimiendo la secreción de ácido gástrico. La farmacocinética del omeprazol está influenciada por las bacterias anaerobias intestinales como el de las cepas de *Bacteroides* que reducen el fármaco a metabolitos de sulfuro en condiciones *in vivo* (Sun *et al.*, 2019).

En 1994 un estudio realizado por Watanabe y colaboradores informaron sobre el metabolismo intestinal del omeprazol. La incubación aeróbica del omeprazol con contenido cecal de rata llevó a una disminución del 50% del fármaco dentro de los primeros 30 minutos. Hasta la fecha no se ha informado claramente en la literatura acerca del metabolismo del omeprazol por parte de la

microbiota intestinal (Guo *et al.*, 2020), pero se han realizado estudios sobre las consecuencias del uso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la microbiota intestinal, como el reportado por Imhann *et al.* (2017), donde evidenciaron el impacto de los IBP y otros medicamentos de uso común sobre la microbiota intestinal, los investigadores concluyeron que en los pacientes consumidores de IBP al menos el 20% de sus taxones bacterianos estaban alterados en comparación con los no consumidores. Además, en este mismo estudio confirmaron que también los antibióticos, los antidepresivos, las estatinas, entre otros, alteran la microbiota intestinal de manera significativa.

4.3.1.9 Risperidona

Es un medicamento antipsicótico atípico, derivado del benzisoxazol, su mayor afinidad es por los sitios de serotonina 5HT₂, histamina H₁, α 1-adrenérgicos y dopamina D₂ (Shoja & Gilanipoor, 2014). Se utiliza para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la irritabilidad en personas con autismo. La risperidona (RISP) administrada por vía oral se absorbe eficazmente y su biodisponibilidad es de aproximadamente 70 %. La microbiota intestinal de rata convierte la risperidona en dihidroxi-risperidona e hidroxio-ceto-risperidona en condiciones aerobias y anaerobias (Jourova *et al.*, 2020).

En 2013, Taylor & Elliott realizaron un estudio en donde se detectaron productos de degradación inusuales de RISP en sangre y orina post mortem como parte de una investigación toxicológica sobre la muerte inesperada de un varón que padecía esquizofrenia paranoide al que se le prescribió risperidona y previamente paroxetina. En esta investigación se demostró que los compuestos detectados, pero no identificados en las muestras de orina y sangre post mortem eran productos de la escisión del anillo benzisoxazol de la risperidona y un metabolito hidroxio. Generalmente esos compuestos nunca se detectan de forma rutinaria en la sangre, en este caso los investigadores sugirieron que las bacterias intestinales podrían ser responsables de su formación.

Para demostrar su hipótesis se realizaron estudios *in vitro* de estabilidad de la risperidona inoculada en sangre y orina de la víctima, los resultados mostraron algo inusual; la presencia de microorganismos en la sangre que facilitan la escisión del anillo. Las razones de su presencia en sangre y orina podrían ser el resultado de algún tipo de infección existente en la víctima aún en vida y posteriormente haberse esparcido al intestino después de su muerte.

Un artículo publicado por Butzbach *et al.* (2013) ha respaldado estos hallazgos en sangre. Aunque se concluyó que el fallecido pudo haber experimentado efectos tóxicos como resultado del uso de risperidona y el uso excesivo de paroxetina, esta conclusión no habría sido posible sin dejar en claro acerca de la inestabilidad de la risperidona en este caso en particular.

Por otra parte, también se han realizado estudios de como otros fármacos pueden perturbar de manera significativa la microbiota intestinal. Recientemente un estudio en ratas realizado por Cussotto *et al.* (2021) evaluaron si las alteraciones en la microbiota intestinal inducida por un cóctel de antibióticos podría influir en la biodisponibilidad oral de la risperidona y olanzapina (OLZ). En este estudio se observó que los antibióticos administrados causaron un agotamiento de varias familias de la microbiota intestinal, además de un aumento (1.8 veces) en la biodisponibilidad de OLZ, pero no se observó lo mismo con RISP, por lo que los investigadores sugirieron que el impacto del agotamiento de la microbiota puede ser específico de cada fármaco.

Además de lo mencionado anteriormente se ha informado sobre algunas consecuencias del uso de la risperidona a corto plazo. Una investigación realizada por Bahr *et al.* (2015) mostró el impacto del uso crónico y a corto plazo de este fármaco, los resultados revelaron una reducción en la relación de *Firmicutes/Bacteroidetes*, que fue evidente en el seguimiento de 2 a 3 meses del tratamiento, pero se observó una mayor reducción en *Bacteroidetes* y un aumento de peso después de un tratamiento prolongado.

4.3.1.10 Paracetamol

El paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) se usa ampliamente por sus propiedades analgésicas y antipiréticas en muchas formulaciones de venta libre tanto en adultos como en niños (Mazaleuskaya *et al.*, 2015). Después de ejercer efectos analgésicos y antipiréticos el paracetamol por lo general se elimina en el hígado principalmente donde se une al ácido O-sulfúrico o al ácido glucurónico y se excreta en la bilis o la orina, sin embargo, una pequeña parte del exceso de paracetamol puede transformarse en N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), mediante el citocromo CYP1A. NAPQI se conjuga además con glutatión hepático (GSH) para la desintoxicación, pero si GSH está ausente, el exceso de NAPQI es causa de hepatotoxicidad (Chen *et al.*, 2021).

El daño hepático del paracetamol todavía se considera la parte más importante de este fármaco. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que los cambios en la microbiota intestinal, incluida su abundancia, diversidad, metabolitos, permeabilidad intestinal y translocación bacteriana, también juegan un papel importante en la hepatotoxicidad inducida por paracetamol (Dey, 2020).

Estudios han revelado que el grado de lesión hepática por paracetamol en ratones libres de gérmenes (GF) o ratones sin microbiota intestinal son menores que en ratones control libres de patógenos específicos (SPF).

La expresión de la enzima P450 que interviene en el metabolismo del paracetamol en el hígado está estrechamente relacionado a los microorganismos intestinales. Los niveles de expresión de CYP-1A2 y CYP-3A4 en el hígado de ratones GF fueron significativamente más bajos que en ratones SPF, lo que puede explicar la reducción significativa de la hepatotoxicidad inducida por paracetamol en ratones GF (Jourova *et al.*, 2020).

Otro estudio realizado por Zheng *et al.* (2020) demostró que el cambio en la diversidad y abundancia de la microbiota intestinal también participa en la transformación y desintoxicación del paracetamol. En este estudio se cambió la composición de la microbiota intestinal en ratones usando vancomicina, lo que redujo la abundancia de bacterias Gram-positivas en el intestino y aumentó el nivel de ácido 2-hidroxi-butírico en el ciego y en sangre, la biodisponibilidad del paracetamol disminuyó y el nivel de GSH en el hígado aumentó, y así se redujo la lesión hepática inducida por paracetamol en ratones.

Por otro lado, la susceptibilidad a la toxicidad del paracetamol varía considerablemente entre diferentes individuos. El p-cresol endógeno, un residuo de proteína en la cavidad intestinal es producido principalmente por microorganismos intestinales como *Clostridium difficile*.

El p-cresol absorbido en el hígado se transforma en sulfato de p-cresol por acción de las sulfotransferasas en los hepatocitos. Así mismo, el paracetamol y el p-cresol son sustratos de las sulfotransferasas y el p-cresol compite con el paracetamol por unirse a la enzima, lo que provoca cambios en la biodisponibilidad del acetaminofén y sus metabolitos. El contenido de p-cresol varía mucho en cada individuo, lo que puede explicar la diferente sensibilidad interindividual a la hepatotoxicidad por paracetamol. Además, las personas con disbiosis intestinal son más sensibles a la lesión hepática inducida por este fármaco (Chen *et al.*, 2021).

4.3.1.11 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) se encuentran entre los más utilizados de venta libre. Se usan ampliamente para tratar el dolor, la inflamación y reducir la fiebre, pero su uso está asociado con múltiples efectos adversos, que incluyen sangrado gastrointestinal, efectos secundarios cardiovasculares y nefrotoxicidad inducida por AINE's (Wongrakpanich *et al.*, 2018).

La enteropatía por AINE's puede ocurrir hasta en un 70% de los pacientes, lo que puede provocar inflamación de la mucosa, pérdida de proteínas, úlceras e incluso perforaciones (Hutka *et al.*, 2021). Aunque la lesión de la mucosa del intestino delgado es un efecto adverso frecuente causado por los fármacos AINE's, los mecanismos subyacentes no se comprenden por completo.

Muchos AINE's que contienen ácido carboxílico incluido el diclofenaco, se metabolizan a acil-glucuronidos (AG) y/o éter glucuronidos después de la hidroxilación del anillo y se exporta al árbol biliar. En el intestino, estos conjugados son escindidos por la β -glucuronidasa bacteriana, liberando una aglicona potencialmente dañina (LoGuidice *et al.*, 2012). Las enzimas β -glucuronidasas (GUS) desempeñan un papel importante en la salud humana al metabolizar fármacos en el tracto gastrointestinal.

En un estudio realizado por Pollet *et al.* (2017) presentaron un atlas de enzimas GUS para la base de datos GI del Proyecto Microbioma Humano, en donde lograron identificar poco más de 3000 proteínas GUS codificadas por el microbioma humano. Se ha sugerido que la regeneración de productos farmacéuticos originales por las β -glucuronidasas bacterianas contribuye a la toxicidad del tracto intestinal inferior inducida por AINE's.

En los últimos años se han reportado interacciones farmacológicas mediadas por la microbiota intestinal que pueden, de alguna manera alterar la farmacocinética de los medicamentos administrados. Por ejemplo, en un estudio se evaluó la actividad antitrombótica del ácido aetilsalicílico después del tratamiento con antibióticos, en donde se observó un aumento del nivel plasmático de este fármaco en ratas que fueron tratadas con ampicilina.

Esta mayor biodisponibilidad se atribuyó a que la ampicilina administrada por vía oral redujo significativamente la actividad microbiana intestinal de metabolización del ácido aetilsalicílico hasta en un 67%. Además, se prolongó significativamente el tiempo de sangrado en ratas tratadas con ácido aetilsalicílico, lo que sugiere que el tratamiento con antibióticos puede potenciar su efecto antitrombótico (Kim *et al.*, 2016).

Otro AINE's muy utilizado es el ketorolaco, un estudio en ratas realizado por Hutka *et al.* (2021) evaluaron el impacto que tiene este fármaco sobre la microbiota intestinal y la mucosa del intestino delgado, los resultados concluyeron que el ketorolaco hasta 3 mg/kg no causó daño en la mucosa, sin embargo, si provocó disbiosis que se caracterizó por la pérdida de las familias pertenecientes a *Firmicutes* y proliferación de *Enterobacteriaceae*. También se observaron cambios en la composición de la bilis del intestino delgado al disminuir la concentración de ácidos biliares conjugados y al aumentar la cantidad de ácido hiedesoxicólico (HDCA), por lo tanto, el nivel de ácidos biliares se correlacionó negativamente con la abundancia de *Erysipelotrichaceae*, *Ruminococcaceae* y *Clostridiaceae*.

Un estudio realizado en ratas por Maseda *et al.* (2019), informaron el impacto de la exposición que tiene la indometacina ante la infección por *C. difficile*, las investigaciones revelaron que la exposición al AINE perturba significativamente la microbiota intestinal, observándose un enriquecimiento en el número de unidades taxonómicas operativas (OTU) afiliadas a los géneros *Bacteroidetes*, *Akkermansia*, *Parasutterella* y a la familia *Porphyromonadaceae*, además de conducir a una desregularización de prostaglandinas y un perfil proteico y transcripcional proinflamatorio alterado.

En este mismo contexto, otro estudio realizado por Liang *et al.* (2015) investigaron la interacción entre la microbiota intestinal y la indometacina en “dosis clínicamente relevantes” en ratones, usando exposiciones tanto agudas como crónicas, resultando en alteraciones en la microbiota intestinal, además, cuando se trató con antibióticos (neomicina y vancomicina) se observaron cambios, tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia de la indometacina. El área total bajo la curva (AUC_{total}) de la indometacina, que es una medida de la exposición total al fármaco, se redujo en un 16.8%, la vida media ($t_{1/2}$) se redujo en un 37.5 % y el volumen aparente de distribución (V_d) se redujo en un 46.1 %.

Por otro lado, en estudios previos se ha reportado que la edad y la administración de AINE's juega un papel importante en la diversidad de la microbiota intestinal. En un estudio realizado por Mäkiyuokko *et al.* (2010) se evaluó a un grupo de pacientes de entre 70 y 85 años en comparación con pacientes mucho más jóvenes (28 años), en los cuales se encontraron cambios notables en la composición microbiana.

En términos de diferencias relacionadas con la edad, lo más relevante que notaron fue una evidente reducción del género *Collinsella spp.*, en pacientes de edad avanzada que consumieron AINE´s en comparación con los no consumidores, así como en los adultos jóvenes. El género *Collinsella* se ha relacionado negativamente con la salud del ser humano, su abundancia puede afectar el metabolismo alterando la absorción intestinal del colesterol, disminuyendo la glucogénesis en el hígado y aumentando la síntesis de triglicéridos (Gomez *et al.*, 2018).

En otro estudio se examinó en un grupo de 155 sujetos el efecto sobre la microbiota intestinal de la exposición a los AINE´s. Los investigadores concluyeron que el tipo de AINE consumido por los pacientes tiene una influencia significativa en la composición de la microbiota intestinal. Así, por ejemplo, los usuarios consumidores de ácido acetilsalicílico podían discriminarse de los que no tomaban este fármaco a través de cuatro OTU; *Prevotella sp.*, *Bacteroides sp.*, familia de *Ruminococcaceae* y *Barnesiella sp.*, mientras que los perfiles bacterianos observados para los consumidores de celecoxib e ibuprofeno ambos mostraban un enriquecimiento en *Acidamonococcaceae* y *Enterobacteriaceae*. Los individuos que tomaban una combinación de AINE´s e inhibidores de la bomba de protones diferían de los que tomaban sólo AINE´s en especies de *Bacteroides spp* y *Erysipelotrichaceae spp* (Rogers & Aronoff, 2016).

4.3.1.12 Nabumetona

Es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo, no ácido y ampliamente utilizado, después de la administración oral, el profármaco se convierte en el hígado en ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), que es el principal responsable del efecto de los AINE´s (Nobilis *et al.*, 2013). La nabumetona se usa clínicamente para el tratamiento de la osteoartritis (OA) y artritis reumatoide (AR) y para reducir el dolor y la inflamación.

En la AR, la nabumetona ha mostrado una eficacia clínica comparable con el ácido acetilsalicílico, diclofenaco, piroxicam, ibuprofeno y el naproxeno (Hedner *et al.*, 2004). Se han realizado estudios donde se han reportado la participación de la microbiota intestinal en el metabolismo de la nabumetona, en un estudio *in vitro* realizado por Jourova *et al.*, (2019), se realizó un cultivo bacteriano con la nabumetona y bacterias comensales y probióticas, en donde se pudo observar la formación de nabumetona reducida (inactiva) por estos microorganismos tanto en condiciones aerobias y anaerobias, aunque se observó que esto sucedía en mayor medida en anaerobiosis.

En este mismo estudio, encontraron nabumetona reducida en el contenido intestinal de ratones libres de patógenos específicos (SPF), pero no en ratones libres de gérmenes (GF), por lo que esta conversión podría dar lugar a una disminución de la cantidad de nabumetona absorbida en el tracto gastrointestinal y a la reducción de su posterior conversión al metabolito activo 6-MNA y, por lo tanto, puede contribuir a una menor biodisponibilidad de este fármaco.

4.3.1.13 Estatinas

Las estatinas fueron aisladas inicialmente del mohó *Penicillium citrinum*, fue hasta 1976 que se reconoció su efecto como inhibidores del metabolismo del colesterol. En la actualidad las estatinas se clasifican según su poder hipolipemiente con base en el porcentaje de reducción esperado de LDL (lipoproteínas de baja densidad), en alta, media o moderada y baja. En el primer grupo tenemos la atorvastatina (40-80 mg) y rosuvastatina (20-40 mg).

Cabe destacar que una misma estatina puede estar en diferentes clases de intensidad hipolipemiente según su dosis, en el caso de la simvastatina una dosis de 20-40 mg es de moderada intensidad y la dosis de 10 mg es de baja intensidad. En el segundo grupo (intensidad media) se puede citar a la lovastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg y rosuvastatina 5-10 mg, y en el último grupo está la lovastatina 20 mg y pravastatina 10-20 mg. La simvastatina es un derivado metilado de la lovastatina, ambos a diferencia de los demás son profármacos lactónicos (Sequeira & Casares, 2018).

Aunque las estatinas son fármacos ampliamente prescritos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, las grandes variaciones entre individuos sobre los efectos terapéuticos de las estatinas se atribuyen en parte a las diferencias genéticas, estudios han demostraron que la microbiota intestinal también es responsable de la biodisponibilidad de las estatinas (Dias *et al.*, 2020).

Por otro lado, se ha informado que los cambios en la composición de la microbiota intestinal juega un papel importante en la regulación de los lípidos (Pushpass *et al.*, 2022). Los ácidos biliares, cuyo precursor es el colesterol de la dieta, tienen una importancia fundamental en el metabolismo de los lípidos ingeridos, siendo tal vez su función más conocida. Sin embargo, estos interactúan de manera recíproca con el metabolismo bacteriano intestinal, mediante señales moleculares, que permiten una modificación tanto en abundancia como en la diversidad de la microbiota intestinal (Jaillier *et al.*, 2021).

Los ácidos biliares derivados de la microbiota intestinal y las estatinas comparten transportadores en el intestino y el hígado, como el transportador de aniones orgánicos SLCO1B1. El gen que codifica SLCO1B1 tiene polimorfismo de un solo nucleótido, rs4149056, que está asociado con concentraciones plasmáticas de ácido de simvastatina y siete ácidos biliares. El polimorfismo genético puede causar competencia entre la simvastatina y ácidos biliares para la captación hepática por el transportador SLCO1B1, y, por lo tanto, la microbiota intestinal puede influir en la farmacocinética de la simvastatina al competir con los ácidos biliares (Wilson & Nicholson, 2017).

Un ejemplo de este grupo de fármacos en el que se observó el metabolismo oxidativo a través de la hidroxilación fue en un estudio donde se encontró una posible interacción fármaco-fármaco mediada por la microbiota intestinal entre la lovastatina y los antibióticos en ratas. El estudio realizado por Yoo *et al.*, (2014) consistió en la incubación del fármaco *in vitro* con preparaciones de fecalasa humana y de rata en donde se produjeron cuatro metabolitos; M1 (metabolito demetilbutirilo), M4 (metabolito hidroxilado), M8 (metabolito de hidroxiácido activo) y M9 (M8 hidroxilado), lo que indicaba la participación de la microbiota intestinal en el metabolismo de la lovastatina.

Los investigadores notaron que después del tratamiento con antibióticos, la exposición sistémica del hidroxiácido se redujo significativamente y las cantidades presentes en las heces también se redujeron en un 60%. Estos resultados llevaron a los investigadores a sugerir que cuando los pacientes tomaban lovastatina para controlar las concentraciones de colesterol en plasma junto con la ingesta o tratamiento con antibióticos pueden reducir la biotransformación de los medicamentos administrados por vía oral y por lo tanto podría resultar en concentraciones sistémicas alteradas del fármaco intacto y/o su (s) metabolito (s).

4.3.1.14 Benzodiacepinas

Son fármacos psicoactivos conocidos por su efecto depresor sobre el sistema nervioso central (SNC), se difunden rápidamente a través de la barrera hematoencefálica para afectar el neurotransmisor GABA y ejercer efectos sedantes, se usa para quienes luchan contra el sueño, la espasticidad debido a una patología del SNC, la relajación muscular y la epilepsia (Edinoff *et al.*, 2021). También las benzodiacepinas (BZ) se han utilizado ampliamente en gastroenterología, por ejemplo, en el tratamiento de la sintomatología de ansiedad asociada con enfermedades gastrointestinales (GI) (Balon *et al.*, 2021). Es bien sabido que tanto el estrés y los trastornos

mentales incluyen síntomas gastrointestinales. En un estudio donde se hizo la comparación de la composición microbiana de 115 pacientes con trastorno bipolar con 64 individuos sanos mostró una representación significativamente menor de bacterias del género *Faecalibacterium* en pacientes bipolares (Bretler *et al.*, 2019).

En cuanto a las reacciones llevadas a cabo por la microbiota intestinal sobre las benzodiazepinas, se ha demostrado que la actividad de la nitroreductasa microbiana intestinal, en la que los grupos nitro se reducen a aminas, es importante para las benzodiazepinas como el nitrazepam, el clonazepam y el bromazepam que contienen este grupo funcional. Por lo tanto, la nitrorreducción como resultado del metabolismo de la microbiota intestinal se ha demostrado tanto *in vivo* como *in vitro* dando como resultado la producción de sus metabolitos activos: 7-aminonitrazepam, 7-aminoclonazepam y 2-(2-amino-5-bromobenzoil) piridina, respectivamente (Wilson & Nicholson, 2017). Actualmente estos metabolitos son detectados en orina para descartar alguna intoxicación, para investigar el cumplimiento de la medicación y el esclarecimiento de un hecho delictivo (Storhaug *et al.*, 2012).

En estudios anteriores se ha reportado que la reducción del hipnótico nitrazepam a 7-aminonitrazepam y 7-acetilaminonitrazepam esta mediada por bacterias anaerobias aisladas de intestinos humanos, que incluye especies del género *Clostridium*, *Bacteroides* y *Eubacterium*, en donde se logró identificar que la bacteria *Clostridium leptum* poseía actividad nitroreductasa altamente específica. En el caso del tratamiento crónico con olanzapina en ratas (2-4 mg·kg⁻¹·dia⁻¹) y ratones (50 mg·kg⁻¹ HDF) se asoció con un aumento de *Firmicutes*, una disminución de *Bacteroidetes* y una reducción de la biodiversidad microbiana (Walsh *et al.*, 2018).

4.3.1.15 Amlodipino

Es un bloqueador de los canales de calcio que se prescribe con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión. Los fármacos antihipertensivos como el amlodipino y nifedipino podrían ser metabolizados por enzimas microbianas intestinales, lo que podría influir en la absorción del fármaco, además de provocar cambios en la potencia de éste. Aunque se ha intentado comprender los efectos potenciales de la microbiota intestinal en la farmacocinética de los antihipertensivos aún no se logra elucidar completamente (Choi *et al.*, 2018).

En un estudio realizado por Yoo *et al.*, (2016) donde estudiaron los efectos de los antibióticos administrados por vía oral sobre la biodisponibilidad de amlodipino y la interacción farmacológica mediada por la microbiota intestinal, concluyeron que la ingesta de antibióticos podría aumentar la biodisponibilidad de amlodipino al suprimir las actividades metabólicas intestinales, lo que podría ser seguido por cambios en la potencia terapéutica.

4.3.1.16 Metformina

Es un medicamento utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, aunque el mecanismo de acción de este fármaco no se comprende completamente, algunos estudios han demostrado que inhibe la gluconeogénesis en el hígado y que la microbiota intestinal promueve influencias positivas, observándose que su uso promueve la abundancia de *Akkermansia muciniphila* bacterias que producen butirato y degradan la mucina (Dikeocha *et al.*, 2022).

En otro estudio realizado por Wu *et al.* (2017) demostraron que la metformina tiene fuertes efectos en la microbiota intestinal, mediante la investigación directa entre la metformina y la microbiota en un simulador intestinal demostraron que este fármaco afectó varios filos diferentes y muchos de los genes regulados por metformina codificaron metaloproteínas.

4.3.1.17 Sorivudina

Es un buen ejemplo de la importancia de estudiar los metabolitos de los fármacos administrados por vía oral y los posibles cambios en su actividad farmacológica o incluso su toxicidad. La sorivudina es un análogo de la timina utilizado como fármaco antiviral lanzado en el mercado japonés en 1993. El efecto antiviral de la sorivudina se debe a la inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral. Sin embargo, dieciocho muertes de pacientes fueron causadas por la coadministración de este fármaco con el 5-fluorouracilo, un medicamento utilizado contra el cáncer. Las investigaciones arrojaron que el metabolito (E)-5-(2- bromovinil) uracilo, producido a partir de sorivudina por la microbiota intestinal, principalmente por la especie *Bacteroidetes*, puede inhibir el metabolismo del 5-fluorouracilo y causar niveles tóxicos, por lo que tiempo después la sorivudina se retiró del mercado (Jourova *et al.*, 2016).

4.3.1.18 Lactulosa

Es un disacárido artificial compuesto de galactosa y fructuosa, en la práctica actual, está indicada como laxante para el tratamiento sintomático del estreñimiento en niños y adultos y como agente detoxificante para el tratamiento de la encefalopatía hepática (EH) en adultos. La literatura ha reportado que la lactulosa como probiótico es metabolizada por la microbiota intestinal, y a dosis bajas, se puede usar para estimular el crecimiento de bacterias que promueven la salud y aumentar la producción de metabolitos beneficiosos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en tracto gastrointestinal (Guerra *et al.*, 2014; Karakan *et al.*, 2021).

Otro estudio en ratas realizado por Zhai *et al.* (2018), demostraron que la lactulosa regula la microbiota intestinal y beneficia la salud del huésped, se observó un aumento en la abundancia de las bacterias productoras de hidrógeno como *Prevotellaceae* y *Rikenellaceae*. Se ha reportado que el hidrógeno puede neutralizar selectivamente las especies reactivas de oxígeno citotóxicas y proteger las células de las lesiones por estrés oxidativo (Chen *et al.*, 2011). También se observó un aumento significativo de los probióticos *Bifidobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*, estas bacterias se han relacionado de manera positiva en la salud del huésped, como, por ejemplo, modulando la microbiota existente, aumentar los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), para la producción de energía en animales y humanos, entre otras, (Oscarsson *et al.*, 2021).

En el caso de las bacterias que degradan la mucina como *Akkermansia* y *Helicobacter*, también se observó un aumento. *Akkermansia* es un colonizador frecuente en la capa mucosa intestinal del ser humano, ha sido reconocido constantemente como un candidato prometedor para la próxima generación de probióticos debido a sus ventajas biológicas en investigaciones *in vitro* e *in vivo* (Ghaffari *et al.*, 2022). En el caso de *Helicobacter*, aunque está presente en aproximadamente el 50 % de la población humana en todo el mundo, los niveles de infección superan el 70 % en los países en desarrollo. A pesar de la asociación con enfermedades gastrointestinales, *Helicobacter* persiste con frecuencia en el huésped humano sin inducir la enfermedad, y se ha sugerido que también puede desempeñar un papel beneficioso en la salud (Bravo *et al.*, 2018). En cuanto a las bacterias dañinas, la intervención con lactulosa redujo significativamente la abundancia de la familia *Desulfosporobacterales*, bacterias productoras de lipopolisacáridos, que son abundantes en humanos y roedores obesos y aumentadas en todos los animales con intolerancia a la glucosa (Zhang *et al.*, 2010).

Por último, en este estudio, la concentración de SCFA no mostró cambios significativos, pero, los ácidos grasos de cadena ramificada (BCFA) disminuyeron significativamente. Los BCFA son marcadores importantes de la fermentación de proteínas, lo que probablemente sea perjudicial para el huésped (Yang & Rose, 2016).

4.3.1.19 Antidepresivos (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son fármacos cuyo consumo se ha incrementado significativamente. Se prescriben como tratamiento de primera línea en trastornos mentales como la depresión, trastorno obsesivo compulsivo, fobias y ansiedad, son más seguros y tolerables en comparación con otros utilizados en décadas anteriores. La fluoxetina fue el primer ISRS lanzado en el mercado, introducido en 1987, desde entonces, esta clase de fármacos antidepresivos se han convertido en los psicotrópicos más prescritos en diferentes países. La creciente evidencia de la compleja interacción entre las enfermedades y la microbiota intestinal subraya la importancia que tienen ambos en la variación interindividual, el metabolismo y la respuesta a los medicamentos (Marasine *et al.*, 2021).

En este contexto, es importante destacar el trabajo de Siopi *et al.* (2020) donde demostraron que el estrés crónico y la depresión afectan la eficacia de la fluoxetina, los resultados evidenciaron una correlación entre los niveles de *Firmicutes* y Triptófano (Trp), los investigadores sugirieron que la disminución de Trp podría deberse a las perturbaciones generales inducidas por la disbiosis de la microbiota, ya el Trp es utilizado por algunas cepas de bacterias intestinales para su propio metabolismo, también se reveló que la disbiosis inducida por el estrés afectó la eficacia de la fluoxetina a través de cambios en el metabolismo de Trp.

Un año anterior Lukić *et al.* (2019) demostraron que los ratones tratados con uno de los cinco antidepresivos (fluoxetina, estacilopram, venlafaxina, duloxetina o desipramina) presentaron una reducción en la abundancia de *Ruminococcus*, *Adlercreutzia* y una *Alphaproteobacteria* no clasificada.

De manera similar, los cambios en la microbiota intestinal inducidos por los antidepresivos pueden estar mediados por la actividad antimicrobiana directa. Se ha reportado que fármacos ISRS como la paroxetina, sertralina y fluoxetina están asociados con actividad antimicrobiana de amplio espectro, contra cepas de *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas* y *Citrobacter*.

La sertralina también puede influir en el crecimiento microbiano al actuar sinérgicamente con otros medicamentos, por ejemplo, aumentando la eficacia de los antibióticos de tetraciclina y fluoroquinolona coadministrados contra una cepa asociada con infecciones del tracto urinario como la bacteria *Corynebacterium urealyticum* (Walsh *et al.*, 2018).

4.3.1.20 Cloranfenicol

Es un antibiótico nitroaromático natural que se aisló del cultivo de la bacteria Gram (+) *Streptomyces*. Aunque es eficaz en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas, la utilidad clínica del cloranfenicol es limitada debido a sus efectos secundarios, como la neurotoxicidad y toxicidad hematológica (Guo *et al.*, 2020).

El cloranfenicol contiene una amida de ácido dicloroacético y un grupo nitrobenceno que sufre metabolismo bacteriano en el tracto gastrointestinal. Se ha reportado que la incubación de cloranfenicol con bacterias que se encuentran comúnmente en las heces humanas y la microbiota intestinal son capaces de metabolizar el cloranfenicol en varios metabolitos, incluido el metabolito tóxico p-aminofenil-2-amina-1.3-propanodiol relacionado con el riesgo de aplasia medular.

La aplasia medular se encontró solo en un pequeño porcentaje de pacientes que recibieron cloranfenicol por vía oral, por lo que la microbiota contenía una gran cantidad de microorganismos coliformes capaces de producir metabolitos tóxicos de cloranfenicol (Jourova *et al* 2016).

4.3.1.21 Deleobuvir

Es un inhibidor no nucleósido de la ARN polimerasa NS5B utilizado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (Guo *et al.*, 2020). Un estudio que utilizó deleobuvir radiomarcado en voluntarios sanos reveló que la concentración plasmática máxima de este fármaco se alcanza entre 3.5 y 5 horas después de la administración oral. Se identificaron dos metabolitos principales de deleobuvir en plasma, un glucurónido de acilo y un metabolito de reducción de alqueno formado en el tracto gastrointestinal (GI) por bacterias intestinales (CD6168, con actividad antiviral 10 veces menor que deleobuvir), estos dos metabolitos representaban el 20% y el 15% de la radioactividad total en sangre respectivamente. Los investigadores señalaron que la cantidad de CD6168 excretada en la bilis fue mínima (menos del 3% de la dosis) en ratas, por lo que de esta manera concluyeron que este metabolito detectado en las heces se produce en el tracto gastrointestinal (Chen *et al.*, 2015).

Otro estudio realizado por McCabe *et al.* (2015) en ratas pretratadas con antibióticos (estreptomina y neomicina) se observó que la exposición plasmática de CD6168 disminuyó nueve veces en comparación con las ratas del control después de la administración oral de deleobuvir.

En las ratas tratadas con antibióticos, la mayor parte de la dosis de deleobuvir se encontró en las heces como fármaco original, lo que también sugiere que las bacterias intestinales determinan la disposición del deleobuvir y sus metabolitos. Aunque en la literatura se ha reportado la contribución de estos dos principales metabolitos en las interacciones farmacológicas, los esfuerzos para definir mejor los factores que determinan la exposición de este fármaco después de la administración oral aún no se han dilucidado, por lo que será necesario trabajar en identificar las enzimas bacterianas intestinales responsables de la reducción de alquenos de deleobuvir (Sane *et al.*, 2016).

4.3.1.22 Tacrolimus

Es un inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo de órganos después de un trasplante, tiene una ventana terapéutica estrecha, por lo tanto, las concentraciones de tacrolimus por encima y por debajo se asocian con toxicidad (nefrotoxicidad y neurotoxicidad) y rechazo de injerto, respectivamente (Campagne *et al.*, 2019).

El tacrolimus muestra una biodisponibilidad baja y variable después de la administración oral, y aunque los factores aún no están del todo comprendidos, se ha demostrado que los microorganismos intestinales participan de cierta manera en el metabolismo de este fármaco. Se ha evidenciado que ciertas bacterias intestinales como *F. prausnitzii* produce un metabolito en particular, producto de la ceto-reducción C-9 de tacrolimus, pero las pruebas de actividad farmacológicas demostraron que su potencia era 15 veces menor que el compuesto original (Guo *et al.*, 2019). También se ha informado que la microbiota intestinal influye en la dosificación de tacrolimus, Zhang *et al.* (2018) demostraron que dosis altas de tacrolimus altera significativamente la abundancia de *Allobaculum*, *Bacteroidetes* y *Lactobacillus*.

Como se ha mencionado anteriormente el uso de ciertos medicamentos como los antibióticos han tenido cierta correlación en el metabolismo del fármaco en cuestión. En el caso del tacrolimus se demostró que la eritromicina, claritromicina, cloranfenicol y la clindamicina administrados por vía oral, aumentan la exposición al fármaco. Dado que estos antibióticos inhiben la función de CYP3A4 (citocromo P4503A4) y/o la glicoproteína P, aún no está claro si la actividad antibacteriana (es decir, el agotamiento de las bacterias intestinales) es la única responsable del efecto sobre la exposición del tacrolimus (Guo *et al.*, 2020).

4.3.1.23 Otros

Además de los fármacos antes mencionados, la microbiota intestinal es experta en otras reacciones que pueden ocurrir en los propios fármacos, profármacos o metabolitos conjugados. Un ejemplo es la biotransformación de fármacos a través de la hidrólisis, por ejemplo, el metotrexato en el que se observó que era metabolizado por la microbiota intestinal de ratones normales. Estudios posteriores han demostrado la formación de al menos tres metabolitos, siendo el principal identificado como ácido 4-amino-4-desoxi-N¹⁰-metilpteroico (APA). El metabolito también se encontró en la orina y heces de ratones a los que se les administró el fármaco (Wilson & Nicholson, 2017).

Para mejorar las propiedades farmacéuticas en particular la solubilidad, algunos fármacos pueden administrarse como profármacos de éster de fosfato o sulfato y pueden actuar sobre estos mediante enzimas hidrolíticas producidas por la microbiota intestinal. Como por ejemplo en el caso del laxante picosulfato de sodio, que se administra como disulfato, la eficacia depende de su conversión en 4,4'-dihidroxifenil-(2 piridil)-metano por las bacterias intestinales (Wilson & Nicholson, 2017).

En los últimos años también se han realizado estudios sobre el efecto de los probióticos en la farmacocinética de ciertos fármacos. Se ha observado que la farmacocinética del hipoglucemiante oral gliclazida (administrada en dosis única de 20 mg. kg⁻¹), se vio significativamente alterada en ratas diabéticas pretratadas con un cóctel de tres probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis*) durante tres días. En animales diabéticos, el tratamiento con probióticos estimuló la absorción de la gliclazida (Walsh *et al.*, 2018).

De manera similar un estudio realizado por Matuskova (2014), reveló que el tratamiento con probióticos alteró significativamente la absorción del agente antiarrítmico amiodarona. En este estudio la cepa probiótica de *E. coli* Nissile (EcN) 1917 se administró en ratas durante 7 días, antes de una dosis oral única de clorhidrato de amiodarona ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), EcN aumentó significativamente la biodisponibilidad de la amiodarona en un 43 % en comparación con las ratas de control tratadas con solución salina. No se observó ningún efecto significativo con el tratamiento de una cepa de *E. coli* no probiótica, lo que indica además que los cambios en la farmacocinética del fármaco mediada por bacterias pueden ser específicos para cada cepa.

5.- Discusión

Como se mencionó anteriormente en esta revisión se da a conocer diversos estudios los cuales han investigado las interacciones entre los fármacos y la microbiota intestinal.

Si bien durante los últimos años se ha investigado e informado que la microbiota intestinal puede influir en la biodisponibilidad de los fármacos orales mediante la actividad de las enzimas microbianas, afectando el transporte del fármaco o modificando las propiedades gastrointestinales (Zhang *et al.*, 2021), muchas de las reacciones químicas y otros factores que puedan intervenir aún son desconocidas, y aunque se han empleado métodos para estudiar la estructura, diversidad y funcionamiento de la microbiota intestinal, métodos tradicionales como el cultivo pierden importancia, ya que únicamente el 5-20 % de las especies bacterianas son cultivables por métodos estándar (Almeida *et al.*, 2019). Hasta 2019 se informó que el número de especies no cultivadas en la microbiota intestinal llegó a 1952 (Costa, & Weese, 2019).

Por ejemplo, para algunos fármacos descritos en esta revisión la identificación y caracterización de los microorganismos y enzimas gastrointestinales que pueden llegar a interactuar no se conocen por completo, pero están sentando las bases para futuras investigaciones y hoy en día los avances en la metagenómica, metabolómica, herramientas bioinformáticas, así como mejores técnicas de cultivo, permiten la identificación de microorganismos gastrointestinales específicos y sus enzimas que median la biotransformación de fármacos y así optimizar los resultados para una mejor terapia con medicamentos para el beneficio del huésped.

Aunque vale la pena señalar que muchos de los estudios clínicos que evalúan la farmacocinética de nuevos medicamentos han ignorado en su mayoría los importantes efectos directos e indirectos de la microbiota intestinal sobre el metabolismo y la eficacia de los fármacos.

Sin embargo, aunque el metabolismo de los fármacos por parte de la microbiota intestinal es un campo de estudio aun poco explorado, se han realizado esfuerzos para estudiar en este tema.

Hoy en día, se están empleando varias estrategias emergentes de alto rendimiento para predecir y caracterizar las interacciones entre los microorganismos intestinales y los fármacos (Mallory *et al.*, 2018; Guthrie *et al.*, 2019). Por ejemplo, algunas herramientas disponibles para predecir el metabolismo de fármacos se basan principalmente en procesos metabólicos (reacciones de

hidrólisis, oxidación-reducción y reacciones de conjugación), MetaSite, Metaprint2D, ADMET Predictor, Metabolism Module simulation Plus, RS-Web Predictor y FAME. No fue hasta 2017 que Sharman y colaboradores desarrollaron una herramienta computacional única para predecir la biotransformación de xenobióticos/fármacos en el intestino humano por las enzimas metabólicas codificadas por las bacterias.

En 2019, Guthrie *et al.* desarrollaron y probaron una herramienta llamada MicrobeFDT, que permite comprender las complejas interacciones entre microorganismos-dieta-fármaco-fenotipo del paciente. En MicrobeFDT, 10,000 compuestos producidos por el cuerpo humano o que se encuentran en alimentos o medicamentos se agrupan en función de su estructura. Los compuestos están vinculados a las enzimas microbianas que interactúan con ellos y los medicamentos se anotan con información sobre toxicidades conocidas. El resultado es una red donde los compuestos con estructura similar se enlazan entre sí y la red facilita a los investigadores determinar que compuestos se ven afectados por la microorganismos intestinales particulares (Guthrie, *et al.*, 2019).

Algunas perspectivas en este campo de investigación apuntan al uso de probióticos como herramienta de modificación de la microbiota intestinal para conseguir mayor eficacia y menor toxicidad del tratamiento farmacológico, concretamente, dichas mejoras en la efectividad farmacológica serían específicas de especies y cepas, contribuyendo así a la tendencia a un tratamiento individualizado que responda a las características específicas de cada individuo.

No obstante, se ha reportado que ciertos probióticos al administrarse de manera conjunta con ciertos fármacos, afecta de manera positiva o negativamente la farmacocinética de los fármacos. Por ejemplo, la administración del probiótico *E.coli* Nissle 1917, ha demostrado influir en la absorción del fármaco antiarrítmico amiodarona, aumentando su biodisponibilidad hasta en un 43% (Matuskova *et al.*, 2014), en contraste, el área bajo la curva del paracetamol disminuyó después del tratamiento con el probiótico *Lactobacillus reuteri* K8 (Kim *et al.*, 2018). Por lo que toca seguir investigando al respecto.

En el futuro es importante que incorporemos los esfuerzos de caracterización y descubrimientos de enzimas en las investigaciones del metabolismo de fármacos, solo al obtener una comprensión molecular de estos procesos podemos aprovechar las notables habilidades químicas de este mundo microbianos tan complejo.

Hasta la fecha, sólo se ha determinado el impacto de la microbiota en algunos fármacos y sustancias naturales, pero se espera que en los próximos años la cifra aumente. Dicho impacto puede suponer un aumento o una disminución de la eficacia, o bien un aumento de la toxicidad. Sin embargo, en muchos casos, todavía se desconoce de qué forma la microbiota actúa, aunque como ya se mencionó anteriormente, si hay evidencia que ejerce algún tipo de efecto en el huésped.

6.- Conclusión

Además del metabolismo del propio hospedador, la microbiota intestinal juega un papel importante en el metabolismo de los fármacos, la evidencia ha demostrado la importancia de esta simbiosis en la fisiología y fisiopatología de muchas enfermedades. Entonces debido a que los fármacos alteran la microbiota intestinal del hospedador y/o viceversa, los efectos de tales perturbaciones pueden ser duraderos y tener múltiples consecuencias que incluyen desde tener una mayor susceptibilidad a las infecciones, hasta la posibilidad de reducir la eficacia de un fármaco o llegar a la toxicidad.

Aunque el desarrollo de nuevos medicamentos personalizados aún es lento, requerirá la investigación del papel de la microbiota en la variación interindividual de las acciones de cada fármaco, ya que es bien sabido que la microbiota cambia continuamente en la diferentes etapas de la vida de una persona, eso sin contar otros factores ya mencionados anteriormente como, la edad, la dieta y la patología de cada individuo.

7.- BIBLIOGRAFÍA

Akel, T., & Bekheit, S. (2018). Loperamide cardiotoxicity: "A Brief Review". *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 23(2), e12505. <https://doi.org/10.1111/anec.12505>.

Almeida, A., Mitchell, A. L., Boland, M., Forster, S. C., Gloor, G. B., Tarkowska, A., Lawley, T. D., & Finn, R. D. (2019). A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*, 568(7753), 499–504. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0965-1>.

Alvarado, Y. A., Lozada, C. G., Llerena, B. G., Macavilca, F. R., Sadia, X., Poma, G. J., & Ismodes, N.S. (2014). Determinación del margen terapéutico y estudio de la equivalencia biofarmacéutica de las tabletas multifuentes de digoxina de 0,25 mg. *Horizonte Médico (Lima)*, 14(4), 48-52.

Álvarez, C. G., Guarner, F., Requena, T., & Marcos, A., (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35(spe6), 11-15. Epub 06 de julio de 2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2280>.

Álvarez, J., Fernández, R. J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz, P. M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. *Microbiota intestinal y salud. Gastroenterología y hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>.

Avoli, M., & Krnjević, K. (2016). The Long and Winding Road to Gamma-Amino-Butyric Acid as Neurotransmitter. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43(2), 219–226. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.333>.

Bahr, S. M., Tyler, B. C., Wooldridge, N., Butcher, B. D., Burns, T. L., Teesch, L. M., Oltman, C. L., Azcarate-Peril, M. A., Kirby, J. R., & Calarge, C. A. (2015). 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. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.135>.

Balon, R., Sonino, N., & Rafanelli, C. (2021). Benzodiazepines Role in Managing Gastrointestinal Disorders. *Psychotherapy and psychosomatics*, 90(2), 81–84. <https://doi.org/10.1159/000510686>.

Berkowitz, L., Pardo, R. C., Salazar, G. A., Salazar, E. F., Miranda, J. P., Ramírez, G., Chávez, J. L., Kalergis, A. M., Bueno, S. M., & Álvarez, L.M. (2019). Mucosal Exposure to Cigarette Components Induces Intestinal Inflammation and Alters Antimicrobial Response in Mice. *Frontiers in immunology*, 10, 2289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02289>.

Bravo, D., Hoare, A., Soto, C., Valenzuela, M. A., & Quest, A. F. (2018). *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World journal of gastroenterology*, 24(28), 3071–3089. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i28.3071>.

Bretler, T., Weisberg, H., Koren, O., & Neuman, H. (2019). The effects of antipsychotic medications on microbiome and weight gain in children and adolescents. *BMC medicine*, 17(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1346-1>.

Butzbach, D. M., Stockham, P. C., Kobus, H. J., Sims, D. N., Byard, R. W., Lokan, R. J., & Walker, G. S. (2013). Bacterial degradation of risperidone and paliperidone in decomposing blood. *Journal of forensic sciences*, 58(1), 90–100. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02280.x>.

Campagne, O., Mager, D. E., Brazeau, D., Venuto, R. C., & Tornatore, K. M. (2019). The impact of tacrolimus exposure on extrarenal adverse effects in adult renal transplant recipients. *British journal of clinical pharmacology*, 85(3), 516–529. <https://doi.org/10.1111/bcp.13811>.

Chen, L. Z., Sabo, J. P., Philip, E., Rowland, L., Mao, Y., Latli, B., Ramsden, D., Mandarino, D. A., & Sane, R. S. (2015). Mass balance, metabolite profile, and in vitro-in vivo comparison of clearance pathways of deleobuvir, a hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(1), 25–37. <https://doi.org/10.1128/AAC.03861-14>.

Chen, T., Li, R., & Chen, P. (2021). Gut Microbiota and Chemical-Induced Acute Liver Injury. *Frontiers in physiology*, 12, 688780. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.688780>.

Chen, X., Zuo, Q., Hai, Y., & Sun, X. J. (2011). Lactulose: an indirect antioxidant ameliorating inflammatory bowel disease by increasing hydrogen production. *Medical hypotheses*, 76(3), 325–327. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.09.026>.

Choi, J., & Fenando, A. (2021). Sulfasalazine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557809>.

Choi, M. S., Yu, J. S., Yoo, H. H., & Kim, D. H. (2018). The role of gut microbiota in the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Pharmacological research*, 130, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.019>.

Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood, Martin. R., Kerins, D. M., Quigley, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Molloy, M. G., Falvey, E., Shanahan, F., & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913–1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>.

Colotti, G., & Rinaldi, T. (2020). The central role of gut microbiota in drug metabolism and personalized medicine. *Future medicinal chemistry*, 12(13), 1197–1200. <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0023>.

Costa, M., & Weese, J. S. (2019). Methods and basic concepts for microbiota assessment. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 249, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.005>.

Cui, X., Wang, H., Ye, Z., Li, Y., Qiu, X., & Zhang, H. (2021). Fecal microbiota profiling in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients with irritable bowel syndrome-type symptoms. *BMC gastroenterology*, 21(1), 433. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02015-w>.

Cussotto, S., Walsh, J., Golubeva, A. V., Zhdanov, A. V., Strain, C. R., Fouhy, F., Stanton, C., Dinan, T. G., Hyland, N. P., Clarke, G., Cryan, J. F., & Griffin, B. T. (2021). The gut microbiome influences the bioavailability of olanzapine in rats. *EBioMedicine*, 66, 103307. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103307>.

Dahlin, M., & Prast-Nielsen, S. (2019). The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*, 44, 741–746. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.024>.

Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (Suppl 1), 4554–4561. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>.

Dey, P. (2020). The role of gut microbiome in chemical-induced metabolic and toxicological murine disease models. *Life sciences*, 258, 118172. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118172>.

Dias, A. M., Cordeiro, G., Estevinho, M. M., Veiga, R., Figueira, L., Reina, C. M., Magro, F., & the Clinical Pharmacology Unit, São João Hospital University Centre (2020). Gut bacterial microbiome composition and statin intake-A systematic review. *Pharmacology research & perspectives*, 8(3), e00601. <https://doi.org/10.1002/prp2.601>.

Dikeocha, I. J., Al-Kabsi, A. M., Miftahussurur, M., & Alshawsh, M. A. (2022). Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 36(6), e22350. <https://doi.org/10.1096/fj.202101986R>.

Ding, K., Chen, J., Zhan, W., Zhang, S., Chen, Y., Long, S., & Lei, M. (2021). Microbiome Links Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Dietary Fiber via the Gut-Lung Axis: A Narrative Review. *COPD*, 19(1), 10–17. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.2019208>.

Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagraera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., Cornett, E. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2021). Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurology international*, 13(4), 594–607. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>.

Enright, E. F., Gahan, C. G., Joyce, S. A., & Griffin, B. T. (2016). The Impact of the Gut Microbiota on Drug Metabolism and Clinical Outcome. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(3), 375–382.

Ghaffari, S., Abbasi, A., Somi, M. H., Moaddab, S. Y., Nikniaz, L., Kafil, H. S., & Ebrahimzadeh Leylabadlo, H. (2022). *Akkermansia muciniphila*: from its critical role in human health to strategies for promoting its abundance in human gut microbiome. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–21. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2045894>.

Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>.

Gomez, A.L., Barrett, H. L., Wilkinson, S. A., Callaway, L. K., McIntyre, H. D., Morrison, M., & Dekker, N M. (2018). Low dietary fiber intake increases *Collinsella* abundance in the gut microbiota of overweight and obese pregnant women. *Gut microbes*, 9(3), 189–201. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1406584>.

Guerra, O. A., González, O. G., La Ragione, R. M., Woodward, M. J., Collins, J. W., Pérez, J. F., & Martín, O S. (2014). Lactulose and *Lactobacillus plantarum*, a potential complementary synbiotic to control postweaning colibacillosis in piglets. *Applied and environmental microbiology*, 80(16), 4879–4886. <https://doi.org/10.1128/AEM.00770-14>.

Guo, Y., Crnkovic, C. M., Won, K. J., Yang, X., Lee, J. R., Orjala, J., Lee, H., & Jeong, H. (2019). Commensal Gut Bacteria Convert the Immunosuppressant Tacrolimus to Less Potent Metabolites. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 47(3), 194–202. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.084772>.

Guo, Y., Lee, H., & Jeong, H. (2020). Gut microbiota in reductive drug metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*, 171, 61–93. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.04.002>.

Guthrie, L., Wolfson, S., & Kelly, L. (2019). The human gut chemical landscape predicts microbe-mediated biotransformation of foods and drugs. *eLife*, 8, e42866. <https://doi.org/10.7554/eLife.42866>.

Haiser, H. J., & Turnbaugh, P. J. (2012). Is it time for a metagenomic basis of therapeutics?. *Science (New York, N.Y.)*, 336(6086), 1253–1255. <https://doi.org/10.1126/science.1224396>.

Haiser, H. J., Seim, K. L., Balskus, E. P., & Turnbaugh, P. J. (2014). Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut microbes*, 5(2), 233–238. <https://doi.org/10.4161/gmic.27915>.

Hashim, H., Azmin, S., Razlan, H., Yahya, N. W., Tan, H. J., Manaf, M. R., & Ibrahim, N. M. (2014). Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. *PloS one*, 9(11), e112330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112330>.

Hedner, T., Samulesson, O., Währborg, P., Wadenvik, H., Ung, K. A., & Ekblom, A. (2004). Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*, 64(20), 2315–2345. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464200-00004>.

Herrmann I, Repke K. Transformation of cardenolides by microorganisms in the intestine. In: Schubert K, editor. *Proceedings of the 2nd Symposium Über Biochemische Aspekte der Steroidforschung*; 1968; Berlin, Germany. Berlin: Akademie-Verlag; 1969. P. 115–119.

Hughes, R. L. (2020). A Review of the Role of the Gut Microbiome in Personalized Sports Nutrition. *Frontiers in nutrition*, 6, 191. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00191>.

Hutka, B., Lázár, B., Tóth, A.S., Ágg, B., László, S.B., Makra, N., Ligeti, B., Scheich, B., Király, K., Al-Khrasani, M., Szabó, D., Ferdinandy, P., Gyires, K., & Zádori, Z.S (2021) The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Ketorolac Alters the Small Intestinal Microbiota and Bile Acids Without Inducing Intestinal Damage or Delaying Peristalsis in the Rat. *Front. Pharmacol.* 12:664177. doi: 10.3389/fphar.2021.664177.

Icaza, C. M., (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad [Gut microbiota in health and disease]. *Revista de gastroenterología de México*, 78(4), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004>.

Imhann, F., Vich, V. A., Bonder, M. J., Lopez, M. A., Koonen, D., Fu, J., Wijmenga, C., Zhernakova, A., & Weersma, R. K. (2017). The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut microbes*, 8(4), 351–358. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1284732>.

Isaac, S., Scher, J. U., Djukovic, A., Jiménez, N., Littman, D. R., Abramson, S. B., Pamer, E. G., & Ubeda, C. (2017). Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(1), 128–136. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw383>.

Jaillier, R., Dan, W., & Becerra, R. (2021). Relationship between bile acids and intestinal microbiota, can it be considered an etiological factor in various cholangiopathies? A narrative review *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 4 (4):40-55. <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n4.287>.

Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund, K M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS one*, 5(3), e9836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>.

Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *The ISME journal*, 1(1), 56–66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>.

Jernberg, C., Lofmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2010). Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, 156(11), 3216–3223.

Jourova, L., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2016). Human gut microbiota plays a role in the metabolism of drugs. *Biomedical Papers*, 160(3), 317–326. doi: 10.5507/bp.2016.039.

Jourova, L., Anzenbacher, P., Matuskova, Z., Vecera, R., Strojil, J., Kolar, M., Nobilis, M., Hermanova, P., Hudcovic, T., Kozakova, H., Kverka, M., & Anzenbacherova, E. (2019). Gut microbiota metabolizes nabumetone in vitro: Consequences for its bioavailability in vivo in the rodents with altered gut microbiome. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 49(11), 1296–1302. <https://doi.org/10.1080/00498254.2018.1558310>

Jourova, L., Vavreckova, M., Zemanova, N., Anzenbacher, P., Langova, K., Hermanova, P., Hudcovic, T., & Anzenbacherova, E. (2020). Gut Microbiome Alters the Activity of Liver Cytochromes P450 in Mice With Sex-Dependent Differences. *Frontiers in pharmacology*, 11, 01303. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01303>.

Kang, M. J., Kim, H. G., Kim, J. S., Oh, D. G., Um, Y. J., Seo, C. S., Han, J. W., Cho, H. J., Kim, G. H., Jeong, T. C., & Jeong, H. G. (2013). The effect of gut microbiota on drug metabolism. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 9 (10), 1295–1308. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.807798>.

Karakan, T., Tuohy, K. M., & Janssen-van, S. G. (2021). Low-Dose Lactulose as a Prebiotic for Improved Gut Health and Enhanced Mineral Absorption. *Frontiers in nutrition*, 8, 672925. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.672925>.

Kelly, J. R., Keane, V. O., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2019). Mood and Microbes: Gut to Brain Communication in Depression. *Gastroenterology clinics of North America*, 48(3), 389–405. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.04.006>.

Kim, D. H. (2015). Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10), 1581–1589. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063867>.

Kim, I. S., Yoo, D. H., Jung, I. H., Lim, S., Jeong, J. J., Kim, K. A., Bae, O. N., Yoo, H. H., & Kim, D. H. (2016). Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochemical pharmacology*, 122, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.023>.

Kim, J. K., Choi, M. S., Jeong, J. J., Lim, S. M., Kim, I. S., Yoo, H. H., & Kim, D. H. (2018). Effect of Probiotics on Pharmacokinetics of Orally Administered Acetaminophen in Mice. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 46(2), 122–130. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.077222>.

Konishi, H., Fujiya, M., Tanaka, H., Ueno, N., Moriichi, K., Sasajima, J., Ikuta, K., Akutsu, H., Tanabe, H., & Kohgo, Y. (2016). Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nature communications*, 7, 12365. <https://doi.org/10.1038/ncomms12365>.

Kwan, S. Y., Chuang, Y. C., Huang, C. W., Chen, T. C., Jou, S. B., & Dash, A. (2015). Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy. *CNS neuroscience & therapeutics*, 21(9), 683–691. <https://doi.org/10.1111/cns.12418>.

Lee, H. J., Zhang, H., Orlovich, D. A., & Fawcett, J. P. (2012). The influence of probiotic treatment on sulfasalazine metabolism in rat. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 42(8), 791–797. <https://doi.org/10.3109/00498254.2012.660508>.

Lee, H. W., Park, S. H., Weng, M. W., Wang, H. T., Huang, W. C., Lepor, H., Wu, X. R., Chen, L. C., & Tang, M. S. (2018). E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(7), E1560–E1569. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718185115>.

Lewis, K., & Strandwitz, P. (2019). Microbes make metabolic mischief by targeting drugs. *Nature*, 570(7762), 453–454. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-01851-x>.

Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., Schlegel, M. L., Tucker, T. A., Schrenzel, M. D., Knight, R., & Gordon, J. I. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science (New York, N.Y.)*, 320(5883), 1647–1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>.

Liang, X., Bittinger, K., Li, X., Abernethy, D. R., Bushman, F. D., & FitzGerald, G. A. (2015). Bidirectional interactions between indomethacin and the murine intestinal microbiota. *eLife*, 4, e08973. <https://doi.org/10.7554/eLife.08973>.

Limbana, T., Khan, F., & Eskander, N. (2020). Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus*, 12(8), e9966. <https://doi.org/10.7759/cureus.9966>.

Lindenbaum, J., Rund, D. G., Butler, V. P., Jr, Tse-Eng, D., & Saha, J. R. (1981). Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *The New England journal of medicine*, 305(14), 789–794. <https://doi.org/10.1056/NEJM198110013051403>.

LoGuidice, A., Wallace, B. D., Bendel, L., Redinbo, M. R., & Boelsterli, U. A. (2012). Pharmacologic targeting of bacterial β -glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 341(2), 447–454. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.191122>.

- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>.
- Lukić, I., Getselter, D., Ziv, O., Oron, O., Reuveni, E., Koren, O., & Elliott, E. (2019). Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Translational psychiatry*, 9(1), 133. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>.
- Lv, G., Cheng, N., & Wang, H. (2017). The gut microbiota, tumorigenesis, and liver diseases. *Engineering*, 3(1), 110–114. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.017>.
- Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E. E., Brochado, A. R., Fernandez, K. C., Dose, H., Mori, H., Patil, K. R., Bork, P., & Typas, A. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555(7698), 623–628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>.
- Maini, R. V., Bess, E. N., Bisanz, J. E., Turnbaugh, P. J., & Balskus, E. P. (2019). Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*, 364(6445), eaau6323. <https://doi.org/10.1126/science.aau6323>.
- Mäkivuokko, H., Tiihonen, K., Tynkkynen, S., Paulin, L., & Rautonen, N. (2010). The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *The British journal of nutrition*, 103(2), 227–234. <https://doi.org/10.1017/S0007114509991553>.
- Mallory, E. K., Acharya, A., Rensi, S. E., Turnbaugh, P. J., Bright, R. A., & Altman, R. B. (2018). Chemical reaction vector embeddings: towards predicting drug metabolism in the human gut microbiome. *Pacific Symposium on Biocomputing*. Pacific Symposium on Biocomputing, 23, 56–67.
- Mani, S., Boelsterli, U. A., & Redinbo, M. R. (2014). Understanding and modulating mammalian-microbial communication for improved human health. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54, 559–580. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140007>.
- Marasine, N. R., Sankhi, S., Lamichhane, R., Marasini, N. R., & Dangi, N. B. (2021). Use of Antidepressants among Patients Diagnosed with Depression: A Scoping Review. *BioMed research international*, 2021, 6699028. <https://doi.org/10.1155/2021/6699028>.
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., & Furet, J. P. (2009). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, 9, 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
- Maseda, D., Zackular, J. P., Trindade, B., Kirk, L., Roxas, J. L., Rogers, L. M., Washington, M. K., Du, L., Koyama, T., Viswanathan, V. K., Vedantam, G., Schloss, P. D., Crofford, L. J., Skaar, E. P., & Aronoff, D. M. (2019). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis while Dysregulating the Inflammatory Response. *mBio*, 10(1), e02282-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02282-18>.
- Matuskova, Z., Anzenbacherova, E., Vecera, R., Tlaskalova, H. H., Kolar, M., & Anzenbacher, P. (2014). Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli* Nissle 1917 on amidarone absorption in rats. *PloS one*, 9(2), e87150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087150>.

Mazaleuskaya, L. L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., FitzGerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(8), 416–426. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000150>.

McCabe, M., Sane, R. S., Keith-Luzzi, M., Xu, J., King, I., Witcher-Johnstone, A., Johnstone, N., Tweedie, D. J., & Li, Y. (2015). Defining the Role of Gut Bacteria in the Metabolism of Deleobuvir: *in vitro and in vivo* Studies. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 43(10), 1612–1618. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.064477>.

Merino, R. J. A., Taracena, P. S., Díaz, G. E. J., & Rodríguez, W. F. L. (2021). Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med.* 2021, 19 (1), 92-100. <https://dx.doi.org/10.35366/98577>.

Moreira, R., Pereira, D. M., Valentão, P., & Andrade, P. B. (2018). Pyrrolizidine Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Toxicology and Food Safety. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1668. <https://doi.org/10.3390/ijms19061668>.

Nobilis, M., Mikušek, J., Szotáková, B., Jirásko, R., Holčapek, M., Chamseddin, C., Jira, T., Kučera, R., Kuneš, J., & Pour, M. (2013). Analytical power of LLE-HPLC-PDA-MS/MS in drug metabolism studies: identification of new nabumetone metabolites. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 80, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.03.006>.

Noh, K., Kang, Y. R., Nepal, M. R., Shakya, R., Kang, M. J., Kang, W., Lee, S., Jeong, H. G., & Jeong, T. C. (2017). Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs. *Archives of pharmacal research*, 40(12), 1345–1355. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0986-y>.

Olivares, M., Lara, V. F., Sierra, S., Boza, J., & Xaus, J. (2008). Beneficial effects of the probiotics of breast milk. *Acta Paediatrica Espanola*, 66(4), 183.

Oscarsson, E., Håkansson, Å., Andrén, C., Molin, G., & Agardh, D. (2021). Effects of Probiotic Bacteria Lactobacillaceae on the Gut Microbiota in Children With Celiac Disease Autoimmunity: A Placebo-Controlled and Randomized Clinical Trial. *Frontiers in nutrition*, 8, 680771. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.680771>.

Plou, R. A (2019). Influencia de la microbiota en el tratamiento farmacológico [Tesis de fin de grado, Universidad Complutense]. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ALBA%20PLOU%20ROJAS>.

Pollet, R. M., D'Agostino, E. H., Walton, W. G., Xu, Y., Little, M. S., Biernat, K. A., Pellock, S. J., Patterson, L. M., Creekmore, B. C., Isenberg, H. N., Bahethi, R. R., Bhatt, A. P., Liu, J., Gharaibeh, R. Z., & Redinbo, M. R. (2017). An Atlas of β -Glucuronidases in the Human Intestinal Microbiome. *Structure*, 25(7), 967–977.e5. <https://doi.org/10.1016/j.str.2017.05.003>.

Prudhviraj, G., Vaidya, Y., Singh, S. K., Yadav, A. K., Kaur, P., Gulati, M., & Gowthamarajan, K. (2015). Effect of co-administration of probiotics with polysaccharide based colon targeted delivery systems to optimize site specific drug release. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 97, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.09.012>.

Pushpass, R. G., Alzoufairi, S., Jackson, K. G., & Lovegrove, J. A. (2022). Circulating bile acids as a link between the gut microbiota and cardiovascular health: impact of prebiotics, probiotics and polyphenol-rich foods. *Nutrition research reviews*, 35(2), 161–180. <https://doi.org/10.1017/S0954422421000081>.

Rajilić, S. M., Biagi, E., Heilig, H. G., Kajander, K., Kekkonen, R. A., Tims, S., & de Vos, W. M. (2011). Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 141(5), 1792–1801. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043>.

Rogers, M., & Aronoff, D. M. (2016). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22(2), 178. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.003>.

Sane, R. S., Ramsden, D., Sabo, J. P., Cooper, C., Rowland, L., Ting, N., Whitcher-Johnstone, A., & Tweedie, D. J. (2016). Contribution of Major Metabolites toward Complex Drug-Drug Interactions of Deleobuvir: In Vitro Predictions and In Vivo Outcomes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 44(3), 466–475. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066985>.

Schnorr, S. L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., Turrone, S., Biagi, E., Peano, C., Severgnini, M., Fiori, J., Gotti, R., De Bellis, G., Luiselli, D., Brigidi, P., Mabulla, A., Marlowe, F., Henry, A. G., & Crittenden, A. N. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature communications*, 5, 3654. <https://doi.org/10.1038/ncomms4654>.

Sędzikowska, A., & Szablewski, L. (2021). Human Gut Microbiota in Health and Selected Cancers. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13440. <https://doi.org/10.3390/ijms222413440>.

Sequeira, Q.C.M., Casares, F.D.A. (2018) Más allá del riesgo cardiovascular: Rol de la Simvastatina en enfermedades neurodegenerativas. *Rev Clin Esc Med*. 8(5):1-11. https://doi.org/10.15517/rc_uchsjd.v8i5.35048.

Sharma, A. K., Jaiswal, S. K., Chaudhary, N., & Sharma, V. K. (2017). A novel approach for the prediction of species-specific biotransformation of xenobiotic/drug molecules by the human gut microbiota. *Scientific reports*, 7(1), 9751. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10203-6>.

Shoja, S. S., & Gilanipoor, M. (2014). A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia. *Schizophrenia research and treatment*, 2014, 307202. <https://doi.org/10.1155/2014/307202>.

Siopi, E., Chevalier, G., Katsimpardi, L., Saha, S., Bigot, M., Moigneu, C., Eberl, G., & Lledo, P. M. (2020). Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell reports*, 30(11), 3682–3690.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.099>.

Sousa, T., Yadav, V., Zann, V., Borde, A., Abrahamsson, B., & Basit, A. W. (2014). On the colonic bacterial metabolism of azo-bonded prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(10), 3171–3175. <https://doi.org/10.1002/jps.24103>.

Storhaug, L. W., Enger, A., Hjelmeland, K., Øiestad, E. L., & Vindenes, V. (2012). Prolonged excretion of 7-aminoclonazepam in urine after repeated ingestion of clonazepam: a case report. *Forensic science international*, 222(1-3), e33–e35. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.06.018>.

Sun, C., Chen, L., & Shen, Z. (2019). Mechanisms of gastrointestinal microflora on drug metabolism in clinical practice. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(8), 1146–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.09.011>.

Taylor, K., & Elliott, S. (2013). An unusual case of risperidone instability in a fatality presenting an analytical and interpretative challenge. *Drug testing and analysis*, 5(9-10), 748–752. <https://doi.org/10.1002/dta.1503>.

Tomoda, K., Kubo, K., Asahara, T., Andoh, A., Nomoto, K., Nishii, Y., Yamamoto, Y., Yoshikawa, M., & Kimura, H. (2011). Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats. *The Journal of toxicological sciences*, 36(3), 261–266. <https://doi.org/10.2131/jts.36.261>.

Vivarelli, S., Salemi, R., Candido, S., Falzone, L., Santagati, M., Stefani, S., Torino, F., Banna, G. L., Tonini, G., & Libra, M. (2019). Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.3390/cancers11010038>.

Walsh, J., Griffin, B. T., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2018). Drug-gut microbiota interactions: implications for neuropharmacology. *British journal of pharmacology*, 175(24), 4415–4429. <https://doi.org/10.1111/bph.14366>.

Walther, U., Emmrich, K., Ramer, R., Mittag, N., & Hinz, B. (2016). Lovastatin lactone elicits human lung cancer cell apoptosis via a COX-2/PPAR γ -dependent pathway. *Oncotarget*, 7(9), 10345–10362. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7213>.

Watanabe, K., Furuno, K., Eto, K., Oishi, R., & Gomita, Y. (1994). First-pass metabolism of omeprazole in rats. *Journal of pharmaceutical sciences*, 83(8), 1131–1134. <https://doi.org/10.1002/jps.2600830812>.

Wilson, I. D., & Nicholson, J. K. (2009). The role of gut microbiota in drug response. *Current pharmaceutical design*, 15(13), 1519–1523. <https://doi.org/10.2174/138161209788168173>.

Wilson, I. D., & Nicholson, J. K. (2017). Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 179, 204–222. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.08.002>.

Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease*, 9(1), 143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>.

Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>.

Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås, H. L., Ståhlman, M., Olsson, L. M., Serino, M., Planas, F. M., Xifra, G., Mercader, J. M., Torrents, D., Burcelin, R., Ricart, W., Perkins, R., Fernández, R. J. M., & 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. <https://doi.org/10.1038/nm.4345>.

- Xie, Y., Hu, F., Xiang, D., Lu, H., Li, W., Zhao, A., Huang, L., & Wang, R. (2020). The metabolic effect of gut microbiota on drugs. *Drug metabolism reviews*, 52(1), 139–156. <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1718691>.
- Yang, J., & Rose, D. J. (2016). The impact of long-term dietary pattern of fecal donor on in vitro fecal fermentation properties of inulin. *Food & function*, 7(4), 1805–1813. <https://doi.org/10.1039/c5fo00987a>.
- Yang, Z., Li, J., Gui, X., Shi, X., Bao, Z., Han, H., & Li, M. D. (2020). Updated review of research on the gut microbiota and their relation to depression in animals and human beings. *Molecular psychiatry*, 25(11), 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0729>.
- Yoo, D. H., Kim, I. S., Van Le, T. K., Jung, I. H., Yoo, H. H., & Kim, D. H. (2014). Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 42(9), 1508–1513. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058354>.
- Yoo, H. H., Kim, I. S., Yoo, D. H., & Kim, D. H. (2016). Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. *Journal of hypertension*, 34(1), 156–162. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000773>.
- Zhai, S., Zhu, L., Qin, S., & Li, L. (2018). Effect of lactulose intervention on gut microbiota and short chain fatty acid composition of C57BL/6J mice. *MicrobiologyOpen*, 7(6), e00612. <https://doi.org/10.1002/mbo3.612>.
- Zhang, C., Zhang, M., Wang, S., Han, R., Cao, Y., Hua, W., Mao, Y., Zhang, X., Pang, X., Wei, C., Zhao, G., Chen, Y., & Zhao, L. (2010). Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *The ISME journal*, 4(2), 232–241. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>.
- Zhang, F., He, F., Li, L., Guo, L., Zhang, B., Yu, S., & Zhao, W. (2020). Bioavailability Based on the Gut Microbiota: a New Perspective. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 84(2), e00072-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00072-19>.
- Zhang, J., Zhang, J., & Wang, R. (2018). Gut microbiota modulates drug pharmacokinetics. *Drug metabolism reviews*, 50(3), 357–368. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1497647>.
- Zhang, X., Han, Y., Huang, W., Jin, M., & Gao, Z. (2021). The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 11(7), 1789–1812. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.09.013>.
- Zheng, N., Gu, Y., Hong, Y., Sheng, L., Chen, L., Zhang, F., Hou, J., Zhang, W., Zhang, Z., Jia, W., & Li, H. (2020). Vancomycin pretreatment attenuates acetaminophen-induced liver injury through 2-hydroxybutyric acid. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(6), 560–570. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.11.003>.
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular psychiatry*, 21(6), 786–796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>.

Zimmermann, M., Zimmermann, K. M., Wegmann, R., & Goodman, A. L. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, *570*(7762), 462–467. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>.