



Microbiota y medicamentos: una fuente más de variabilidad en la respuesta terapéutica

Ayud. Dr. Martin Arrieche, Prof. Adj. Dr. Stefano Fabbiani y Profa. Adj. Dra. QF. Irene Wood.

Resumen

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos en un área específica del organismo humano cuya composición, regulación y dinámica se encuentran individualizadas y compartimentalizadas. Una microbiota sana es diversa, equilibrada y funcional; mientras que su desequilibrio, denominado disbiosis, puede afectar al sistema inmunológico y asociarse a múltiples enfermedades como trastornos autoinmunes, cardiovasculares, metabólicos y gastrointestinales.

La interacción de los fármacos con el microbioma se estudia a través de la “farmacomicrobiómica”. Ejemplos clásicos como antibióticos e inhibidores de la bomba de protones alteran la diversidad bacteriana y el pH intestinal, aumentando el riesgo de infección por *Clostridioides difficile*. A su vez, la microbiota puede modificar la farmacocinética y farmacodinamia de numerosos medicamentos, influyendo en su eficacia y toxicidad; entendiéndose entonces como una relación bidireccional.

Así, la farmacomicrobiómica emerge como un nuevo paradigma que integra microbiota y terapéutica, aportando una fuente adicional de variabilidad interindividual y abriendo el camino hacia una farmacoterapia más personalizada.

Palabras claves. Microbiota; Gastrointestinal Microbiome; Pharmacology.

Introducción

Casi tres décadas después del inicio del Proyecto Genoma Humano, en el año 2007 se puso en marcha el “The Human Microbiome Project Consortium”, con el objetivo de estudiar las comunidades microbiológicas que habitan dentro y sobre nuestros organismos (1). En una primera etapa del proyecto se buscó determinar, a partir del análisis de diferentes muestras obtenidas en una cohorte de humanos sanos, la composición microbiológica de los diferentes nichos, el estudio de las vías metabólicas microbianas, las secuencias genómicas de los huéspedes y el genoma de los microorganismos aislados. En conjunto, el análisis de esos componentes permitió caracterizar los microbiomas y establecer su correlación con diferentes expresiones fenotípicas.

La microbiota humana es el conjunto de microorganismos en un área específica del organismo humano (cavidad oral, esófago, piel, intestino, vagina, etc), cuya composición, regulación y dinámica se encuentran individualizadas y compartimentalizadas (2). Cabe destacar que si bien son conceptos relacionados, microbiota y microbioma no son sinónimos, en este sentido, la palabra microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico, por ejemplo, el intestino humano. Por otro lado, el microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado, con su capacidad funcional y metabólica (3,4). El microbioma humano consta de un microbioma "central" que se mantiene relativamente constante a lo largo del tiempo, y un microbioma "oportunist" más variable y altamente sensible al sistema inmunitario, la edad y otros factores (5). En la Tabla 1 se describe la microbiota comensal del ser humano. La cavidad oral y el intestino presentan la mayor población y diversidad de microorganismos (2). Circunstancias vitales como el parto y la lactancia determinan el microbioma, cuyo establecimiento tiene origen desde el nacimiento y, si bien es relativamente estable a lo largo de la vida, se encuentra influenciado por numerosos factores como ritmos circadianos y hormonales, hábitos alimentarios, consumo de medicamentos, entre otros.

Tabla 1. Microbiota comensal bacteriana mayoritaria del ser humano según localización (6–8).

Región anatómica	Género bacteriano
Intestinal	<i>Clostridium spp</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Bacteroides spp</i> , <i>Prevotella spp</i> , <i>Lactobacillus spp</i> , <i>Bacillus spp</i>
Mucosa bucal	<i>Streptococcus spp</i> , <i>Haemophilus spp</i> , <i>Prevotella spp</i> , <i>Veillonella spp</i>
Piel*	<i>Staphylococcus spp</i> , <i>Corynebacterium spp</i> , <i>Propionibacterium spp</i> , <i>Brevibacterium spp</i> , <i>Micrococcus spp</i>
Vagina	<i>Lactobacillus spp</i> , <i>Prevotella spp</i> , <i>Corynebacterium spp</i> , <i>Streptococcus spp</i>

* La microbiota de la piel varía ampliamente según la topografía.

Una microbiota sana puede definirse como una comunidad diversa y equilibrada de microorganismos capaces de desempeñar funciones integrales para el huésped y resilientes a poblaciones oportunistas. Sin embargo, definir la composición y la funcionalidad de la microbiota sana en diversas poblaciones humanas, residente en distintas zonas geográficas, con diferentes estilos de vida, patrones de alimentación, genética del huésped e interacciones sociales, sigue siendo un enigma (5,9).

Como se ha comentado, se puede interpretar que existe un estado de homeostasis en la microbiota, de igual manera que sucede en el organismo humano. El mantenimiento de un equilibrio cuali y cuantitativo de la microbiota y el microbioma puede tener impacto en la salud y su desequilibrio favorecer procesos fisiopatológicos. Es así que la regulación genética del

organismo humano determina en gran medida qué microorganismos pueden coexistir con el huésped en distintas regiones. Pero además, la expresión (o represión) de algunos genes de los microorganismos comensales puede verse modificada por factores ambientales del huésped, como pH, oxígeno disponible, presencia de sales biliares o moco; temperatura, ritmo circadiano, liberación de hormonas, xenobióticos, donde se incluyen los fármacos, entre otros, que pueden ejercer modificaciones epigenéticas y alterar no solo el ecosistema, sino también el perfil metabólico de la microbiota y, por ende, sus funciones sobre el huésped (1,2). La disbiosis hace referencia a la pérdida de diversidad y a la composición alterada de los microbios que lo habitan, lo que tiene un impacto en cascada en el sistema inmunológico y ofrece una ventaja para la aparición y el brote de patógenos (4). Asimismo ha sido ampliamente estudiado que el desequilibrio en el microbioma intestinal y la modificación en su composición está implicado en diferentes trastornos funcionales y problemas de salud, incluyendo trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, distintos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas, diabetes mellitus, gastroenteritis, el síndrome de colon irritable, trastorno del espectro autista y enfermedades hepáticas como el hígado graso no alcohólico, entre muchos otros (2,10,11).

Microbioma en otras regiones anatómicas

Es ampliamente conocida la diversidad y los roles de la flora bacteriana del tracto digestivo, por lo que la mayoría de los ejemplos estudiados involucran fármacos administrados de forma enteral, sobre todo por vía oral. Además, la vía oral es la utilizada para la mayoría de los tratamientos farmacológicos crónicos ambulatorios, dados sus atributos de baja invasividad, adecuada conveniencia y bajo costo. Sin embargo, existen varias excepciones que dan cuenta de la interacción con otros microbiomas y debido a la administración de fármacos por otras vías.

En primer lugar, algunos fármacos antibióticos y antiácidos administrados por vía parenteral también pueden causar alteraciones de la microbiota gastrointestinal por sus propios mecanismos de acción, así como también serán objeto de reacciones metabólicas por acción de la microbiota. También es posible que se vean alteradas las comunidades microbiológicas de la cavidad bucal y vaginal.

Además, los fármacos administrados por otras vías, como dérmica, transdérmica, vaginal, bucal e inhalatoria, también son posibles de interaccionar con la microbiota local y por lo tanto, son situaciones en las que se pueden observar alteraciones de la respuesta. Algunos ejemplos frecuentes son el uso de corticoides inhalados en el tratamiento del asma, cuyo efecto inmunosupresor local puede favorecer el crecimiento de levaduras a nivel bucal o incluso de algunas especies de la microbiota pulmonar, pudiendo aumentar el riesgo de infecciones. Es necesario mayor investigación en las posibles interacciones entre la microbiota diferente de la intestinal y los medicamentos.

El microbioma y los fármacos

La existencia de mecanismos de regulación recíprocos entre huésped y microbiota, puede plantearse también para la interrelación entre microbiota y fármacos. La interacción entre la

estructura y la fisiología intestinal, la dieta y la exposición a xenobióticos (entre ellos los medicamentos) y el microbioma, crea un ambiente químico dinámico con consecuencias para las células del huésped, la composición microbiana y las interacciones farmacomicrobianas. Además, es posible que los excipientes, es decir todas aquellas sustancias sin actividad farmacológica utilizadas en la producción de medicamentos, puedan afectar también al microbioma. Por ejemplo, se plantea la hipótesis de que la presencia de polisacáridos fermentables como excipientes podrían actuar de sustratos metabólicos para la microbiota intestinal, promoviendo así su crecimiento. Al estudio de esta interacción se le llama farmacomicrobiómica.

Se desarrolla a continuación esta vinculación bidireccional mediante el uso de algunos ejemplos que dan cuenta tanto de los impactos reportados para los fármacos sobre la microbiota, como del impacto ejercido por la microbiota sobre los fármacos.

El efecto más ampliamente descrito que interrelaciona los fármacos y el microbioma es el impacto de los antibióticos en la microbiota intestinal, alterando la cantidad y diversidad de los microorganismos intestinales (10). Es bien conocido que antibióticos de amplio espectro alteran el equilibrio y reducen la diversidad bacteriana general. La magnitud de estos cambios depende del tipo de antibiótico, la dosis y la duración del tratamiento.

Los fármacos pueden alterar directamente el entorno del tracto gastrointestinal (p. ej., el pH y el tiempo de tránsito), la integridad de la mucosa, la actividad metabólica bacteriana y del huésped, y la producción de metabolitos microbianos. Estos cambios inducidos por fármacos podrían, a su vez, tener efectos secundarios en el microbioma, con el potencial de causar interacciones farmacológicas. El gradiente de pH a lo largo del tracto gastrointestinal influye en la diversidad y cantidad bacteriana, por lo que los cambios inducidos por fármacos en el pH gástrico e intestinal pueden moldear el microbioma intestinal, que ha sido demostrado para los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (cambios hasta el 20% con aumento de expresión de *Enterococcaceae* y *Streptococcaceae*), con un aumento en la susceptibilidad a la infección por *Clostridioides difficile*. Asimismo, el tiempo de tránsito gastrointestinal puede también determinar la duración de la exposición de la microbiota al ambiente intestinal; por ejemplo, el antidiarreico loperamida administrado durante 10 días reduce significativamente la familia *Lachnospiraceae*, que es reversible al suspender el fármaco (12).

En el otro sentido, el microbioma intestinal tiene un enorme potencial para influir en la farmacocinética y la farmacodinamia y afectar la biodisponibilidad, la eficacia y la toxicidad de los fármacos a través de diversas vías, por lo que contribuye de manera importante a la variabilidad en la respuesta a medicamentos (5). Las bacterias intestinales son capaces de metabolizar fármacos, influyen en la actividad de las enzimas de fase I y fase II y los transportadores intestinales de fármacos, participan en la recirculación enterohepática y están involucradas en las respuestas a los fármacos (5).

Existen muchos fármacos que son conocidos por los cambios en la farmacocinética mediados por la microbiota intestinal y que tienen implicancias terapéuticas (13). En este sentido, más de 50 medicamentos aprobados por la FDA tienen una interacción clínicamente reconocida con el microbioma intestinal reportada en la literatura (5). Un ejemplo es la digoxina, en su ficha técnica

se detalla que tras la administración enteral se convierte en productos de reducción inactivos (p. ej., dihidrodigoxina) por las bacterias colónicas intestinales, pudiendo producirse degradación de hasta un 40% de la dosis administrada. La magnitud del aumento de la concentración sérica de digoxina se relaciona con el grado de inactivación bacteriana y, en algunos casos, puede llegar a duplicarse (14).

En suma

El estudio de la microbiota y el microbioma humano ha adquirido una relevancia creciente en los últimos años, y se ha constituido como un actor central en la comprensión de múltiples procesos patológicos. La evidencia actual demuestra que las alteraciones en su composición y función se asocian a un amplio espectro de enfermedades. En este contexto, también se ha comenzado a reconocer su papel en la terapéutica, no solo por como puede ser afectada cuando interacciona con un fármaco dado, sino también como un modulador de la respuesta clínica al modificar procesos farmacocinéticos, entre otros, lo que abre un camino en la farmacomicrobiómica como actor en la clínica.

Clásicamente, la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos se ha explicado en gran medida por factores genéticos, farmacocinéticos y de variabilidad de la respuesta biológica del huésped a los efectos de los medicamentos; sin embargo, hoy se reconoce que la microbiota constituye una fuente adicional y relevante de variabilidad, donde para algunos fármacos ya se encuentra reconocido en sus fichas técnicas.

Este nuevo paradigma plantea interrogantes fundamentales para el futuro del uso racional de medicamentos como ¿debería considerarse la interacción fármaco-microbiota en las fases clínicas tempranas del desarrollo? ¿Qué rol tendrá el conocimiento del microbioma en la selección individualizada de tratamientos y en la monitorización de la respuesta terapéutica? Integrar estas variables podría representar un paso hacia una farmacoterapia más personalizada y eficaz.

En un siguiente número del boletín se abordará con mayor profundidad la interrelación bidireccional entre la farmacomicrobiómica.

Cómo citar este artículo

Arrieche M, Fabbiani S, Wood. I. Microbiota y medicamentos: una fuente más de variabilidad en la respuesta terapéutica. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2026. [Citado: año, mes] 2026; 17(1). 6 p.

Bibliografía

1. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, et al. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 30 de mayo de 2019;569(7758):641-8. doi:10.1038/s41586-019-1238-8
2. Brunton L, Knollmann B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition [Internet]. McGraw Hill LLC; 2022. Disponible en: <https://books.google.com.uy/books?id=8BSMEAAQBAJ>
3. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2017;110. doi:10.17235/reed.2017.4947/2017
4. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. diciembre de 2020;8(1):103. doi:10.1186/s40168-020-00875-0
5. Gronich N, Geva-Zatorsky N, Herren R, Kelly L, Cohen Z, Zhou H, et al. Pharmacomicrobiomics. *Clin Pharmacol Ther*. diciembre de 2025;118(6):1366-77. doi:10.1002/cpt.70066
6. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 10 de enero de 2019;7(1):14. doi:10.3390/microorganisms7010014
7. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. abril de 2011;9(4):244-53. doi:10.1038/nrmicro2537
8. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. junio de 2012;486(7402):207-14. doi:10.1038/nature11234
9. MetaHIT Consortium, Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. agosto de 2014;32(8):834-41. doi:10.1038/nbt.2942
10. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Drugs Versus Microbiota: How Pharmacotherapy Affects Gut and Probiotic Bacteria. *Pharmaceuticals*. 13 de septiembre de 2025;18(9):1372. doi:10.3390/ph18091372
11. Gómez A. [Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos]. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 1 de diciembre de 2019;39(4):617-21. PubMed PMID: 31860173; PubMed Central PMCID: PMC7363347.
12. Walsh J, Griffin BT, Clarke G, Hyland NP. Drug-gut microbiota interactions: implications for neuropharmacology. *Br J Pharmacol*. diciembre de 2018;175(24):4415-29. doi:10.1111/bph.14366
13. Zhang J, Zhang J, Wang R. Gut microbiota modulates drug pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*. 3 de julio de 2018;50(3):357-68. doi:10.1080/03602532.2018.1497647
14. FDA, U.S. Department of Health and Human Services. Digoxin Oral Solution, Label. Reference ID: 5571726 [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/021648s013lbl.pdf