



Fármacos de uso común y disbiosis de la microbiota intestinal (Commonly used drugs and dysbiosis of the intestinal microbiota)

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉

¹ Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 25 de enero de 2021.

Aceptado: 25 de Abril de 2022.

Publicado online: 29 de Abril de 2022.

[REVISIÓN]

PII: PII: S2477-9369(21)1002-R

Resumen(español)

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo importante en la interacción del huésped con el entorno. En los adultos es relativamente estable comparado con la composición de microorganismos durante la infancia y representa un papel clave en el mantenimiento de la salud. Su composición cuantitativa y cualitativa está afectada por numerosos factores externos que afectan al huésped. Existe evidencia que indica que la disbiosis de la microbiota intestinal puede estar relacionada con en la patogenia de enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, gastrointestinales y neoplásicas. La interacción entre los microorganismos intestinales y fármacos de uso común es compleja y bidireccional y la composición de la microbiota intestinal pueden estar influenciada por medicamentos. El problema del uso excesivo y abuso de algunos fármacos, como agentes antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroides, en ocasiones en formas diferentes a las indicaciones habituales son sustancias comúnmente disponibles sin receta y existe evidencia de efectos potenciales sobre la disbiosis y sus posibles consecuencias clínicas. El objetivo de la revisión fue evaluar la interacción de fármacos de uso común y disbiosis de la microbiota intestinal.

Palabras clave(español)

Microbiota intestinal, Disbiosis, Fármacos.

Abstract(english)

The gut microbiota is a complex ecosystem important in the interaction of the host with the environment. In adults it is relatively stable compared to the composition of microorganisms during childhood and plays a key role in maintaining health. Its quantitative and qualitative composition is affected by numerous external factors that affect the host. There is evidence that indicates that dysbiosis of the gut microbiota may be related to the pathogenesis of cardiovascular, autoimmune, gastrointestinal and neoplastic diseases. The interaction between intestinal microorganisms and commonly used drugs is complex and bidirectional, and the composition of the intestinal microbiota can be influenced by drugs. The problem of excessive use and abuse of some drugs, such as antimicrobial agents, proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, sometimes in ways other than the usual indications are substances commonly available without a prescription and there is evidence of potential effects on dysbiosis and its possible clinical consequences. The aim of the review was to evaluate the interaction of commonly used drugs and dysbiosis of the intestinal microbiota.

Keywords(english)

Gut microbiota, Dysbiosis, Drugs.

Introducción

La disbiosis de la microbiota intestinal (MI) es la alteración de la composición del ecosistema de microorganismos intestinales. Esta está caracterizada por alteraciones en número, variedad y función simbiótica de las diferentes cepas bacterianas que habitan en el tracto gastrointestinal. La composición de esta puede incluir hasta 1000 especies diferentes de microorganismos (1). El desequilibrio entre la microbiota simbiótica y patógena resulta en alteraciones de la salud del huésped que puede conducir a la aparición de diferentes patologías (2).

Varios descubrimientos en la última década han vinculado la disbiosis y las alteraciones de la función de la MI humana con numerosas condiciones, enfermedades y fenotipos comunes. Estudios de intervención y experimentales han demostrado no solo la asociación, sino también la importancia de los cambios de la MI en varias enfermedades (3). Finalmente, estos cambios pueden impactar indirectamente la respuesta del huésped al tratamiento de patologías como el cáncer y las enfermedades autoinmunes a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico (4). Existe evidencia que la disbiosis es la causa de varias enfermedades metabólicas, gastrointestinales, cardiovasculares y neoplásicas (5-10). La composición cuantitativa y cualitativa de los microorganismos intestinales es altamente variable y depende de factores asociados al huésped (información genética) y factores externos que pueden conllevar a cambios perjudiciales como fármacos actúan sobre la MI (11) (figura 1).

Los factores ambientales pueden llevar a disbiosis. Entre todos los factores ambientales, los medicamentos de uso común (como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos entre otros) representan un papel particularmente importante en el ecosistema intestinal, lo que puede llevar al desarrollo de enfermedades o a complicaciones de enfermedades preexistentes (12). El objetivo de la revisión fue evaluar la interacción de fármacos de uso común y disbiosis de la MI.

Metodología de la búsqueda de la información

Entre julio y noviembre de 2020 fueron examinadas las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en las últimas dos décadas (2000 - 2020). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: "microbiota intestinal", "disbiosis", "fármacos", "agentes antimicrobianos", "inhibidores de la bomba de protones", antiinflamatorios no esteroideos", "metformina" y "laxantes" y "prebióticos". Se incluyeron los artículos disponibles en inglés y en español. Fueron escogidos estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares en idioma inglés y español. La evidencia fue incluida debido a que la importancia para establecer las potenciales asociaciones perniciosas de los fármacos comunes y su potencial efecto de inducción de disbiosis en la MI.

Interacción entre fármacos y microbiota intestinal

Varios estudios de cohortes han informado potenciales asociaciones entre uso de fármacos específicos y disbiosis que llevan a alteraciones de perfiles funcionales de la MI. Uno de los primeros estudios informó modificaciones cuantitativas y cualitativas de los microorganismos intestinales secundarios al consumo de medicamentos de empleo común (13). Además de los antibióticos, otros medicamentos diferentes a estos están asociados con cambios en la composición de la MI. Los principales fármacos asociados a la disbiosis son los inhibidores de la bomba de protones. También están laxantes, metformina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (11,12,14).

No obstante, las asociaciones entre medicamentos y microorganismos fueron evaluadas inicialmente para consumo de medicamentos individuales. Sin embargo, es conocido que los pacientes a menudo tienen indicaciones para el empleo de varios fármacos y esta co-medicación puede ser fuente de confusión al evaluar los efectos adversos (14). Un estudio que evaluó el impacto de la polifarmacia y sus efectos sobre la MI encontró que 19 de las 41 categorías de medicamentos estudiadas están asociadas con modificaciones de la composición. Como muchos de los participantes utilizaban múltiples

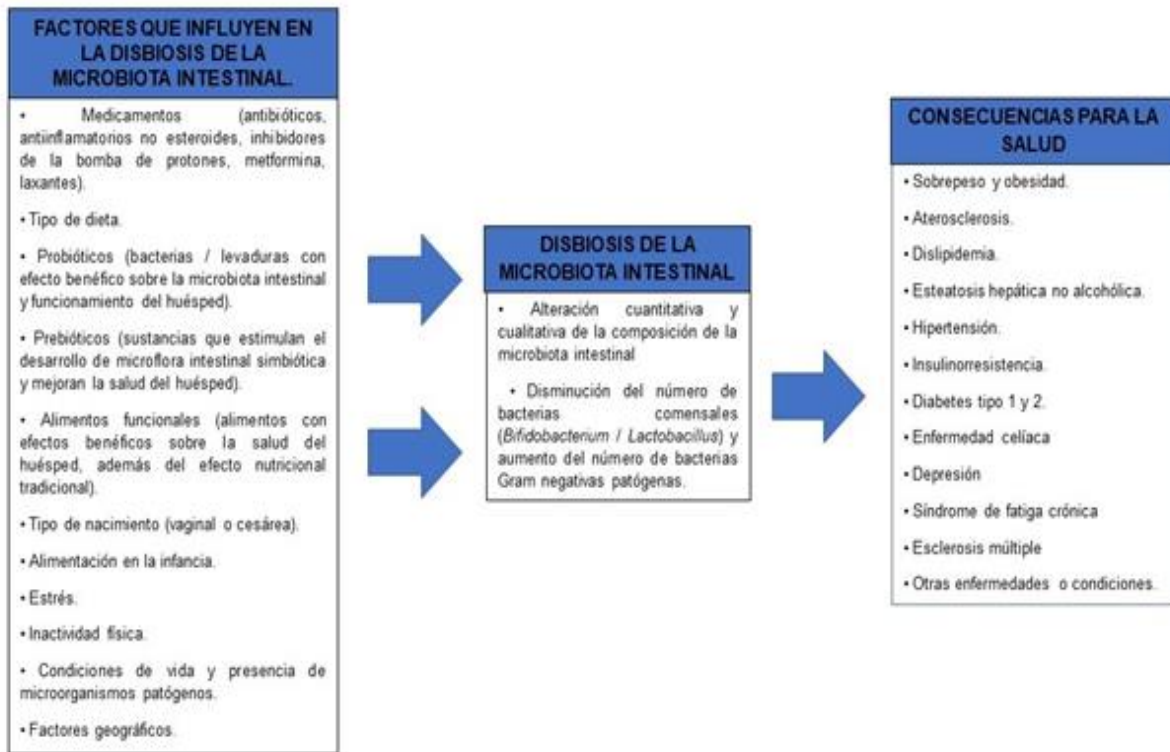


Figura 1. Factores ambientales que inducen disbiosis de la microbiota intestinal y sus consecuencias para la salud

fármacos, aplicaron un enfoque estadístico para reducir el efecto de confusión causado por la polifarmacia. Después de la corrección, los agentes antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos, metformina y laxantes mostraron asociaciones significativas con las modificaciones cuantitativas y cualitativas de la MI (15).

Efectos de los fármacos de uso común sobre la disbiosis de la microbiota intestinal

Los siguientes fármacos han sido seleccionados porque existe evidencia que indica sus interacciones con la MI para producir disbiosis.

Agentes antibacterianos. Los antibióticos tienen un papel central en el desarrollo de la medicina alrededor del mundo. Su aparición llevó a disminución significativa de la frecuencia de enfermedades infecciosas y la mortalidad asociada a ellas. Los resultados de estudios observacionales indican un elevado uso y abuso en la mayoría de los países de la prescripción de estos fármacos en todos los grupos etarios, con especial énfasis en lactantes, preescolares y escolares (16). Según resultados disponibles, los

antibióticos son prescritos con mucha frecuencia tanto por indicación médica como automedicación rutinaria, a pesar de la existencia de diferentes guías internacionales de expertos que sugieren la necesidad de limitar su utilización. Los antibióticos más utilizados en los niños son los agentes de amplio espectro (17).

Uno de los países con la tasa más alta de tratamiento con antibióticos en niños corresponde a Estados Unidos. Varios estudios indican que los niños menores de 2 años de edad fueron sometidos a un promedio de 3 tratamientos con antibióticos, y al llegar a los 20 años el número de tratamientos superaba los 17 episodios de uso. Por otro lado, estudios en poblaciones europeas mostraron una tasa significativamente menor (alrededor del 40%) del uso de antibioticoterapia en el período entre la infancia y la edad adulta comparado con los valores en Estados Unidos (18). La diferencia en la frecuencia de tratamientos puede sugerir que en muchos casos estos fármacos se prescribieron sin indicaciones claras, contrario a las recomendaciones actuales disponibles.

Por otra parte, el análisis de utilización de agentes antibacterianos en el ámbito global ha demostrado un aumento generalizado a lo largo de las

dos últimas décadas. El grupo de antibióticos más utilizado fueron los beta-lactámicos, principalmente amoxicilina y su combinación con ácido clavulánico (50% de todos los tratamientos con antibióticos indicados). Al mismo tiempo, existe un cambio hacia la generación de agentes de amplio espectro más nueva, en detrimento de los antibióticos más antiguos y de espectro reducido. Esto podría indicar la existencia de diferencias entre las recomendaciones actuales y la práctica médica habitual (19).

La MI de los humanos adultos es relativamente estable. Por el contrario, la composición en lactantes y niños menores de 3 años es dinámica, cambiante y mucho más propensa a disbiosis causadas por factores externos (17,18). El proceso de composición del ecosistema intestinal humano durante el primer año de vida afecta en forma significativa el metabolismo y desarrollo del sistema inmune (17,18,20). Resultados de estudios observacionales en lactantes y de estudios experimentales en animales han demostrado que la exposición temprana a antibióticos provoca disbiosis de la MI, lo que causa trastornos metabólicos tanto durante en la infancia como en la vida adulta (18,20-24).

Varias investigaciones han demostrado que la exposición temprana a antibióticos está asociada con mayor riesgo de dermatitis atópica, síndrome de hipersensibilidad bronquial, enfermedad inflamatoria intestinal, así como con obesidad y sus potenciales alteraciones metabólicas (18,20,25-30). Los resultados de estudios en modelos animales mostraron que el tratamiento con penicilina a dosis bajas produce disminución significativa en la población de los géneros de *Lactobacillus*, *Allobaculum*, *Rikenellaceae* y *Candidatus thronomitus* (18). Otro estudio demostró que el tratamiento con antibióticos reduce rápidamente el número de bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroidetes* con aumento del número enterobacterias como *Clostridium difficile* y hongos como *Candida albicans* (31). Por tanto, la evidencia demuestra que el tratamiento con antibióticos disminuye el número de algunas cepas bacterianas individuales y produce disbiosis de la MI. Los datos disponibles muestran que los efectos de los antimicrobianos sobre la homeostasis de la MI y, en consecuencia, sobre la salud del huésped (16,32-34).

Inhibidores de la bomba de protones. Los inhibidores de la bomba de protones son el segundo grupo de fármacos más vendidos después de las estatinas. Según los datos disponibles, se estima que son emitidas 119 millones de recetas para estos medicamentos sólo en Estados Unidos (35,36). Inicialmente, el tratamiento con estos fármacos era ampliamente utilizado como tratamiento de la úlcera

péptica asociada a la infección de *Helicobacter pylori*. Estos medicamentos bloquean el receptor histamina 2 con actividad antisecretora (36).

Los avances en medicina, en particular sobre el conocimiento de la dispepsia funcional, enfermedad por reflujo y prevención de las complicaciones del uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, mostró nuevas indicaciones para la inhibición de la secreción ácida estomacal, lo que llevó a un cambio hacia el uso de inhibidores de la bomba de protones. El primer fármaco de este grupo fue el omeprazol. Posteriormente, fueron lanzadas otras sustancias con acciones similares, como lansoprazol y pantoprazol. Según los resultados de estudios observacionales, estos fármacos a menudo no son prescritos de acuerdo a las indicaciones establecidas, lo que puede traducirse en abuso y aparición de efectos secundarios. Además, aproximadamente entre 53% y 69% de los sujetos los utilizan con indicaciones diferentes a las recomendadas por las guías médicas internacionales (37).

Tanto el uso crónico como el abuso del consumo de inhibidores de la bomba de protones contribuye al desarrollo de una patología conocida como sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Esta condición es diagnosticada en cerca del 50% de los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones, una cuarta parte de pacientes con diagnóstico de síndrome del intestino irritable y 6% de los sujetos sanos (37). Este sobrecrecimiento bacteriano consiste en el aumento del número y/o tipos de microorganismos atípicos en el intestino delgado. En estos pacientes, el número de microorganismos comensales que protegen la mucosa intestinal disminuyen en forma significativa (38). La posible causa puede ser la disminución de la secreción de ácido clorhídrico que lleva el aumento del pH gástrico que favorecen la invasión de microorganismos patógenos Gram negativos. Existe evidencia que demuestra que uno de los efectos del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es el aumento del riesgo de infección por *Clostridium difficile* (39,40). Otro estudio demostró que el riesgo de infección por esta bacteria aumenta hasta 1,53 veces en pacientes tratados con fármacos bloqueadores de la histamina comparado con un aumento de 1,73 veces para el grupo tratado con inhibidores de la bomba de protones (41,42).

La disbiosis intestinal causada por estos fármacos también puede manifestarse desde el punto de vista clínico como estreñimiento, diarrea, flatulencias, distensión y dolor abdominal. Además, también puede contribuir al desarrollo de endotoxemia generalizada resultante de las alteraciones de la mucosa intestinal (37). La etiología de esta

sintomatología es secundaria a la disminución del número de microorganismos del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que tienen efectos protectores sobre la mucosa intestinal. La endotoxemia es el punto inicial de la secuencia de alteraciones en el huésped, incluida inflamación subclínica crónica generalizada, que forma parte del diagnóstico del síndrome metabólico (42).

Antiinflamatorios no esteroideos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son otra clase de medicamentos muy utilizados alrededor del mundo. En algunos casos, estos medicamentos son prescritos junto con inhibidores de la bomba de protones, para tratar de disminuir sus efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal superior. Sin embargo, se ha demostrado que estos fármacos, solos o combinados, tienen efectos adversos en la MI en los segmentos intestinales distales (43,44).

Estudios en animales demostraron que la administración de omeprazol y lansoprazol en forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos produjo aumento del tamaño de las úlceras de la mucosa intestinal, resultando en aumento de la pérdida hemática a través de la lesión. Además, provocó reducción de hasta 80% en el número de bacterias de los géneros *Actinobacteria* y *Bifidobacterium* (15,45). Otro estudio que evaluó los efectos del trasplante de MI de ratas tratadas con inhibidores de la bomba de protones y analgésicos no esteroideos a ratones libres de gérmenes y criados en condiciones estériles, mostró aumento de la inflamación y ulceración intestinal provocada por fármacos antiinflamatorios. El tratamiento con cepas probióticas seleccionadas del género *Bifidobacterium* demostró efectos benéficos sobre la extensión de la ulceración de la mucosa intestinal (37).

Ambos estudios demuestran que los inhibidores de la bomba de protones exacerbaban los cambios perjudiciales tanto en el tracto gastrointestinal como en la inducción de cambios en la combinación de la MI causados por la terapia con analgésicos no esteroideos. Esto es probablemente debido a las modificaciones en la composición de la población de microorganismos intestinales. Es necesario un número mayor de investigaciones que demuestren el mecanismo exacto de los efectos de los analgésicos no esteroideos sobre la disbiosis de la MI. Sin embargo, los datos disponibles indican que las preparaciones de probióticos pueden prevenir y/o revertir estos efectos (12).

Metformina. La metformina es un compuesto hipoglicemiante oral utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Su mecanismo de acción exacto es complejo, ya que inhibe la gluconeogénesis

hepática. Los resultados de varios estudios sugieren que algunos de sus efectos beneficiosos están mediados por la MI (46,47). En comparación con los inhibidores de la bomba de protones, que se emplean para gran cantidad de patologías y/o síntomas, la metformina se usa casi exclusivamente en el contexto de la diabetes, lo que dificulta establecer los efectos sobre los cambios en la MI que están relacionados con la enfermedad subyacente. Sin embargo, estudios observacionales han demostrado que los cambios observados previamente en la MI, que se pensaba que eran causados por la diabetes mellitus, son en realidad causados por la metformina (48).

En un estudio de intervención en sujetos sanos, la metformina produjo cambios en más de 80 especies de microorganismos de la MI comparado con el grupo tratado con placebo. En particular, aumentaron en forma significativa las concentraciones de *Escherichia coli* con disminución de la cantidad de *Intestinibacter*. Un hallazgo similar al observado en estudios de cohortes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados o no con el fármaco (48,49). Posteriormente, las muestras fecales de los pacientes tratados con metformina o con placebo fueron trasplantadas a ratones libres de gérmenes. Los animales que recibieron muestras fecales de sujetos tratados con metformina, demostraron valores de glicemia más bajos. Esto implica un efecto directo de la MI sobre las concentraciones séricas de glucosa, podría estar mediado por los efectos de la metformina sobre bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (butirato) y mayor cantidad de *Akkermansiamuciniphila*. Así como por vías bioquímicas comunes y genes codificados en diferentes bacterias, por ejemplo, metaloproteínas. Además, es conocido que hasta una tercera parte de los pacientes que utilizan metformina presentan efectos gastrointestinales adversos (diarrea, distensión abdominal y náuseas) y los cambios identificados inducidos por el fármaco (derivados principalmente de un aumento de las especies de *Escherichia coli*) pueden contribuir a estos efectos secundarios (48,49).

Laxantes. Al considerar la disbiosis de la MI inducida por laxantes es necesario considerar factores como tiempo de tránsito intestinal, consistencia de las evacuaciones y cantidad de microorganismos bacterianos (por ejemplo, carga microbiana de la muestra) que influyen en la composición cualitativa y cuantitativa de microorganismos intestinales. Por ejemplo, existe aumento en el número de especies de *Bacteroides* en individuos que toman laxantes, pero también en muestras de heces de baja consistencia (50,51).

Un estudio en ratones expuestos al polietilenglicol mostró un aumento similar de en la cantidad de Bacteroides. La inducción de diarrea osmótica leve luego de la administración del compuesto llevó a cambios a largo plazo en la MI, alteración transitoria de la mucosa intestinal y de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Después de la administración de polietilenglicol, la familia S24-7 (dentro del orden de las Bacteroidales) desapareció y fue reemplazada completamente por la familia Bacteroidaceae. Otros grupos microbianos, como Verrucomicrobia y Gammaproteobacteria, mostraron cambios transitorios, pero posteriormente regresaron a valores iniciales (52). Los datos en sujetos que utilizan preparaciones intestinales también han demostrado cambios transitorios a corto plazo en las variables cuantitativas y cualitativas de la MI, pero son necesarios estudios más detallados (53). Sin embargo, es probable que el uso de laxantes produzca efectos tanto a corto como a largo plazo. Los efectos a largo plazo sobre la composición pueden ser independientes de la consistencia de las evacuaciones y carga microbiana de las muestras.

Conclusiones

Las personas deben ser conscientes que no solo los agentes antibacterianos influyen en el MI. Otros medicamentos de uso rutinario también pueden producir disbiosis y, en última instancia, conducir a problemas de salud. La amplia disponibilidad de varios de estos fármacos, algunos de venta libre, puede llegar a ser un grave problema para la salud de la población, pues el uso crónico, abuso y combinación incontrolada puede llevar a problemas severos a largo plazo. Son necesarios un mayor número de ensayos clínicos para evaluar los efectos secundarios tanto de antibióticos como de otros fármacos en la MI, ya que las alteraciones en su cantidad y composición pueden llevar a problemas de salud que hasta la fecha son poco conocidos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Marietta E, Mangalam AK, Taneja V, Murray JA. Intestinal Dysbiosis in and Enteral Bacterial Therapies for Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020; 11: 573079. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016; 34: 249-264. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444: 1027-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Goodman B, Gardner H. The microbiome and cancer. *J Pathol.* 2018;244: 667-676. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Fritsch J, Abreu MT. The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019; 29: 381-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, Fleck JS, Voigt AY, Palleja A, Ponnudurai R, Sunagawa S, Coelho LP, Schrotz-King P, Vogtmann E, Habermann N, Niméus E, Thomas AM, Manghi P, Gandini S, Serrano D, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Shibata T, Yachida S, Yamada T, Waldron L, Naccarati A, Segata N, Sinha R, Ulrich CM, Brenner H, Arumugam M, Bork P, Zeller G. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nat Med.* 2019;25: 679-89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zhou W, Sailani MR, Contrepois K, Zhou Y, Ahadi S, Leopold SR, Zhang MJ, Rao V, Avina M, Mishra T, Johnson J, Lee-McMullen B, Chen S, Metwally AA, Tran TDB, Nguyen H, Zhou X, Albright B, Hong BY, Petersen L, Bautista E, Hanson B, Chen L, Spakowicz D, Bahmani A, Salins D, Leopold B, Ashland M, Dagan-Rosenfeld O, Rego S, Limcaoco P, Colbert E, Allister C, Perelman D, Craig C, Wei E, Chaib H, Hornburg D, Dunn J, Liang L, Rose SMS, Kukurba K, Piening B, Rost H, Tse D, McLaughlin T, Sodergren E, Weinstock GM, Snyder M. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature.* 2019; 569: 663-671. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Del Rey NL, Blesa J. Parkinson's disease: Oh my gut! *Mov Disord.* 2017;32: 396. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Gual-Grau A, Guirro M, Mayneris-Perxachs J, Arola L, Boqué N. Impact of different hypercaloric diets on obesity features in rats: a metagenomics and metabolomics integrative approach. *J NutrBiochem.* 2019; 71: 122-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Xu H, Zhao H, Fan D, Liu M, Cao J, Xia Y, Ju D, Xiao C, Guan Q. Interactions between Gut Microbiota and Immunomodulatory Cells in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 1430605. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE, Martin T, Williams FMK, Menni C, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based

- cohort. *Nat Commun.* 2018;9: 2655. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* 2020; 69: 1510-1519. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 13. García-Mazcorro JF, Noratto G, Remes-Troche JM. The Effect of Gluten-Free Diet on Health and the Gut Microbiota Cannot Be Extrapolated from One Population to Others. *Nutrients.* 2018; 10: 1421. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 14. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoë K, Jonckheere K, Homola D, García R, Tígchelaar EF, Eeckhaut L, Fu J, Henckaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352: 560-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, Mujagic Z, Jonkers DMAE, Masclee AAM, Fu J, Kurilshikov A, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2020; 11: 362. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Tian J, Liu H, Guo H, Han W, Ding H, Chen T. Application of antibiotics before 3 years of age increases the risk of childhood overweight and obesity. *Exp Ther Med.* 2021; 21: 56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Chen LW, Xu J, Soh SE, Aris IM, Tint MT, Gluckman PD, Tan KH, Shek LP, Chong YS, Yap F, Godfrey KM, Gilbert JA, Karnani N, Lee YS. Implication of gut microbiota in the association between infant antibiotic exposure and childhood obesity and adiposity accumulation. *Int J Obes (Lond).* 2020; 44: 1508-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 18. Azad MB, Moossavi S, Owora A, Sepehri S. Early-Life Antibiotic Exposure, Gut Microbiota Development, and Predisposition to Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2017; 88: 67-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, Daftary A, Das J, Gandra S, Pai M. Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17: e1003139. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Nagpal R, Yamashiro Y. Gut Microbiota Composition in Healthy Japanese Infants and Young Adults Born by C-Section. *Ann NutrMetab.* 2018; 73 Suppl 3: 4-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arbolea S, Solís G, Fernández N, Alaez L, Hernández-Barranco AM, de Los Reyes-Gavilán CG, Ventura M, Gueimonde M. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome.* 2017; 5: 93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, Grundmeier RW, Stallings VA, Zaoutis TE. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA.* 2016; 315: 1258-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Østbye T, Hoyo C, Mueller NT. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019; 18: 18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ångquist LH, Baker JL, Jess T, Allin KH. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes ObesMetab.* 2018; 20: 1508-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Gorris A, Bustamante G, Mayer KA, Kinaciyan T, Zlabinger GJ. Cesarean section and risk of allergies in Ecuadorian children: A cross-sectional study. *ImmunInflamm Dis.* 2020; 8: 763-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Probiotic Supplementation During the Perinatal and Infant Period: Effects on Gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients.* 2020; 12: 2243. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Adler-Neal AL, Cline A, Frantz T, Strowd L, Feldman SR, Taylor S. Complementary and Integrative Therapies for Childhood Atopic Dermatitis. *Children (Basel).* 2019; 6: 121. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, Simonato L, Canova C. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol.* 2016; 31: 85-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Han YY, Forno E, Badellino HA, Celedón JC. Antibiotic Use in Early Life, Rural Residence, and Allergic Diseases in Argentinean Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1112-18.e2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Jalanka J, Cheng J, Hiippala K, Ritari J, Salojärvi J, Ruuska T, Kalliomäki M, Satokari R. Colonic Mucosal Microbiota and Association of Bacterial Taxa with the Expression of Host Antimicrobial Peptides in Pediatric Ulcerative Colitis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 6044. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, Tremblay A, Ouwehand AC. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1662. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Douillard FP, de Vos WM. Biotechnology of health-promoting bacteria. *Biotechnol Adv.* 2019;37: 107369. [\[Google Scholar\]](#)
 33. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, Meng L, Zhang HW, Wang YQ. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther.* 2017; 34: 1070-86. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W, Yang Z, Feng X, Zhou Q, Liu Y, Xu X, Zhang L. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. *mSphere.* 2020; 5: e00984-19. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Chou YS, Jiang HJ, Chen CH, Ho PS, Lee TC. Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2020;10: 14081. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020; 69: 591-600. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Fujiwara Y, Watanabe T, Muraki M, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M,

- Tominaga K, Arakawa T. Association between chronic use of proton pump inhibitors and small- intestinal bacterial overgrowth assessed using lactulose hydrogen breath tests. *Hepatogastroenterology*. 2015; 62: 268-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005; 294: 2989-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomed J*. 2014; 37: 178-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Willems RPJ, van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 561-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Stevens V, Dumyati G, Brown J, Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20: 1035-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Sivamaruthi BS, Kesika P, Suganthi N, Chaiyasut C. A Review on Role of Microbiome in Obesity and Antiobesity Properties of Probiotic Supplements. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 3291367. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017; 95: 22-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 1153. doi: 10.3389/fphar.2020.01153. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. Mucosal protective agents prevent exacerbation of NSAID-induced small intestinal lesions caused by antisecretory drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 348: 227-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Rodriguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21: 294-301. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, Liu J, Deng Y, Xia J, Chen B, Zhang S, Yun C, Lian G, Zhang X, Zhang H, Bisson WH, Shi J, Gao X, Ge P, Liu C, Krausz KW, Nichols RG, Cai J, Rimal B, Patterson AD, Wang X, Gonzalez FJ, Jiang C. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. 2018; 24: 1919-29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, Prifti E, Vieira-Silva S, Gudmundsdottir V, Pedersen HK, Arumugam M, Kristiansen K, Voigt AY, Vestergaard H, Hercog R, Costea PI, Kultima JR, Li J, Jørgensen T, Levenez F, Dore J, MetaHIT consortium, Nielsen HB, Brunak S, Raes J, Hansen T, Wang J, Ehrlich SD, Bork P, Pedersen O. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015; 528: 262-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, Ståhlman M, Olsson LM, Serino M, Planas-Félix M, Xifra G, Mercader JM, Torrents D, Burcelin R, Ricart W, Perkins R, Fernández-Real JM, Bäckhed F. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23: 850-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Hadizadeh F, Walter S, Belheouane M, Bonfiglio F, Heinsen FA, Andreasson A, Agreus L, Engstrand L, Baines JF, Rafter J, Franke A, D'Amato M. Stool frequency is associated with gut microbiota composition. *Gut*. 2017; 66: 559-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Vandeputte D, Kathagen G, D'hoë K, Vieira-Silva S, Valles-Colomer M, Sabino J, Wang J, Tito RY, De Commer L, Darzi Y, Vermeire S, Falony G, Raes J. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature*. 2017; 551: 507-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Tropini C, Moss EL, Merrill BD, Ng KM, Higginbottom SK, Casavant EP, Gonzalez CG, Fremin B, Bouley DM, Elias JE, Bhatt AS, Huang KC, Sonnenburg JL. Transient Osmotic Perturbation Causes Long-Term Alteration to the Gut Microbiota. *Cell*. 2018; 173: 1742-1754.e17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Nagata N, Tohya M, Fukuda S, Suda W, Nishijima S, Takeuchi F, Ohsugi M, Tsujimoto T, Nakamura T, Shimomura A, Yanagisawa N, Hisada Y, Watanabe K, Imbe K, Akiyama J, Mizokami M, Miyoshi-Akiyama T, Uemura N, Hattori M. Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome. *Sci Rep*. 2019; 9: 4042. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Fármacos de uso común y disbiosis de la microbiota intestinal. *Avan Biomed* 2021; 10: 7-14.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.