



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Martínez-Cabrera, Ileana; Martínez-Cabrera, Claudia;
García Álvarez, Ángel; García Capote, Ángela María
Un reto biomédico: facilitar la disponibilidad informativa acerca de
la relación entre la microbiota intestinal, medicamentos y vacunas
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 57,
núm. 4, 2023, Octubre-Diciembre, pp. 369-391
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53576293005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Un reto biomédico: facilitar la disponibilidad informativa acerca de la relación entre la microbiota intestinal, medicamentos y vacunas

► Ileana Martínez-Cabrera^{1,2,3a*}, Claudia Martínez-Cabrera^{4,5b}, Ángel García Álvarez^{6c}, Ángela María García Capote^{7,8d}

- ¹ Doctora en Ciencias Farmacéuticas y Licenciada en Bioquímica.
- ² Doctora en Ciencias Médicas Básicas.
- ³ Máster en Ciencias en Ensayos Clínicos.
- ⁴ Graduada del Grado de Pedagogía.
- ⁵ Máster Universitario en Gestión de Recursos Humanos. Intervención Psicología y Pedagogía.
- ⁶ Farmacéutico.
- ⁷ Licenciada en Bioquímica.
- ⁸ Especialista Tecnóloga en Bioquímica.

- ^a Consultora. Illes Balears, España.
- ^b Técnica en Calidad. *American Natural Products Lab*. 7350 Northwest 7th Street Suite 101, Miami, 33126, FL.
- ^c Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Comarcal de Inca, Inca. Illes Balears, España.
- ^d Hospital Universitario Dr. Miguel Enríquez. La Habana, Cuba.

* Autora para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

El personal biomédico carece de plataformas informatizadas que resuman los principales mecanismos de colaboración entre los microbios intestinales y los seres humanos en cuanto a la absorción y transformación de los medicamentos o vacunas y sus respuestas homeostáticas. Por esta razón, el presente trabajo tiene como objetivo aportar evidencias y recomendaciones para el diseño de una plataforma de consulta biomédica, referente a esta relación, lo cual permitirá la valoración de la posible inclusión de la taxa y abundancia microbiana intestinal en los protocolos de evaluación de la efectividad de los mismos. La encuesta realizada a un grupo de profesionales, destinada a la verificación de las posibilidades de acceso y especificidad de este tipo de información posibilitó la identificación de los tópicos principales para la conexión entre grupos de medicamentos, estructura tridimensional, moduladores y mediadores de la respuesta homeostática, biomarcadores, relación inter-reinos y mecanismos patogénicos, de manera que se fusione toda la información “ómica” humano-microbiota en una plataforma dentro de la página del NCBI, la cual se propone que se denomine *Pharmacolobiomic* o *Pharmaco-metagenomic*. La información existe en las bases de datos contenidas en NCBI-NIH, según la búsqueda realizada y el filtrado a partir de 28 628 referencias. A partir de la presente propuesta se demostró la necesidad de contar con una plataforma farmacometagenómica que resuma el papel de la microbiota intestinal en el metabolismo y la efectividad de los fármacos y vacunas; así como disponer de la actualización sistemática para los profesionales en cuanto a la microbiota como biomarcador, en los protocolos de ensayos clínicos.

Palabras clave: Microbiota intestinal; Fármacos; Vacunas; Metagenoma; Farmacología

A biomedical challenge: to facilitate the availability of information about the relationship between gut microbiota, drugs and vaccines

Abstract

Biomedical staff lacks a computer platform that summarises the main mechanisms of collaboration between intestinal microbes and humans, related to the absorption and transformation of drugs and vaccines and their ho-

meostatic responses. For this reason, the aim of this work is to provide some evidences and recommendations for the design of a biomedical consultation platform, about the relationship between the microbiota and the effect of drugs or vaccines. These evidences will support the assessment for inclusion of taxa and gut microbial abundance, as a part of clinical protocols of effectiveness. The survey carried out on a group of biomedical professionals, aimed at verifying the possibilities of access and specificity of this type of information made it possible to identify the main topics for the connection between drug groups, three-dimensional structure, modulators and mediators of the homeostatic response, biomarkers, inter-kingdom relationship and pathogenic mechanisms in such a way that all the human-microbiota "omics" information will be shown into a sub-platform within NCBI-NIH, which could be called Pharmacolobiomic or Pharmaco-metagenomic. The information is present in the databases contained in the NCBI, taking into account this search and filtering, from 28 628 references. Based on this proposal, the need for a pharmacometagenomic platform that summarises the role of the intestinal microbiota in the metabolism and effectiveness of drugs and vaccines was demonstrated, as well as having the systematic update for professionals about the microbiota as a biomarker, in clinical trial protocols.

Keywords: Gut microbiota; Drugs; Vaccines; Metagenome; Pharmacology

Um desafio biomédico: facilitar a disponibilidade de informações sobre a relação entre a microbiota intestinal, medicamentos e vacinas

Resumo

O pessoal biomédico carece de plataformas computadorizadas que resumam os principais mecanismos de colaboração entre micróbios intestinais e seres humanos, em termos de absorção e transformação de medicamentos e vacinas e suas respostas homeostáticas. Por essa razão, este trabalho visa fornecer evidências e recomendações para o desenho de uma plataforma de consulta biomédica, referente a esta relação; o que permitirá avaliar a possível inclusão dos táxons e da abundância microbiana intestinal nos protocolos de avaliação da sua eficácia. A pesquisa realizada em um grupo de profissionais, teve como objetivo verificar as possibilidades de acesso e especificidade desse tipo de informação; possibilitou identificar os principais tópicos para a conexão entre grupos de medicamentos, estrutura tridimensional, moduladores e mediadores da resposta homeostática, biomarcadores, relação inter-reino, mecanismos patogênicos; de forma tal que toda a informação "ômica" humano-microbiota se funde em uma plataforma dentro da página do NCBI, à qual se propõe ser chamada de Pharmacolobiomic ou Pharmaco-metagenomic. A informação existe nas bases de dados contidas em NCBI-NIH, tendo em conta a pesquisa realizada e a filtragem, a partir de 28 628 referências. Com base nessa proposta, foi demonstrada a necessidade de contar com uma plataforma farmacometagenômica que resuma o papel da microbiota intestinal no metabolismo e eficácia de medicamentos e vacinas; além de ter a atualização sistemática para os profissionais quanto à microbiota como biomarcador, nos protocolos de ensaios clínicos.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Medicamentos; Vacinas; Metagenoma; Farmacologia

Introducción

El cuerpo humano y la microbiota tienen una relación simbiótica gracias a la contribución recíproca, metabólica e inmunológica ejercida a través del equilibrio entre ellos. Este equilibrio (conocido como homeostasis) puede verse alterado por diferentes factores, los cuales repercuten en la salud humana dependiendo del funcionamiento saludable de estos microorganismos (1) (2).

Algunas enfermedades epidémicas (inflamatorias, metabólicas, autoinmunes, cancerosas, cardiovasculares, entre otras) están relacionadas con alteraciones en los patrones de la microbiota humana, conocidas como disbiosis (2) (3). Las variaciones taxonómicas sustanciales en

la composición de las comunidades microbianas pueden presentarse de acuerdo con la zona anatómica en la misma persona (intra-individual) o en diferentes personas (inter-individual), en el mismo sitio anatómico (4).

El desarrollo de las técnicas "ómicas" (genómica, metagenómica, metabolómica, proteómica, entre otras) ha permitido describir estas variaciones y la relación simbiótica entre los seres humanos y los microbios. La secuenciación metagenómica del microbioma intestinal humano ha propuesto la existencia de un núcleo funcional de bacterias pertenecientes a los reinos mayoritarios Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria como el patrón de metagenoma intestinal necesario para el funcionamiento

normal del ecosistema microbiano y del hospedador humano (5) (6).

El núcleo microbiano intestinal puede constituir un marcador diferencial entre enfermedades dentro del mismo tipo de patología; de este modo, en la práctica médica deben tenerse en cuenta las diferencias individuales en el contenido y diversidad microbiana individual, lo cual podría explicar algunas de las respuestas inesperadas en cada uno de los sujetos, cuando se le administran medicamentos, vacunas y tratamientos convencionales (7) (8) (9).

Un gran número de investigaciones clínicas se acercan al hecho de explicar algunas respuestas farmacológicas desconocidas, probablemente atribuidas a las interacciones entre los microbios con la mucosa y el lumen intestinal del hospedador humano, durante la absorción de los medicamentos y sus mecanismos de acción (10) (11) (12) (13) (14).

Por estas razones, el motivo de este trabajo es, de alguna manera, crear conciencia acerca de que en la práctica médica es necesario, cuanto antes, prestar atención a la contribución de la microbiota intestinal en los procesos farmacológicos como vía fundamental para explicar las variaciones en los resultados, durante el tratamiento de pacientes con la misma patología. Para ello, sería beneficioso el diseño de una plataforma informática a disposición de los profesionales médicos, al estilo farmacometagenómica, que concentre esta información de manera concisa, disponible en las computadoras de centros de salud y hospitales.

Este trabajo tiene como objetivo mostrar algunos argumentos, herramientas y recomendaciones que serían útiles para el diseño de esta plataforma de consulta biomédica destinada a un mejor acceso y actualización de los profesionales de la medicina para la comprensión de la relación entre la microbiota intestinal (como biomarcador), los medicamentos y las vacunas, y su inclusión en los protocolos de evaluación de la efectividad de los mismos.

Materiales y Métodos

Para el diseño de una plataforma informativa acerca de la relación microbiota intestinal y medicamentos/vacunas, que aprovechara el alto volumen de los contenidos que ya existen en bases de datos médicas, se procedió a realizar una encuesta, dirigida a los profesionales que cumplieron los criterios de aceptación y para la cual sus centros laborales estuvieron de acuerdo con participar de manera voluntaria. La encuesta se aplicó a través de direcciones de correo electrónico, entrevistas telefónicas y una página *web* insertada en la red de un hospital.

El estudio fue aprobado por los comités científicos y éticos de los centros: Hospital Universitario Miguel Enríquez, La Habana, Cuba y el Hospital Comarcal de Inca, Illes Balears, España.

Encuesta para el diseño de herramientas informáticas disponibles para el profesional médico

A través de una encuesta se desarrolló la selección de tópicos que proporcionen al profesional una información eficiente acerca del efecto de los medicamentos y las vacunas, en la cantidad y tipo de microbios presentes en el organismo humano.

La encuesta se aplicó a partir de un modelo de consentimiento informado, donde se explicaba el objetivo de la misma y se incluyeron las preguntas, en su mayoría, para responder con una X (Tabla I).

El documento fue enviado a 46 participantes del primer bloque de profesionales del Hospital Universitario Miguel Enríquez y de diferentes centros procedentes de Estados Unidos, Japón, Canadá, España e Italia (encuesta de referencia).

Para los profesionales del Hospital Comarcal de Inca se incluyó la encuesta en su página *web* hospitalaria (denominada en este trabajo como WebHCIN).

La encuesta incluyó solicitud de información acerca de qué facilidades disponen los profesionales para realizar sus consultas por *internet*, la frecuencia con la que lo hacen, las plataformas más conocidas y el conocimiento básico del profesional acerca del papel de los microbios intestinales en los mecanismos que garantizan la efectividad de un medicamento o una vacuna.

Estas variables se valoraron a través de la adaptación de la escala de Likert para cualificación de las respuestas, desde la puntuación 1 hasta 4. Si alguna pregunta no era completamente esclarecedora, el profesional podía responder en la casilla "Observaciones", lo cual le permitió al encuestador valorar cuál era la respuesta a la que se refería el profesional.

En cuanto a las expectativas para el desarrollo de la plataforma, se refiere a si al profesional le interesaba que se organice toda la información disponible a partir de las bases de datos en una sola plataforma o de una base de datos específica que resuma los tópicos más importantes, en cuanto a la vinculación de la microbiota intestinal y los procesos patogénicos, metabolismo y los mediadores de la efectividad de medicamentos y vacunas, en el ser humano.

Criterios de inclusión de los encuestados

Se incluyeron profesionales médicos, farmacéuticos, bioquímicos, microbiólogos y biólogos que trabajen o hayan trabajado en los últimos diez años (incluidos jubilados) en un hospital o en un centro de investigación científica o docente, relacionados con la actividad clínica, con jornadas laborales de 8 h diarias y un total de 40 a 45 h semanales, en uno o más centros laborales (universidades, centros docentes, clínicas privadas).

Tabla 1. Encuesta acerca de la accesibilidad a la información, disponibilidad y satisfacción de los profesionales biomédicos docentes e investigadores científico-sanitarios, en la adquisición de conocimientos relacionados con el papel de la microbiota intestinal en la efectividad de fármacos y vacunas a través de Internet.

Preguntas		Respuestas			
Profesión:	____ Médico	____ Farmacéutico	____ Bioquímico/ Microbiólogo/Biólogo		
Grado de acceso a internet:					
En casa, trabajo y en otros sitios (4)		En trabajo o en casa (solo uno) (3)		En otros sitios: bibliotecas, centros de información (2)	
				Sin acceso (1)	
1. Búsqueda de información (Frecuencia, facilidad y rapidez de la búsqueda)					
a. ¿Realiza búsquedas acerca de los últimos resultados médicos en su especialidad?	Diariamente (4)	Frecuentemente (3 o 2 días a la semana) (3)	Una vez al mes (2)	Nunca (1)	Observaciones
b. ¿Realiza búsquedas acerca de investigaciones realizadas en otras áreas relacionadas con la actividad médico/farmacéutica?	Diariamente (4)	Frecuentemente (3 o 2 días a la semana) (3)	Una vez al mes (2)	Nunca (1)	Observaciones
c. Tiempo aproximado que consume en las búsquedas.	Superior a 1 h sin interrupción (4)	Superior a 1 h con interrupciones durante su actividad laboral (3)	15 a 30 min (2)	Durante sus días de descanso, después de sus 40 h de trabajo semanales (1)	Observaciones
d. ¿Encuentra con facilidad la información que necesita, a partir de las fuentes que habitualmente utiliza?	____	____	____	____	Observaciones
2. Temas relacionados con la el papel de las bacterias, virus y hongos y las enfermedades (Foco de atención):					
a. ¿Ha mostrado interés en temas relacionados con el papel de las bacterias, virus y hongos presentes en el ser humano y su variación en pacientes con determinadas enfermedades?	Sí	No	Observaciones		
b. ¿Qué enfermedad/es?					
3. Temas relacionados con el papel de los medicamentos/vacunas en el contenido de las bacterias, virus y hongos corporales (presentes en aparato digestivo, vías respiratorias, sistema reproductor, sistema circulatorio, sistema excretor, piel). (Especificidad):					
a. ¿Ha tenido la oportunidad e interés de disponer de información acerca del efecto de los medicamentos/vacunas en el contenido de determinadas especies o grupos de microbios que deben estar habitualmente en el ser humano, para que sea sano?	Medicamentos: ____ Sí (4) ____ No (1)	Vacunas: ____ Sí (4) ____ No (1)	Observaciones		
b. ¿Ha sido fácil disponer de esta información a partir de las bases de datos médicas, páginas grises, información que aportan las sociedades médicas o científicas?	____ Sí (4)	____ No (1)			
c. ¿Cuáles han sido las fuentes fundamentales de información (puede ser más de una)?	____ Sociedades médicas ____ Páginas grises (Farmacia/Farmacología) ____ Web médicas (NCBI, PubMed, PubMed Central, MeSH, NIH Catalog) ____ Revistas especializadas indizadas/no indizadas ____ Google, Google académico				

Tabla I. Continuación

4. Acceso rápido a una mayor información (Expectativas en los resultados de la búsqueda)			
a. ¿Considera ventajoso disponer de mayor accesibilidad a la información concreta para valorar el efecto de los medicamentos sobre los microbios corporales o de los microbios en la efectividad de los medicamentos/ vacunas en el ser humano; como complemento a las guías clínicas, protocolos de uso de medicamentos o vacunas, informes de ensayos clínicos?	____ Sí	____ No	
b. ¿Considera que la posible creación de una plataforma médica Farmacogenómica/metagenómica o la unificación de la información que aportan las bases de datos existentes (PubMed, Google académico, entre otras) podría satisfacer las expectativas de acceso al conocimiento del efecto de los medicamentos y vacunas en el patrón microbiano corporal y de este patrón en la efectividad de estos productos.	____ Sí	____ No	
5. Variables que Ud. puede considerar a tener en cuenta para disponer de una información indispensable en la valoración del papel de los medicamentos sobre los microbios corporales o de los microbios en la efectividad de los medicamentos/vacunas en los humanos. (Recomendaciones)			
(Marque con una X las variables que considere que deben resumirse en una posible nueva plataforma o base de datos que permita al médico, farmacólogo u otros, esta valoración). NOTA: Esta información se tendrá disponible en los grupos de sujetos no tratados (grupos controles)/o con placebos y en los grupos de sujetos tratados con los medicamentos o vacunas.			
☐ Nombre del producto, compuesto o principios activos (medicamento/vacuna). ☐ Grupo del medicamento/vacuna (ejemplos: analgésicos, inhibidores de bombas de protones, vacuna combinada, vacuna conjugada). ☐ Especificar si es una persona sana o paciente (qué enfermedad y estado de la misma) ☐ Especificar el grupo o género de microbio con mayor valor como “biomarcador” o distinción en el modelo humano o animal de estudio (p. ej. <i>Actinomyces</i>, <i>Streptococcus</i>). Nota: Si el modelo de estudio incluye grupos de seres humanos: sean sanos, pacientes o sanos tratados, o tratados con placebo; se selecciona el género microbiano estadísticamente similar en el grupo de seres humanos. ☐ Efecto sobre la cantidad de microbios (aumento o disminución de determinado grupo o género) ☐ Molécula inductora, receptores y mediadores ☐ Inmunorrespuesta (niveles de linfocitos, citoquinas, células que intervienen en la inmunorrespuesta). ☐ Tratamiento complementario para reducir cualquier posible efecto negativo de los medicamentos/vacunas sobre géneros de microbios (p. ej.: uso de probióticos o prebióticos) ☐ Tratamiento complementario para reducir cualquier posible efecto negativo de las enfermedades sobre géneros de microbios (p. ej.: uso de probióticos o prebióticos, variación en la duración de los tratamientos con otros medicamentos) ☐ Metaboloma (metabolitos que se generan tanto por el ser humano, en el modelo animal de estudio, como los metabolitos producidos por el microbio durante su interacción con el ser humano donde se aloja). ☐ Incluir referencias bibliográficas que demuestren los criterios anteriores.			Observaciones

Nota: La escala de puntuación del 4 al 1, incluida en las variables de la encuesta, no aparece en el documento que se entregó a los profesionales. Fue solo de manera orientativa para el analista de los resultados del proyecto.

Criterios de exclusión

Se excluyeron profesionales con jornadas laborales inferiores a 40 h semanales y/o no vinculación a la actividad clínica o científica.

Análisis de los resultados

El análisis de los datos de la encuesta se realizó tomando algunos de los criterios sugeridos por la Red de Bibliotecas y Archivos del CSIC, en su encuesta realizada para la evaluación de la satisfacción de los usuarios que utilizan sus servicios (15). Se organizaron los resultados de la encuesta, en una página *Excel*, con la puntuación asignada a cada respuesta. Se determinó el porcentaje de respuestas positivas, negativas, repuestas descriptivas y recomendaciones. Los análisis de las variables se realizaron a través del programa estadístico SPSS versión 17.

Se determinó el coeficiente de necesidad, definido en este trabajo a partir de la sumatoria de las puntuaciones obtenidas en los 12 criterios principales de la encuesta (evaluados entre los puntos 1 y 4). El resultado de la sumatoria se dividió por 48 puntos (valor total obtenido a partir del máximo de puntuación ideal o esperada que debía obtenerse si los 12 criterios tuvieran puntuación igual a 4). El coeficiente de necesidad se definió de acuerdo a la combinación de probabilidades de puntuaciones obtenidas para cada variable:

- Altamente necesario: $0,75 < x < 1,00$
- Moderadamente necesario: $0,65 < x < 0,75$
- Algo necesario: $0,52 < x < 0,63$
- No necesario: $x = 0,25$

Se realizó un análisis comparativo entre grupos de profesionales y países de residencia, algunos incluidos dentro del grupo de los 12 países con mayor accesibilidad a las redes tecnológicas o la literatura digital (Estados Unidos, Japón, Canadá e Italia); uno incluido entre los 10 países de la Unión Europea con mayores estándares en los servicios digitales (España) y un país de Latinoamérica (Cuba) con menores estándares de acceso a *internet* (16), menor disponibilidad al acceso a la información científica digital y menos grupos de profesionales y áreas científicas (biomédica, biotecnológica y clínica), en cuanto a las variables relacionadas con: “Frecuencia, facilidad y rapidez de la búsqueda”, “Foco de atención”, “Expectativas en los resultados de la búsqueda” y “Recomendaciones”, entre otras.

Se cuantificó el tiempo real que consume un investigador para realizar una pequeña búsqueda bibliográfica acerca de un tema específico sobre la microbiota intestinal.

Propuesta de una plataforma que concentre la información basada en la relación entre la microbiota intestinal, la absorción y los mecanismos de los fármacos y vacunas, en el organismo humano

Detección de posibles puntos de conexión y aportes que proporcionan las bases de datos a esta conformación

Se realizó una revisión bibliográfica para avalar la posibilidad de la creación de la plataforma farmacometagenómica, a través del aprovechamiento de la información contenida en las principales bases de datos reconocidas internacionalmente, incluidas en NCBI-NIH-NLM (*National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health y National Library of Medicine*): PubMed, PubMed Central, MeSH, NIH Catalog, BioProject, Protein, ClinicalTrial.gov y Nucleotides, entre otras (Fig. 1). El diseño de la metodología de búsqueda se efectuó utilizando las palabras clave: “*gut microbiota*”, “*drug*”, “*vaccines*” y “*pharmacology*”.

Los artículos encontrados se filtraron con la ayuda del protocolo PRISMA (17), lo cual permitió la selección de la literatura relevante y la identificación de preguntas de investigación que pueden incluirse como puntos de interés para los profesionales. Todos los artículos identificados en cuanto a título, resumen y contenido fueron doblemente verificados, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión de la revisión

Artículos de revistas, conferencias o capítulos de libros escritos en idioma inglés en el período de 2001 a 2021, procedentes de NCBI-NIH (PubMed, PubMed Central, MeSH, NIH Catalog, BioProject, Protein, ClinicalTrial.gov, Nucleotides, CDD, SWISS-PROT, UniProt, GenBank, Glycans, SWATH Acquisition data bases, ExPASy). Artículos publicados con títulos, resúmenes y texto completo con los términos de búsqueda: *gut microbiota*, *drug*, *pharmacology*, *meta-analysis*, *vaccines* y *clinical trial*.

Criterios de exclusión de la revisión

Artículos escritos en otros idiomas que no fuese el inglés y sin el texto completo disponible. Noticias, carteles para eventos o congresos y cartas dirigidas a editores. Artículos que muestren evidencias acerca de los cambios en los patrones microbianos intestinales, pero sin argumentos que expliquen su efecto en la inmunidad, vías metabólicas o su papel en los mecanismos de señalización en los sujetos enfermos.

Se revisó la utilidad de páginas *web* como *Map Viewer* (reemplazado por *Genome Data Viewer*, GDV dentro de NCBI), para organismos eucariotas y el *NCBI Procar*

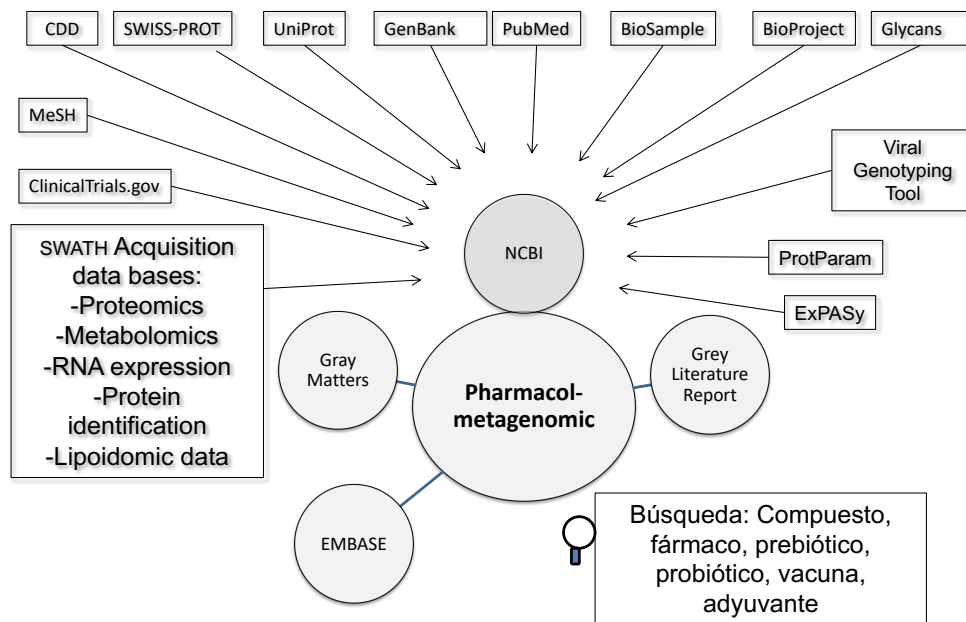


Figura 1. Principales bases de datos médicas y académicas disponibles para proveer de información, acerca de la relación de la microbiota intestinal, el metabolismo y efectividad de los fármacos y vacunas.

tic Genome Annotation Pipeline (PGAP), para los genomas bacterianos anotados y de Archaeales, *Protein Data Bank* (RCSB PDB), *Structure* (incluida dentro de NCBI y con su aplicación Cn3D); bases de datos primarias completas que contienen datos de secuencias (como GenBank, EMBL, DDBJ, PIR, MIPS, SWISS-PROT, TrEMBL) y bases de datos compuestas obtenidas a partir de la información de varias bases primarias (como PDB, GenPept).

Se analizaron algunos ejemplos orientativos que ilustran las posibilidades estructurales de la plataforma farmacometagenómica que se propone, basados en las recomendaciones de la encuesta aplicada y de la revisión bibliográfica, acerca de la relación de la microbiota y la efectividad de los fármacos y vacunas.

Resultados

Los resultados obtenidos en el presente trabajo permitieron aportar algunas recomendaciones para el diseño de una plataforma de consulta informática, de interés y fácil acceso para los profesionales de la biomedicina, acerca de la relación de la microbiota intestinal y el efecto de los fármacos y las vacunas en el ser humano. Las bases de datos de las que se puede nutrir la plataforma están creadas y contienen un gran número de artículos de interés, entre ellos, algunos de acceso libre o abierto y otros, pagos.

A partir de estas bases de datos, los centros para el desarrollo de las tecnologías de la información (TIC) sanitaria en cada zona geográfica, o de manera global,

podrían concentrar y actualizar la información de manera frecuente, con notable interés para los profesionales, con la ayuda de los técnicos de soporte a la investigación.

En la Figura 1 se resumen algunos de los recursos que existen en la actualidad y que pueden abastecer de información a la futura plataforma que se propone, denominada *Pharmacolobiomic* o *Pharmacol-metagenomic*.

El paso previo a este diseño fue el establecimiento de algunos antecedentes que sostienen el posible papel de la microbiota intestinal, no sólo en cuanto a su aporte al metabolismo de los alimentos desde el lumen y la mucosa intestinal de los seres humanos, sino también como eslabón previo para la transformación de los fármacos en compuestos intermedios, su adecuada absorción en la mucosa y su incorporación por la vía sanguínea hacia los órganos blanco.

El contexto de la revisión bibliográfica realizada se concibió a partir de los antecedentes que avalan al microbioma:

- como biomarcador de enfermedades infecciosas, inmunológicas y metabólicas;
- como posible biomarcador en los ensayos clínicos de fármacos y vacunas, en seres humanos;
- como objeto de estudio de un gran número de fuentes de información, usuarios de mayor demanda, países con dominio de ambos idiomas (inglés y español) y diferencias en la cantidad de profesionales médicos por cada 1000 habitantes.

Como resultado de la búsqueda en las bases médicas y científicas en inglés seleccionadas en NCBI (18): de

28 628 referencias encontradas a partir de los términos *gut microbiota*, *drug*, *vaccines* y *pharmacology*, 19 520 de éstas pertenecían a estudios incluidos en las bases de PubMed Central y 8850 en PubMed, relacionadas con los virus intestinales, bacterias, hongos y arqueas, en organismos humanos y en modelos de estudio en animales.

Las recomendaciones de los ensayos clínicos fueron documentadas en 145 referencias (finalmente, 48 seleccionadas por su relevancia); una referencia fue encontrada en las bases de BioProject, 18 referencias pertenecían a metanálisis y 17 a vacunas, las cuales avalaron la existencia de diferencias en cuanto a taxones y abundancia de microbios presentes en sujetos tratados con fármacos y vacunas (vacunas convencionales y de nueva generación) (Fig. 2).

Esta revisión fue realizada por un profesional de la investigación científica con experiencia en este tipo de actividad y requirió aproximadamente tres días de búsqueda, distribuidos en el análisis de los resúmenes y de los textos completos.

Con el propósito de proporcionar un escenario completo de los antecedentes para el diseño de la plataforma farmacogenómica e incrementar la eficiencia en las búsquedas (en cuanto a calidad y reducción del tiempo de búsqueda), se diseñó la encuesta destinada a profesionales biomédicos, investigadores científicos y docentes (Tabla I).

Análisis de los resultados de las encuestas

Encuesta de referencia

Los sujetos encuestados procedían de diversos países, con diferencias en cuanto a la tasa de profesionales disponibles por densidad de población: España (con una tasa de 4 médicos facultativos por cada 1000 habitantes), Cuba (tasa 8,4/1000 habitantes), Italia (8/1000 habitantes), Estados Unidos (2,6/1000 habitantes) y Canadá (2,4/1000 habitantes) (19) y diferencias en cuanto al parámetro “Nivel de acceso a *internet* y desarrollo de las TIC”.

Los resultados del análisis de la encuesta de referencia se muestran en las figuras 3A y 3B, elaboradas a partir de los datos primarios. Se analizaron las variables características: estado de la posibilidad de acceso y disponibilidad de la información acerca de la microbiota intestinal (Fig. 3A), así como las expectativas de los profesionales para disponer de herramientas informáticas rápidas y concretas (Fig. 3B). Los participantes seleccionados formaron parte de un amplio espectro de especialidades, tanto clínicas, como investigativas y educativas, lo cual fue acompañado por una amplia gama de enfermedades de interés profesional, especificadas en las respuestas de la encuesta.

De 49 sujetos inicialmente contactados en el primer bloque de profesionales, 3 no cumplieron con los crite-

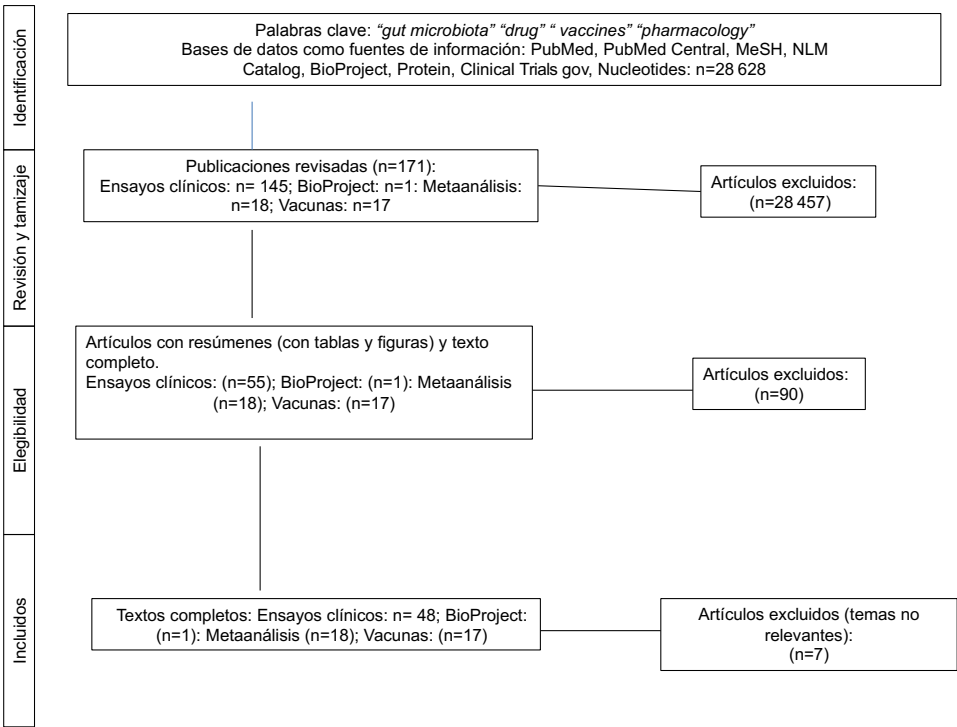
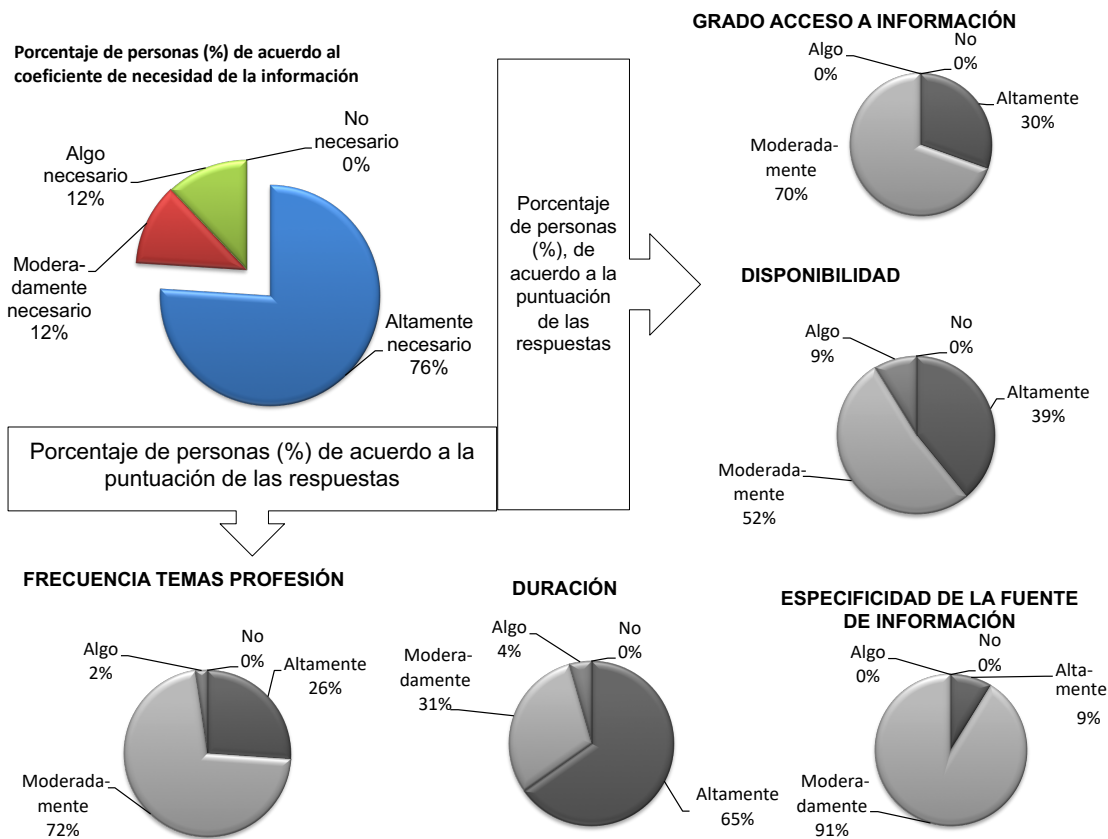


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la búsqueda de información, acerca de la microbiota intestinal, tamizado y selección de las referencias relacionadas con fármacos y vacunas.

A



B

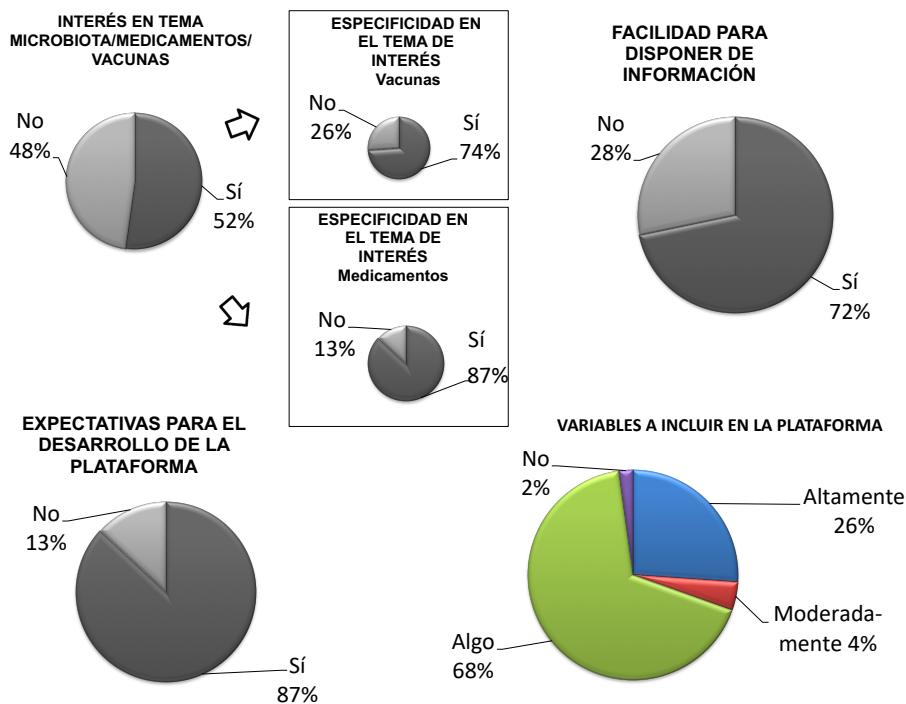


Figura 3. Antecedentes y previsión para el diseño de la plataforma farmacometagenómica.

A. Posibilidades de acceso, disponibilidad de la información específica y dedicación a la búsqueda.
B. Expectativas de los profesionales a la creación de una plataforma farmacometagenómica.

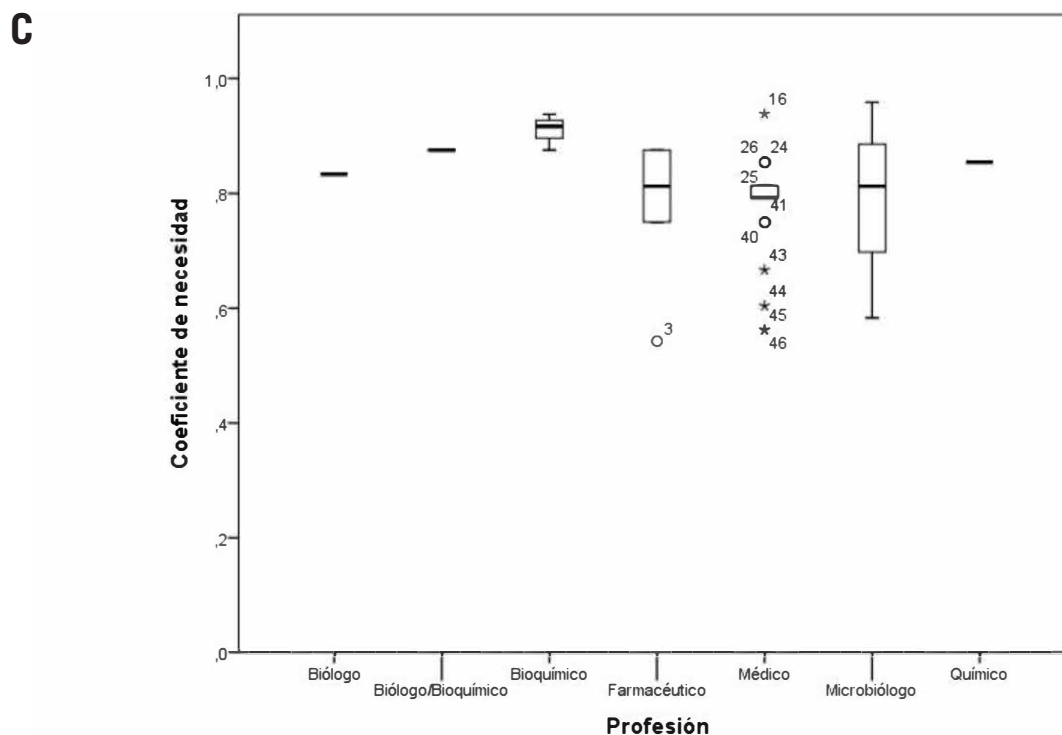


Figura 3. Antecedentes y previsión para el diseño de la plataforma farmacometagenómica (Continuación).

C. Diagrama de cajas para la distribución del coeficiente de necesidad obtenido a partir de la encuesta de referencia, en los diferentes grupos profesionales, (no significativo para $p > 0,05$; prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes). Categorías de acuerdo al coeficiente de necesidad (intervalo): Altamente necesario: $0,75 < x < 1,00$, Moderadamente necesario: $0,65 < x < 0,75$, Algo necesario: $0,52 < x < 0,63$. No necesario: $x = 0,25$

rios de aceptación. Las encuestas fueron realizadas a 46 de ellos procedentes del Hospital Universitario Miguel Enríquez y de otros centros médicos y/o de investigación de otros países, de manera que se garantizó la variedad en las variables “Zona geográfica” (país) y “Nivel de acceso a internet”. El cumplimiento de la encuesta tardó un total de 14 días.

El análisis de las variables socio-demográficas y profesionales en este primer bloque, demostró que el 67,4% ($n=31$) eran médicos, 10,9% ($n=5$) farmacéuticos, un biólogo, un biólogo-bioquímico (doble titulación universitaria), 6,5% ($n=3$) bioquímicos, 8,7% ($n=4$) microbiólogos y uno era químico. La distribución por países correspondió a: 73,9% ($n=34$) a Cuba, 15,2% ($n=7$) a España, 4,3% ($n=2$) a Italia y el 2,2% ($n=1$) tanto a Canadá, como a Estados Unidos y a Japón.

El 28,5% ($n=14$) de los profesionales trabajaron en algún momento en el área de vacunas; sin embargo, 13 de ellos no estuvieron directamente relacionados con estudios acerca del patrón de microbiota intestinal y su posible papel en la efectividad de una vacuna en los 10 años anteriores al presente trabajo. De los 46 profesionales, el 48% consideró que para ellos no había sido relevante este tema (Fig. 3B). Sin embargo, el 87% mani-

festó su actual interés en el tema y sus expectativas para el logro de esta plataforma de búsqueda, con un 26% de los profesionales conformes con la inclusión de los 11 tópicos propuestos; el 4% consideraron la inclusión de 6 de los 11 tópicos y la mayoría (68%) estuvieron de acuerdo con incluir sólo 4 de los tópicos de los 11 propuestos (Fig. 3B).

Esta última cifra, probablemente, se debe a cierto desconocimiento acerca de los tópicos de mayor trascendencia en este tema; de hecho, hasta hace poco más de una década, la microbiota ha sido fundamentalmente vinculada a las enfermedades gastrointestinales inflamatorias.

En la Figura 3C se muestra el diagrama de cajas para el análisis del coeficiente de necesidad, de acuerdo a los grupos profesionales. En el grupo de los médicos se aprecia una mayor variabilidad en cuanto al acceso y disponibilidad de la información o conocimientos del tema; los microbiólogos y los farmacéuticos les siguieron en orden. Los bioquímicos proyectaron un mayor coeficiente y la distribución fue homogénea. No obstante, estadísticamente no se mostraron diferencias entre grupos, analizados a través de la prueba de Kruskal-Wallis para comparación de medias de muestras independientes ($p=0,066$; $n=46$) y un nivel de significación de 0,05.

Los 11 tópicos o variables a incluir en la plataforma se elaboraron a partir de un eficiente aprovechamiento de la información bibliográfica obtenida en este trabajo.

Como recomendaciones de dos de los profesionales encuestados, se propone la inclusión de dos tópicos adicionales importantes que se resumen en: “Otros efectos secundarios que intervengan en parámetros clínicos generales, de acuerdo con diferentes grupos etarios”, así como “Tratamientos individualizados, de acuerdo a las dosis personalizadas de los medicamentos”.

Encuesta de red hospitalaria (WebHCIN)

Un segundo bloque de sujetos fue seleccionado en el Hospital Comarcal de Inca (n=11), quienes completaron la encuesta (Tabla I) incluida en su red hospitalaria (WebHCIN). Esta encuesta en red se consideró como un pequeño escenario para verificar el tiempo que demora en ponerse a punto una sencilla plataforma, con la combinación de las preguntas dicotómicas, preguntas cerradas, la mayoría de respuesta única y una pregunta de respuesta de opción múltiple, según el diseño inicial de la “encuesta de referencia”.

En esta plataforma modelo también se utilizó la adaptación de la escala de Likert para valorar las respuestas desde la puntuación 1 hasta 4. La aprobación y puesta en marcha de esta pequeña plataforma, que incluyó una formación del personal hospitalario y la colección de datos, tardó cuatro meses. En la Figura 4 se representa solo una muestra de algunas de las preguntas.

Una vez que se establezca la plataforma farmacometagenómica, se ha previsto que este modelo de WebHCIN constituya una frecuente retroalimentación informativa acerca de la satisfacción de los profesionales con el servicio que se brinda, las variables en que se pueden profundizar, acorde con los nuevos descubrimientos clínicos y científicos. Esta retroalimentación puede ejecutarse con una “pestaña informática” o “pestaña web” anexada en la encuesta diseñada para este estudio.

En la Figura 4 (4A y 4B) se representan las proporciones de profesionales que respondieron a la encuesta desde la página WebHCIN, con relación a los respondedores de la “encuesta de referencia” realizada por correo o por teléfono, con mayores puntuaciones de la escala en las diferentes variables componentes del coeficiente de necesidad.

Este análisis demostró la considerable necesidad de los profesionales de disponer de una constante actualización y la esperanza de contar con una plataforma informativa resumen, acerca de la repercusión de la microbiota en su actividad médico-farmacéutica (4C).

De un número aproximado de 80 profesionales previstos para responder las preguntas, solo participaron 11 especialistas distribuidos en dos grupos (farmacéuticos y médicos), de los 5 grupos esperados. El tiempo de espera para su participación fue de 2 meses y el tiem-

po que utilizaron para responder la encuesta fue de $9,55 \pm 0,26$ min. El 45,5% respondió en la categoría de “Altamente necesaria” la posibilidad de acceso y conformación de la plataforma y si se unifica con el criterio de “Moderadamente necesaria”, respondió un 82% de los participantes.

Aunque la mayoría de los respondedores por la WebHCIN calificó con una disponibilidad de acceso alta (en el trabajo, casa u otros sitios de consulta) (Fig. 4A), lo cierto es que la frecuencia de acceso y la dedicación (variable “Duración”) es mayor en el primer bloque de profesionales de la “Encuesta de referencia”, y mayor fue también su interés por el uso de un amplio espectro de bases de datos que les permitiese acceder y cumplir su objetivo (variable “Especificidad de la fuente de información”) (Fig. 4A) (Fig. 4B).

Sin embargo, los respondedores por la WebHCIN estuvieron de acuerdo con incluir en la plataforma farmacometagenómica un mayor número de variables de los 11 tópicos propuestos para integrarla.

El análisis de la distribución de los coeficientes de necesidad de los dos grupos de médicos y farmacéuticos respondedores por la WebHCIN, a través de la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes, demostró que no existían diferencias entre ambos (significación exacta $p=0,792$; nivel de significación 5%) en cuanto a los elementos que caracterizan la calidad del acceso a la información, el conocimiento del tema, su valoración acerca de la disponibilidad de información para obtenerla, sus expectativas para disponer de una plataforma farmacometagenómica y sus recomendaciones al respecto.

Teniendo en cuenta la valoración obtenida de la encuesta WebHCIN, los autores proponen considerar que si más del 50% de los accesos registrados en la encuesta, en determinado período de tiempo, se comportan con un coeficiente de necesidad de acceso entre: $0,75 < x < 1,00$ (categoría “Altamente necesario”) y $0,65 < x < 0,75$ (categoría “Moderadamente necesario”), podría considerarse que la plataforma farmacometagenómica creada tiene una utilidad satisfactoria y que puede continuar generando nuevas propuestas de variables a incluir como elementos de novedad.

Además, los resultados sugieren que, a pesar de que se implementa toda una serie de herramientas informatizadas a disposición de los profesionales para facilitarles su accesibilidad a un modelo sencillo de plataforma, no resulta suficiente para lograr su máxima participación (por disponibilidad de tiempo o por no contar con la promoción adecuada acerca de la importancia del tema de la microbiota y la salud). Por eso, la futura plataforma farmacometagenómica, más compleja que WebHCIN, pero cualitativamente de mayor organización, podrá significar una oferta interesante que incremente la atención del personal médico e investigador en el tema y su significación práctica.

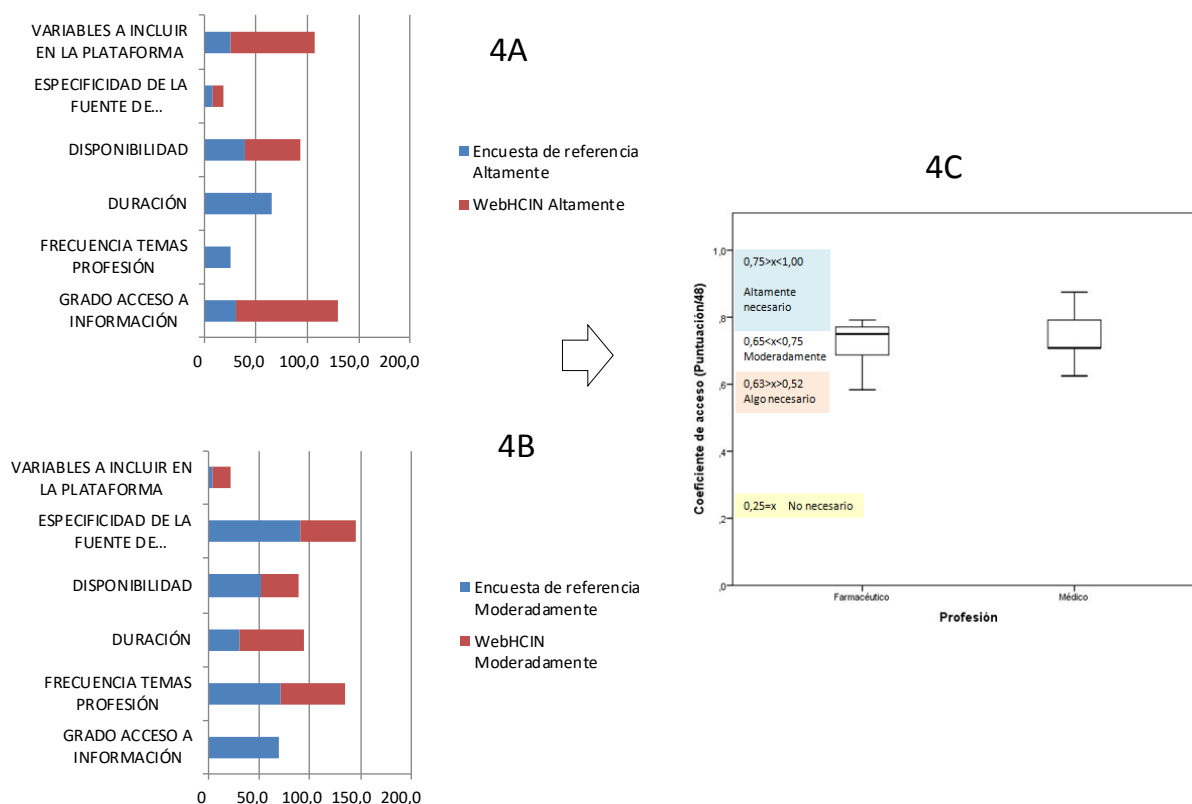


Figura 4. La encuesta como herramienta de retroalimentación de la calidad en los servicios de la plataforma farmacometagenómica.

Resultados del análisis (Excel y análisis estadístico SPSS versión 17) de la encuesta aplicada como modelo de plataforma WebHCIN y la encuesta de referencia: a. Comparación de los porcentajes de respondedores, entre ambas encuestas en la categoría de “Altamente necesaria”; b. Comparación de los porcentajes de respondedores, entre ambas encuestas en la categoría de “Moderadamente necesaria”; c. Diagrama de cajas para el coeficiente de necesidad obtenido en la encuesta WebHCIN, para médicos y farmacéuticos, (no significativo para $p \geq 0,05$; prueba de Mann-Whitney).

Diseño preliminar de la plataforma *Pharmacolobiomic* o *Pharmaco-metagenomic*

La estructura de la plataforma que se propone puede sustentarse en cuatro columnas fundamentales de interés para los médicos:

1. Microbiota intestinal en sujetos sanos
2. Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades metabólicas, inflamatorias, inmunológicas e infecciosas
3. Microbiota intestinal y su relación con los fármacos
4. Microbiota intestinal y su relación con las vacunas

Con la ilustración de las dos primeras columnas (1 y 2) en las Figuras 5A y 5B, se tiene previsto obtener ventajas en el tipo de organización de la información, de una manera inclusiva, resumida y asequible al personal médico, que le permitirá valorar las diferencias entre los principales patrones taxonómicos bacterianos y homeostáticos característicos del estado “sano” o “sa-

ludable” de referencia. El modelo que se propone con la ayuda de tablas o “pestañas informáticas” para la plataforma, se ejemplifica a partir de un estudio realizado por Gu *et al.* (9), en un grupo control de sujetos sanos y un grupo de pacientes diagnosticados de COVID-19.

Para este diseño se recomienda incluir resultados del metaboloma y proteoma, obtenidos a partir de otras muestras y de otros estudios realizados en similares condiciones. En la Figura 5B se propone establecer la conexión con las estructuras de las moléculas mediadoras, receptores, moléculas de unión con los patógenos, a través del enlace con la página *Structure* presente en la plataforma NCBI-NIH. Esta información permitirá completar el cuadro de referencias para el diseño rápido de nuevos tratamientos, fármacos y vacunas.

El ejemplo que se muestra en la Figura 5B [Gu *et al.* en la referencia (9)] hubiese sido importante que fuese del dominio del personal médico cuando se estuvo inmerso en la pandemia a causa del coronavirus SARS, por el hecho de que algunas bacterias oportunistas ora-

A

Sujetos sanos o grupos controles	Moléculas mediadoras y/o receptores	Inmuno-respuesta	Metaboloma (humano y microbiano)	Enfermedad	Biomarcadores microbianos (taxa y abundancia)	
Modelo de estudio: Sanos (n=30)	IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , Creatinina	Los sujetos sanos tuvieron niveles mayores de linfocitos y menores niveles de IL-6 y TNF- α comparado con pacientes con COVID-19.	No procesado	Sujetos sanos en un estudio de COVID-19	<i>Agathobacter</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Roseburia</i> y <i>Ruminococcaceae</i>	Predominantes en "sanos" comparados con pacientes con COVID-19
Rango de edad: 53,5 años (43,8–60,3)					<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Actinomyces</i> y <i>Rothia</i> ,	Niveles normales en "sanos" comparados con el incremento en pacientes con COVID-19
Referencia: Gu <i>et al.</i> (9)					Familia <i>Ruminococcaceae</i> y algunos géneros de la familia <i>Lachnospiraceae</i> (<i>Fusicatenibacter</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Agathobacter</i> , <i>Lachnospiraceae</i> no clasificado, y grupo de <i>Eubacterium hallii</i> En "sanos", dominio de los géneros <i>Romboutsia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Fusicatenibacter</i> y el grupo <i>E. hallii</i>	Niveles normales en "sanos" y disminución dramática en pacientes con COVID-19

B

Pacientes con COVID-19	Moléculas mediadoras y/o receptores	Inmuno-respuesta	Metaboloma (humano y microbiano)	Enfermedad	Biomarcadores microbianos (taxa y abundancia)	
Modelo de estudio: Pacientes con COVID-19 (n=30)	Proteína C-reactiva: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/3PVO Procalcitonina: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/6UCJ Dímero- D: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/2Z4E		No procesado	COVID-19	Cinco biomarcadores finales: <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Intestinibacter</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Erysipelatoclostridium</i> fueron seleccionados para distinguir entre el grupo COVID-19 y "sanos".	
Rango de edad: 55,0 años (48,0–62,0 años)					<i>Agathobacter</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Roseburia</i> y <i>Ruminococcaceae</i>	Niveles menores que en los sujetos sanos.
Referencia: Gu <i>et al.</i> (9)	Diferencias en conteo de infocitos, alanina-aminotransferasa, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, y TNF- α ; entre "sanos" y pacientes con COVID-19. La disminución de <i>Agathobacter</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Roseburia</i> y <i>Ruminococcaceae</i> <i>UCG-013</i> en pacientes con COVID-19 se correlacionó negativamente con los niveles de proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D				<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Actinomyces</i> y <i>Rothia</i> (bacterias oportunistas orales, pulmonares e intestinales)	Se incrementaron en pacientes COVID-19
					Familia <i>Ruminococcaceae</i> y algunos géneros de la familia <i>Lachnospiraceae</i> <i>Fusicatenibacter</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Agathobacter</i> , <i>Lachnospiraceae</i> no clasificado y grupo de <i>Eubacterium hallii</i>	Se redujo en forma dramática la abundancia de estos microbios en pacientes con COVID-19

Figura 5. Resumen de algunas de las principales variables que conformarán las tablas generales de consulta, acerca del contenido y la variabilidad del patrón de microbiota intestinal en sujetos sanos (A) y enfermos (B).

Tabla II. Resumen de la información de mayor interés para la conformación de las tablas generales de consulta, como propuesta de la nueva base de datos Pharmacolobiomic o Pharmaco-microbiomic, a partir de las bases de datos ya existentes (Fig. 1).

Compuesto, principio activo (fármaco)	Molécula inductor, receptores y mediadores	Inmuno- respuesta	Metaboloma (humano, animal y microbio)	Sujeto sano o paciente (enfermedad)	Biomarcadores microbianos (susceptibles a variaciones)	Efecto sobre el microbioma	Tratamiento complementario para reducir el efecto negativo	Efecto antagonista o sinérgico en los mecanismos de los fármacos	Referencias
Antibióticos y analgésicos: Tratamiento con antibiótico + aspirina	La proteína de resistencia a multi-fármacos (en inglés <i>muti-drug resistance-associated protein</i>), la enzima glutatión S-transferasa, y el transportador del paquete de unión a ATP disminuyeron en el estado de disbiosis, inducido cuando se administraron ambos fármacos.	No referido	Numerosos estudios refieren que existe una asociación entre los cambios en los ácidos biliares (ABs) y el uso de los antibióticos.	Sanos, enfermedades del hígado, enfermedades de intestino inflamado, enfermedades del hígado graso en no alcohólicos.	<i>Rothia</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Lachnospiraceae bacterium</i> , <i>Desafortunadamente</i> , con este tratamiento, se reducen los niveles de especies beneficiosas como: <i>Bifidobacterium adolescentis</i> .	En el tratamiento solo con aspirina, incrementa: <i>Rothia</i> , <i>Bifidobacterium dentium</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Clostridium boltea</i> , <i>Blautia</i> , <i>Lachnospiraceae bacterium</i> . Los antibióticos inducen la abundancia de bacterias dañinas de los reinos Firmicutes (tales como <i>Clostridium difficile</i>) y Proteobacteria. Cuando el tratamiento con antibióticos y aspirina se aplica simultáneamente, se reduce la actividad metabólica de la microbiota intestinal, lo cual podría inhibir el metabolismo de la aspirina y su efecto antitrombocítico.	La suplementación con un probiótico que contenga 8 cepas de las bacterias de los géneros <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Streptococcus</i> modula el ARNm y los niveles de expresión de las proteínas (muchas enzimas de detoxificación).	Comparado con un grupo control, la administración oral de una mezcla de antibióticos y aspirina redujo la actividad de la enzima que metaboliza la aspirina. El ácido salicílico (SAL, derivado de la aspirina) podría comprometer la eficacia del tratamiento con antibióticos al inducir resistencia fenotípica en bacterias, al aumentar o disminuir las proteínas de la membrana externa o las bombas de expulsión, al aumentar los blancos de acción de los antibióticos y al inducir enzimas con actividad degradante. Además, SAL puede aumentar la frecuencia de mutaciones en los patógenos que conducen a la resistencia a los antibióticos.	Kim <i>et al.</i> , 2016 Vila <i>et al.</i> , 2020 Weersma <i>et al.</i> , 2020

les, pulmonares e intestinales (*Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella* y *Actinomyces*) también manifestaron una mayor representación en los 30 pacientes hospitalizados con COVID-19 que en sujetos sanos; mientras que los niveles de bacterias favorables estaban menos representados, lo que podría sugerir un papel significativo de las bacterias oportunistas.

Esta no es la única referencia en la que se le adjudica una mayor relevancia al conocimiento acerca de la composición de la microbiota en sujetos sanos y en pacientes, ya que existen nuevas evidencias a favor del aprovechamiento de la microbiota intestinal en el tratamiento de tumores en cáncer avanzado de colon resistentes a los medicamentos convencionales y a las terapias inmunológicas (3). Los nuevos fármacos pueden diseñarse a partir de este conocimiento y los tratamientos con los medicamentos tradicionales se optimizarían conociendo la relación farmacológica de su acción y su conexión con la microbiota. El estudio de esta conexión ha sugerido que algunos metabolitos microbianos juegan un papel importante en el proceso farmacológico (7) (20).

Por lo tanto, en la tercera columna de cuestiones importantes ("Microbiota intestinal y su relación con los fármacos") se propone incluir los aspectos de mayor relevancia de esta relación en el sistema tabular, para lo que se analizaron 154 artículos referidos a fármacos (Fig. 2) y se confeccionó la Tabla II como ejemplo de organización de la información, tomando como referencia la implicación de uno de los diversos medicamentos más utilizados: el papel de la aspirina en la modificación del patrón microbiano y su posible efecto desfavorable sobre el patrón de bacterias beneficiosas, cuando se combina con antibióticos en los frecuentes tratamientos contra las infecciones (21).

Aunque no todos los trabajos revisados abarcan la mayoría de las variables que se recomiendan, la información puede organizarse por el nombre del fármaco e incluir todos los resultados posibles, las referencias bibliográficas y el modelo de estudio utilizado para evaluar su efecto farmacológico, inmunológico, metabólico y metagenómico. Con este objetivo se ofrece una muestra de la gran variedad de los ejemplos que se pueden añadir a este tipo de tablas, como los siguientes:

Forma en que la microbiota altera los efectos de los fármacos en los eventos de absorción

Este conocimiento le permitirá al médico consolidar el criterio fundamentado en que un mismo medicamento puede presentar diferente efectividad en diferentes zonas geográficas, porque distinto puede ser el patrón de bacterias intestinales (en cuanto a tipos y cantidad). Este conocimiento permitiría continuar consolidando la medicina personalizada.

El médico ha de valorar si resultará efectivo en personas mayores prescribir un tratamiento de, por ejemplo,

diez medicamentos ingeridos simultáneamente, sin tener en cuenta los problemas en la retención de la microbiota intestinal a causa del deterioro de la mucosa; es decir, si están presentes aquellas bacterias que contribuyen a la transformación beneficiosa de esa variedad de medicamentos, en una sola dosis.

Este es el caso de la inactivación del efecto de la digoxina a causa de la presencia en el colon de una Actinobacteria, *Eubacterium lentum* (actualmente *Eggerthella lenta*), por la abundancia de su enzima glucósido reductasa, inducida por la propia digoxina (13); o bien, casos como la asociación entre la enfermedad de Parkinson y la infección por *Helicobacter pylori*. Algunos resultados han demostrado que el fármaco L-dopa (utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson) podría unirse a *H. pylori* y ésta podría ser la razón de la menor absorción de L-dopa en pacientes con Parkinson infectados con esta bacteria (13).

Forma en que los fármacos modifican la composición y función del microbioma

Sería importante que el médico conociese el efecto que producen al menos 24 fármacos sobre la microbiota intestinal (22), estudiados a través de muestras fecales de un estudio de cohorte de la población y dos cohortes de enfermedades gastrointestinales, gracias a la secuenciación metagenómica.

Así, por ejemplo, este tipo de plataforma propuesta permitiría conocer que los inhibidores de la bomba de protones (IBP), la metformina, los antibióticos y los laxantes muestran las asociaciones más fuertes con el microbioma. Los IBP resultaron tener un espectro diverso de cambios en los taxones bacterianos intestinales. El uso persistente de IBP se asoció negativamente con microorganismos importantes en el sostenimiento del núcleo bacteriano de la microbiota intestinal (22).

La acción de los IBP (sobre todo, con el uso prolongado), a través de la reducción de la acidez gástrica, conduce a una modificación masiva del patrón de microbiota intestinal beneficiosa y a la disminución en la resistencia a la colonización por patógenos entéricos como *Clostridioides difficile*, *Campylobacter* spp. y *Salmonella enterica* (23).

Estos resultados deberían estar fácilmente disponibles, al alcance de los médicos, puesto que algunas prescripciones incluyen a los IBP como protectores gástricos, mientras se les administran otros medicamentos que ocasionan reflujo gastroesofágico, sobre todo, en personas de avanzada edad. Esto les permitiría valorar si es ventajoso su uso prolongado o acudir a otras alternativas, como potenciar el consumo de alimentos que fortalezcan la microbiota intestinal beneficiosa, tanto para la absorción, el metabolismo y la distribución corporal del principio activo de los medicamentos.

Gracias a este tipo de plataforma médica, se dispondría de elementos para evaluar no sólo el efecto de los medicamentos en los mecanismos intrínsecos del cuerpo humano, sino también las diferencias entre medicamentos del mismo grupo como el paracetamol y la aspirina (analgésicos y antipiréticos), los cuales actúan de manera diferente sobre los taxones de la microbiota (23) (24). Además, que el efecto “geográfico” de los medicamentos como el paracetamol, es variable en distintas poblaciones de Europa, probablemente a causa de las diferencias en el núcleo microbiano intestinal (22) (23) (25).

Por último, otro de los ejemplos que merecería ser incluido en las tablas que se proponen para la plataforma farmacometagenómica, es el caso de la vitamina D. Algunos estudios han sugerido que su cantidad en la dieta y sus niveles circulantes pueden estar involucrados en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica en individuos sanos y en el tratamiento de las enfermedades asociadas con sus síntomas carenciales, en parte, mediante la modulación de la composición microbiana intestinal (23) (26).

El análisis del patrón del microbioma proveerá más elementos para explicar por qué los niveles de vitamina D en sangre son deficientes en algunas poblaciones humanas, en la misma ubicación geográfica, a pesar de tener una radiación solar suficiente y un estilo mediterráneo beneficioso de consumo de alimentos. De esta manera se podría demostrar si estos trastornos pueden deberse, no sólo al componente genético individual en los mecanismos propios del hospedador, sino también, al papel del balance microbiano en la susceptibilidad a la insuficiencia de vitamina D.

De hecho, varios ensayos clínicos en curso y revisados hasta mayo de 2021 por Chen y Vitetta (27) advirtieron la necesidad de comprobar el efecto del tratamiento complementario con vitamina D, el uso de los términos principales de probióticos (cepas favorables para la microbiota intestinal) y los suplementos (como zinc y selenio y algunos tipos de oligosacáridos prebióticos), para la prevención y el tratamiento de la COVID-19.

En la cuarta columna de cuestiones propuestas para la plataforma, referente a la relación entre la microbiota intestinal y el uso de las vacunas, en las Figuras 6A y 6B se ilustran algunas de las variables más frecuentes tratadas en los 17 artículos seleccionados, en los que se refieren a diferentes tipos de vacunas orales e inyectables. Se propone una estructura informativa similar a la utilizada anteriormente, con algunos ejemplos acerca del efecto directo de las vacunas en los patrones de la microbiota intestinal de sujetos vacunados (Fig. 6A) y cómo la respuesta inmune generada por una vacuna contra bacterias patógenas en un modelo de ratones puede, a su vez, modular la microbiota en sus parásitos (como la garrapata) para su erradicación en el hospedador (Fig. 6B).

Las vacunas, generalmente, han sido diseñadas para inducir una respuesta inmune prolongada protectora

contra uno o varios patógenos del mismo género o especie (dentro de ellos, diferentes cepas) o, incluso, de reinos microbianos diferentes (28). Sin embargo, no es frecuente concebir el diseño de una vacuna habiendo previsto el entorno microbiano en el hospedador cuando es colonizado por el patógeno y considerando el papel de estos oportunistas.

La vacuna antimeningocócica, VA-MENGOC BC® se previó para que protegiese, fundamentalmente, contra el grupo B de *Neisseria meningitidis*, aunque también se incluyó el polisacárido del grupo C de *N. meningitidis* para facilitar la solubilización de las vesículas de la membrana externa del serogrupo B. Sierra (29) se refirió a que la vacunación masiva con esta vacuna mostraba un impacto acumulado sobre la incidencia de la enfermedad del serogrupo B superior al 95% y, además, la de otras cepas diferentes a la utilizada para obtener la vacuna, lo cual permitió cambiar el espectro de cepas en los portadores asintomáticos y la circulación de cepas cada vez menos virulentas.

Es, precisamente, el conocimiento de las interacciones entre la microbiota y los mediadores de la respuesta inmune, uno de los escenarios de mayor importancia en el diseño de las vacunas: la previsión del entorno microbiano puede constituir el segundo factor modulador de la respuesta a las vacunas.

Consideraciones finales socio-cognoscitivas para la conformación de la plataforma *Pharmacolobiomic* o *Pharmaco-metagenomic*

Existe un contraste significativo entre el grado de abundancia del personal médico (tasa de médicos por cada 1000 habitantes) por países y el grado de acceso a la información por parte de los mismos (dado como “índice de acceso a *internet*”). Cuba (8,4 médicos/1000 habitantes), e Italia (8 médicos/1000 habitantes) son los países de mayor tasa; sin embargo, Cuba se encuentra incluida en la clasificación de acceso “Medio” a la información, mientras que Italia presenta un índice de acceso “Muy alto”, a pesar de tener una tasa de abundancia médica similar. Estados Unidos y Canadá presentan tasas de abundancia de médicos dos veces menores, con una categoría de acceso a *internet* considerada como “Muy alta”. En la Figura 7 se ejemplifica la relación entre el Índice de acceso a *internet* descrito por ITU News (30) y el coeficiente de necesidad, obtenido en este trabajo.

Independientemente de las facilidades de acceso a *internet*, es evidente la necesidad de contar con suficiente información profesional o de temas de interés personal; así como también es necesario disponer de un resultado resumido y eficiente de dicha información (coeficiente de necesidad de acceso). En los casos de menor necesidad de acceso, es posible que se deba al desconocimiento del profesional acerca del tema relacionado con la microbiota intestinal.

A

Vacunas para seres humanos contra patógenos -VOP (vacuna oral contra virus de polio) -BCG -Toxoide tetánico TT -Hepatitis B	Biomarcadores y variaciones en los patrones de la microbiota (taxa y abundancia):	Relación de las variaciones de los biomarcadores de la microbiota, en los marcadores de inmunidad:
Modelo de estudio: infantes humanos (n=48)	Actinobacteria (predominantemente <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i>): dominó la microbiota en heces. Proteobacteria: se incrementó hasta las 15 semanas de vida. Bacteroidetes: se incrementó hasta las 15 semanas de vida.	Actinobacteria: Su abundancia se asoció positivamente con la respuesta de las células T con la aplicación de las tres vacunas (BCG, VOP y TT) y con la hipersensibilidad de tipo retardado, con la respuesta de inmunoglobulina G y con el Índice Tímico. B. longum subsp. <i>infantis</i> : Su abundancia se correlacionó positivamente con el Índice Tímico y con respuestas a vacunas. La diversidad y abundancia de Enterobacterales, Pseudomonadales, y Clostridiales se asociaron con la neutrofilia y con menores respuestas a vacunas.

B

Vacunas inoculadas en ratones contra microbiota intestinal, dirigidas contra garrapatas. Efecto indirecto de las vacunas sobre microbiota de parásitos.	Efectos de las vacunas inoculadas en los ratones, en sus propios marcadores de inmunidad	Biomarcadores y variaciones en los patrones de la microbiota intestinal en las garrapatas (taxa y abundancia), ocasionadas por las respuestas inmunes generadas en los ratones hospedadores, inoculados previamente con las vacunas
Modelo de estudio: ratones (n=12) Vacuna de bacterias vivas, contra <i>Leuconostoc mesenteroides</i> (n=4) Vacuna de bacterias vivas, contra <i>E. coli</i> (n=4) Vacuna simulada (PBS) (n=4)	La vacuna de <i>L. mesenteroides</i> indujo niveles bajos de inmunogenicidad (bajas respuestas de IgM e IgG) comparados con los característicos para una vacuna de bacterias vivas, en las condiciones usadas. No se detectaron reacciones cruzadas con proteínas de <i>E. coli</i> , por parte de las fracciones de IgM e IgG presentes en los sueros de los ratones, cuando éstos fueron inoculados con la vacuna de bacterias vivas de <i>L. mesenteroides</i> . La vacuna de <i>E. coli</i> indujo anticuerpos bactericidas específicos de los isotipos IgM e IgG en ratones, contra esta bacteria; lo cual demostró estar asociado con la reducción de la abundancia relativa de <i>Escherichia-Shigella</i> del intestino de las garrapatas congestionadas.	Vacuna de bacterias vivas, contra <i>L. mesenteroides</i>: Disminución de la abundancia en la garrapata, de: <i>Actinomyces</i> <i>Marvinbryantia</i> <i>Ruminiclostridium</i> <i>Rikenellaceae_RC9_gut_group</i> <i>Sphingobacterium</i> <i>Sedimentibacter</i> <i>Aminobacterium Fastidiosipila</i> <i>Chryseobacterium</i> <i>Tissierella</i> <i>Syntrophomonas Anoxybacillus</i> <i>Erysipelatoclostridium</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Bacillus</i> Aumento de la abundancia en la garrapata, de: <i>Erysipelotrichaceae</i> <i>Helicobacter</i> <i>Rhodanobacteraceae</i>
Rango de edad: 6 semanas de edad		Vacuna de bacterias vivas, contra <i>E. coli</i>: Disminución de la diversidad bacteriana y abundancia y en la garrapata, de: <i>Erysipelatoclostridium</i> <i>Hydrogenophilus</i> <i>Pasteurella</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Monoglobus</i> <i>Mucispirillum</i> <i>Parasutterella</i> <i>Sphingobium</i> <i>Escherichia-Shigella</i> <i>Bacterococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Clostridia_UCG-014</i> <i>Roseomonas</i> <i>Micrococcus</i> Aumento de la abundancia en la garrapata, de: <i>Marvinbryantia</i> <i>Dermabacter</i> <i>Bilophila</i> <i>Eubacterium_xylanophilum_group</i> <i>Lawsonella</i> <i>Weeksellaceae</i>
Referencia: Mateos-Hernández et al. (48)		

Figura 6. Resumen de algunas de las principales variables que conformarán las tablas generales de consulta, acerca del patrón de microbiota intestinal en sujetos vacunados.

- A. Efecto de la vacunación sobre la microbiota propia de los sujetos humanos inoculados con vacunas convencionales.
 B. Modelo de vacuna antimicrobiota: inducción de respuesta inmune en modelo de ratones inoculados con vacunas bacterianas vivas, disponible contra la microbiota del agente que le infecta (garrapata).

Discusión y Conclusiones

Al amplio conocimiento que ya existe acerca del papel de la microbiota intestinal en el estado saludable del ser humano, en el estado patológico y en las intervenciones médicas, ha contribuido la constante actualización de las bases de datos médicas que colectan la información contrastada y publicada en revistas, libros, conferencias, entre otras fuentes. Estas bases de datos

compilan estructuras de genes, productos postranscripcionales y proteínas, importantes para la identificación de los tipos de microbios corporales y su conexión con los mecanismos de regulación homeostáticos.

Sin embargo, aunque gran número de profesionales se mantienen actualizados en sus especialidades, no siempre disponen de suficiente información acerca de otros campos de investigación o del tiempo para seleccionarla. Este es un tema prometedor para completar

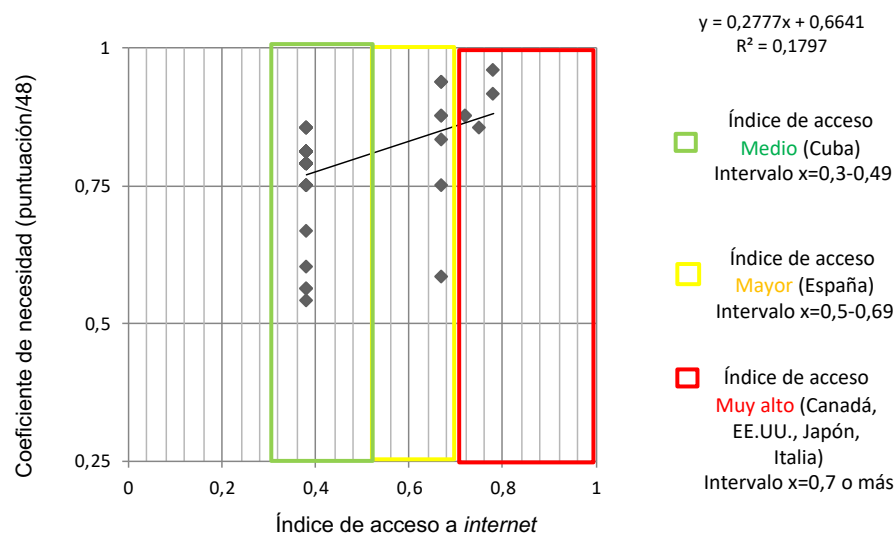


Figura 7. La encuesta como soporte para el diseño de la plataforma y su relación con la clasificación internacional del acceso a las redes por zonas geográficas.

algunos eslabones del complejo mecanismo homeostático del organismo humano y su implicación en las enfermedades.

El microbioma intestinal puede influir directamente en la respuesta de un individuo que ha consumido un fármaco específico, mediante la transformación enzimática de la estructura del fármaco y la alteración de su biodisponibilidad, bioactividad o toxicidad, un fenómeno que ahora se conoce como farmacomicrobiómica (23).

En este fenómeno se incluye el hecho de que existe una gran homología entre los transportadores de membrana del microbioma intestinal y los transportadores del epitelio intestinal del hospedador (31), lo que significa que los fármacos administrados por vía oral pueden ser absorbidos competitivamente por los microbios intestinales durante su tránsito en el intestino delgado; su comportamiento varía si se analizan diferentes tiempos de este tránsito intestinal (31).

Significa, por lo tanto, que para estudiar la posología de un fármaco en los ensayos clínicos debe tenerse en cuenta la variabilidad microbiana entre los individuos y la consideración predictiva de los que pueden variar de acuerdo a si el paciente está consumiendo otros medicamentos, en un mismo grupo de estudio. Esta integración permitirá el conocimiento exacto y preciso del sistema hospedador-microbios intestinales-medicamentos-efectividad.

Algunos resultados podrían explicar la disminución de la biodisponibilidad de los fármacos para el hospedador cuando se ha utilizado, preliminarmente, un tratamiento con antibióticos (reductores del microbioma intestinal), probablemente porque el hospedador y la microbiota colaboran en la absorción y metabolismo de los fármacos (32).

El reconocimiento del microbioma intestinal como el segundo genoma humano ofrece enormes posibilidades para un desarrollo extensivo de la farmacogenómica, como una herramienta importante para la evaluación de la eficacia de los fármacos y su conexión con las vías complejas de los metabolitos de la microbiota y las funciones del hospedador (23).

En la experiencia de los autores de este trabajo, se han encontrado casos de pacientes con enfermedad de Alzheimer a los que se les detectaron deficiencias en los niveles de hierro sérico. El tratamiento prescrito fue la suplementación con hierro oral. De haberse tenido un mayor acceso a la información habría sido posible conocer que, en efecto, en estos pacientes se describe que la deficiencia temprana de hierro altera la expresión de genes cuya desregulación está implicada en la etiología de la enfermedad de Alzheimer, como lo son *Fnl1*, *Cst3*, *Apbb1*, *Clu*, *App* y *Htatip* (33). Sin embargo, no es suficiente con suplementar hierro si se conoce que el consumo de suplementos de hierro aumenta el hierro en el intestino grueso y, en consecuencia, afecta la composición de la microbiota intestinal, al reducir la cantidad de bacterias lácticas (bifidobacterias y lactobacilos) y aumentar *Escherichia coli* enteropatógena, asociada a la inflamación intestinal. De esta manera, lo recomendable es el incremento del consumo de alimentos ricos en hierro (la fortificación de cereales con sulfato ferroso y de zinc como estrategia para prevenir estas deficiencias en la población general) y probióticos capaces de permitir el aumento de la extracción de hierro de los vegetales (34).

Por lo tanto, el médico especialista debe considerar durante su práctica clínica e investigadora, el impacto del uso crónico de fármacos (como por ejemplo, los IBP)

en la diversidad de la microbiota y la respuesta teórica adversa al fármaco descrita por Weersma *et al.* (23).

La propuesta de una nueva subplataforma farmacometagenómica que podría incluirse en la plataforma NCBI-NHI (Fig. 1), es fundamental debido a algunas condiciones objetivas:

Existe una gran riqueza de bases de datos y plataformas informáticas disponibles que aportan evidencias sobre el microbioma y el metaboloma como biomarcadores. Las principales bases de datos académicas y médicas (NCBI, PubMed, PubMed central, Cochrane library, EMBASE, UpToDate) brindan una amplia información (contenida en revisiones, ensayos clínicos, metaanálisis e investigaciones originales) acerca de la cantidad y variedad de géneros bacterianos, grupos de virus, hongos, localización de tejidos y órganos, como resultado de estudios genómicos, metagenómicos, metabolómicos, proteómicos y farmacológicos humanos, lo que confirma que es necesario ofrecer una plataforma para su disponibilidad para médicos, farmacólogos, microbiólogos, químicos y bioquímicos (18).

La revisión frecuente sobre el efecto secundario de los medicamentos sobre la microbiota y otros mecanismos de acción requiere un tiempo de búsqueda, del cual el médico generalmente no dispone.

Los farmacéuticos hospitalarios mantienen la actualización relacionada con los nuevos medicamentos, algunas modificaciones en los procedimientos y dosis tradicionales utilizando una amplia variedad de bases de datos médicas, farmacéuticas y académicas. Su primer paso es la revisión contrastada de las bases de datos PubMed.gov y EMBASE. PubMed ofrece información general acerca de ensayos clínicos en sus últimos pasos, estudios observacionales y farmacéuticos (35). Esta es una de las bases de datos más completas dentro de la plataforma NCBI que incluye una amplia gama de herramientas (Protein, Gene, BioSample, Bioproject Genome, Structure, Taxonomy y PubMed, entre otras). Los farmacéuticos encuentran además, en la base de datos EMBASE, la información específica acerca del nombre de los medicamentos, su descubrimiento, información regulatoria, sinónimos y términos relevantes referidos por FDA/EMA (*Food Drug Administration/European Medicines Agency*), nombres comunes internacionales y enfermedades tratadas; incluye una bibliografía biomédica y farmacológica con los requisitos regulatorios de los medicamentos con licencia (36). Por otra parte, la base EMTREE contiene términos para medicamentos y dispositivos médicos, enfermedades y funciones biológicas, procedimientos médicos, prácticas tradicionales chinas y tipos de estudios.

Algunos científicos y especialistas clínicos prefieren la fuente de literatura gris para consultar los informes gubernamentales, disertaciones, actas de conferencias e informes técnicos disponibles. Las bases de datos que contemplan la incidencia o prevalencia de la salud, se

nutren de las bases *Gray Matters* y *Grey Literature Report* (37) (38). Sin embargo, el costo y las dificultades para encontrar y catalogar la literatura gris hacen que sea muy difícil encontrar grandes colecciones. Existen algunos problemas en la literatura gris digital disponible, tales como el acceso limitado a la descarga de los informes y puesta en marcha electrónica. Muchos estudios y sus datos siguen siendo inaccesibles sin una suscripción institucional o individual a una revista o subconjunto de revistas. Por lo tanto, el principal inconveniente de su uso es la localización, acceso, evaluación y curación de esta información (37).

Los profesionales de la medicina en España reciben, por su propio esfuerzo, la información renovada acerca de los avances en la aplicación de medicamentos (pero su tiempo disponible para ello no es suficiente); o lo hacen a través del acceso (cada vez más limitado) a congresos o por comunicaciones de agentes comerciales de empresas farmacéuticas y biotecnológicas. Los resultados novedosos de la investigación acerca del efecto de los fármacos sobre la microbiota y viceversa deberían estar fácilmente disponibles para una aplicación eficaz.

Por ello, sería fundamental proponer la integración de toda esta información curada en una plataforma única, como proponen Aziz *et al.* (39), que denominaron “Base de datos de pruebas farmacomicrobiómicas”. Según los argumentos de estos autores, se espera que una base de datos de este tipo sea un paso clave en el diseño de nuevos fármacos y de terapias de precisión.

Esta opción ventajosa podría integrarse, por ejemplo, en la base de datos de NCBI, como lo es: Proteína, Genoma y BioProyecto, entre otros; o ser incorporada en PubMed, como filtro. El acceso también podría incluirse en las redes tecnológicas sanitarias institucionales, como una subplataforma denominada *Pharmacobiomic* o *Pharmaco-metagenomic*. Esa posibilidad permitirá extender los últimos resultados científicos a la práctica clínica, como una actualización inmediata, día a día.

Por otra parte, se podrá tener suficiente información para valorar los efectos que puede provocar la prescripción de hasta diez medicamentos para su ingestión simultánea, en las personas de avanzada edad, donde la microbiota intestinal suele ser insuficiente o ineficiente debido al deterioro de la mucosa intestinal o a hábitos de alimentación deficientes. Es de destacar que en su mayoría, los ensayos clínicos se refieren al análisis del efecto absoluto del medicamento que se está probando en grupos de sujetos (que pudieran estar ingiriendo una gran gama de otros medicamentos) y no se comprueba el efecto sobre el microbioma.

NCBI y su amplia gama de bases de datos que le suministran un constante flujo de información actualizada, permitiría al profesional establecer los filtros en las búsquedas y recibir la adecuada actualización a través de un perfil del usuario. Es una de las plataformas de información científica más completas en idioma inglés;

sin embargo, por ejemplo, no incluye el artículo de Martínez-Cabrera *et al.* (40) publicado en la revista *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* que, de hecho, está incluido en las bases de Google Académico para el estudio del patrón de microbiota intestinal en muestras gastroendoscópicas de pacientes con enfermedades digestivas.

Otras plataformas de búsquedas, como MEDES (medicina en español), disponen de las publicaciones en revistas latinoamericanas y españolas en idioma español. MEDES es una página de búsquedas auspiciada por la Sociedad Lily que motiva a la actualización. Con los términos “microbiota intestinal” se pueden localizar 143 artículos, desde el año 2006 a 2021; sin embargo, no incluye el trabajo realizado por Martínez-Cabrera *et al.* (41), publicado en la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, acerca de algunos géneros marcadores de enfermedades presentes en pacientes con diabetes *mellitus*, otros con obesidad y en sujetos sanos.

A partir de las encuestas realizadas en este trabajo, se demostró que los profesionales desean y aspiran a una herramienta que les actualice de manera resumida, en cuanto al efecto de los fármacos y vacunas, en el contenido y variedad de los microbios intestinales. Su dominio permitiría diseñar vacunas “personalizadas”, no sólo teniendo en cuenta las cepas de los patógenos que circulan en determinada zona geográfica, sino también las características del “núcleo” microbiano intestinal de las poblaciones a las que van destinadas.

En el segundo año de pandemia de la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, se han esclarecido algunos mecanismos homeostáticos virales y bacterianos relacionados con la invasión patógena, como lo describen Gu *et al.* (9). En la búsqueda de estrategias para el diseño de algunas vacunas nuevas o medicamentos antivirales específicos para la prevención y tratamiento de la enfermedad, la producción científica aumentó en este período de tiempo: 2354 referencias sobre ensayos clínicos en COVID-19, 103 de ellos son estudios de ensayos clínicos terminados, 473 referencias están relacionadas con ensayos clínicos de vacunas, 17 resultados involucran a la microbiota relacionada con COVID-19 y 3 ensayos clínicos son específicos de vacunas en relación con la microbiota y su contexto en la prevención de COVID-19.

Sin embargo, sería oportuno investigar el ambiente bacteriano antes de la vacunación y posvacunación; de hecho, si se reduce la cantidad de bacterias o se modifica la α -diversidad. Los resultados recientes sobre la efectividad de estas vacunas han demostrado que no son vacunas antisépticas (no evitan el contagio); sin embargo, son efectivas para reducir la gravedad, la muerte y las hospitalizaciones (42).

Por esta razón, los científicos continúan investigando acerca de los beneficios de los probióticos como posible apoyo complementario a los medicamentos y

vacunas antivirales, para la prevención y el tratamiento de la COVID-19 (27).

Las respuestas a las vacunas pueden variar ampliamente entre personas en diferentes partes del mundo, niveles económicos y la forma de administración (oral o parenteral). Varios estudios demuestran el efecto de las vacunas sobre la microbiota intestinal y viceversa (43) (44) (45) (46) (47) (48). Es ahí donde una plataforma metagenómica especializada puede significar una herramienta importante para los diseñadores de vacunas.

En las figuras propuestas en este trabajo no se tuvieron en cuenta los análisis relacionados con la asociación de la efectividad de las vacunas y el nivel económico, lo cual parece tener un papel relevante en la eficacia de algunas vacunas parenterales, sugerido por algunos estudios realizados en Europa y las Américas (47). Cabe preguntarse si estas diferencias pueden deberse a diferencias en los estilos de alimentación (primitivos en África y el estilo *Western* en Europa y América que generan patrones microbianos intestinales diferenciales). De hecho, podría ser significativa la inclusión de esta información en la plataforma que se propone.

Los avances alcanzados con la ayuda de las herramientas “ómicas” serán los complementos más importantes para conectar las vías farmacológicas. Por esta razón, la caracterización de los patrones de microbiota, microbioma, metaboloma y proteoma humanos involucrados en la salud y en el amplio espectro de enfermedades y en el efecto del tratamiento, debe ser un punto de partida favorable para la efectividad de las vacunas.

En las recomendaciones realizadas por los colaboradores que participaron en nuestras encuestas, se aboga por “lograr una base de datos interactiva que se enriquecerá con fuentes verificadas de estudios, porque es un mundo en constante cambio y actualización. Con 15 años de trabajo en el sector farmacéutico dispensarial, se reconoce que hay un divorcio entre las bases de datos médicas y las farmacológicas”. Si se alcanzase esta conjunción a través de una plataforma, sería un logro indispensable.

Se insiste en que: “Deben incluirse además (en la plataforma), efectos secundarios que intervengan en parámetros clínicos generales, acorde a los diferentes grupos etarios y considerar los tratamientos individualizados, acordes a las dosis características personales”.

El último paso del presente trabajo consistirá en que, una vez se publiquen estas recomendaciones en la presente revista, se procederá a extender estas recomendaciones al NCBI-NIH. Esta institución evaluará si son adecuadas las recomendaciones y herramientas que se proponen, el impacto del costo-beneficio de esta implementación si, por supuesto, no están trabajando en ello.

Las bases de datos biomédicas existen, no es necesario crearlas, pero se requiere la creación de la conexión entre ellas a través de una base farmacometagenómica que resuma los aspectos de mayor utilidad para los mé-

dicos y profesionales biomédicos, para farmacéuticos hospitalarios y farmacólogos.

Por otra parte, sería ventajoso que esté a disposición de los profesionales de una forma de *Open Access* en las plataformas informatizadas territoriales, en constante actualización.

La puesta en escena de un simulacro de plataforma (segundo bloque de profesionales respondedores por la WebHCIN), a través de la encuesta incluida en la red hospitalaria del Hospital de Inca, permitió comprobar que para los médicos no resulta fácil completar una sencilla encuesta de preguntas, en su mayoría dicotómicas o cerradas; así resulta complicada su actualización en temas tan específicos como la microbiota intestinal y su posible papel en los tratamientos farmacéuticos prolongados. De hecho, en un futuro próximo, los autores de publicaciones científicas relacionadas con el tema (incluidas en el sistema NCBI-NIH) podrían contribuir directamente a la plataforma farmacometagenómica a través de documentos intermedios entre el resumen que entregan para la publicación y el texto completo de la misma, con la estructura de las tablas y figuras que se proponen en el presente trabajo.

Estas evidencias permiten proponer la inclusión de un sistema de búsqueda y conexión de información de grupos de drogas, sus estructuras tridimensionales, moduladores y mediadores de las respuestas inmunitarias y metabólicas generadas, taxones de la microbiota intestinal involucrados (biomarcadores), punto de relación inter-reino, enfermedades, mecanismo y ubicación, de manera que toda la información del genoma, metagenoma (bacterioma, viroma y micoma), metaboloma, proteoma humano y microbiano se fusione en una única subplataforma dentro de NCBI-NIH, que podría denominarse *Pharmacolobiomic* o *Pharmaco-metagenomic*.

En conclusión, el diseño de una plataforma informatizada farmacometagenómica que integre y resuma toda la información acerca del papel de la microbiota intestinal y su interacción o la relación indirecta con el metabolismo y efectividad de los fármacos y vacunas, es una necesidad, así como su sistemática actualización para los profesionales y la inclusión complementaria del estudio de la microbiota intestinal como biomarcador en los protocolos de ensayos clínicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Srta. Silvia Santamaría Rodríguez, Especialista de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Universitario "Doctor Negrín", La Laguna, Las Palmas de Gran Canaria, España. A la doctora Odalys González Peña, directora del Hospital Universitario Miguel Enríquez de La Habana (Cuba), por su gentileza y eficiente aprobación para la realización del proyecto en esta institución. A los treinta médicos

especialistas en: Hematología (2), Reumatología (1), Laboratorio de Microbiología (1), Laboratorio Clínico (1), Endocrinología (1), Gastroenterología (2), Intensivistas (2), Clínico Jefe de Cuerpo de Guardia (1), Medicina General (19), por la seriedad, responsabilidad y rapidez en su participación en el estudio desarrollado en el Hospital Miguel Enríquez (Cuba). A los profesionales de distintos países que tan gentilmente colaboraron en el aporte al conocimiento, a través de las encuestas y recomendaciones prácticas para el diseño de la plataforma propuesta: Pedro Molina Guevara, PhD en 3P Biopharmaceutical, Navarra, España; Lázaroo Joo Sánchez, Licenciatura en Biología/Bioquímica. MC. en Bioquímica de las Proteínas. Universidad de La Habana. Estudios de Profesorado. Certificado de Actitud Pedagógica. Universidad Alonso X El Sabio. Las Palmas de Gran Canaria, España; Ela María Pérez Hernández. Dra. en Ciencias, Investigadora Titular, Profesora Auxiliar, La Habana. Especialista en diseño y desarrollo de vacunas humanas y veterinarias en Cuba; Arturo Talavera Coronel. Dr. en Ciencias, Investigador Titular, Profesor Titular, La Habana, Cuba. Especialista en diseño y desarrollo de vacunas humanas y veterinarias en Cuba; Miguel Ángel Alfonso. DC, MC. Bioestadística. Colaborador en la Facultad de Ciencia y Tecnología. Investigador en Antropología, Genética Humana Poblacional y Biología Evolutiva. Universidad del País Vasco, España; Elvi Arizabal Arriaga. Grado Superior. Licenciatura Medicina. Médico de Familia y Comunitaria. Hospital de Manacor. Illes Balears. España; Hortensia Aragón. Licenciatura Farmacia. Grado en Fitoterapia. Farmacéutica Sustituta en Farmacia C.R. Botet Piro, Corbera de Llobregat, Barcelona. España. Colegiatura 15246; Miguel Martínez. DC por la Universidad de Fukui. Ingeniero de Soporte Técnico. Fukui, Japón (en su primera etapa Investigador asistente de I+D en vacunas del Instituto Finlay, Cuba); Daniel Yero. DC. Profesor Asociado. Departamento de Genética y Microbiología. Universidad Autónoma de Barcelona, España; Aniel Moya Torres. DC en Microbiología, MC en Bioquímica. *Senior Scientist* en IniXium Biotechnology Company, Quebec, Canadá; Eddy Caro Azoy. DC Microbiología. Supervisor General Microbiología Molecular. LetsGetChecked Company. Monrovia, California. USA; Gema Pérez Davison. DC Farmacéuticas. *Freelance*. Ancona, Italia; Gregorio Martínez Sánchez. DC Farmacéuticas. *Senior Researcher. Freelance* en Farmacología/Toxicología. Ancona, Italia; Ramón Barberá. DC Farmacéuticas. La Habana, Cuba.

Niurka Pons Rodríguez. DC Pedagógicas. Licenciada en Farmacia. Profesora de Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM). La Habana, Cuba; Gertrudis Isabel Giralдино. MC Bioquímica. Investigadora. España (jubilada).

A los profesionales médicos y farmacéuticos que participaron en la encuesta aplicada en el Hospital Comarcal

de Inca, Illes Balears, España; en especial a la gerente Sra. Soledad Gallardo Bonet y al Comité de Ética e Investigación de esta institución por su colaboración en el análisis y aprobación del proyecto. A la Sra. María Morlà, Dirección de Recursos Humanos de este hospital por su colaboración y al Dr. José Reyes, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo y presidente de la Sociedad de lucha contra el Cáncer de Baleares, por el apoyo brindado.

A la memoria del Dr. Gustavo Sierra González. BioCubaFarma. La Habana, Cuba.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Dra. ILEANA MARTÍNEZ CABRERA
Correo electrónico: ileanamart@gmail.com

Referencias bibliográficas

- Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 363-77.
- Ewald DR, Sumner SCJ. Human microbiota, blood group antigens, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2018 May; 10 (3): e1413.
- Overacre-Delgote AE, Bumgarner HJ, Cillo AR, Burr AHP, Tometch JT, Bhattacharjee A, *et al.* Microbiota-specific T follicular helper cells drive tertiary lymphoid structures and anti-tumor immunity against colorectal cancer. *Immunity* 2021; 54 (12): 2812-24.e4.
- Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 287-91.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf K, Manichanh C, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59-65.
- Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, *et al.* A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; 62: 146-58.
- Li X, Liu L, Cao Z, Li W, Li H, Lu C, *et al.* Gut microbiota as an "invisible organ" that modulates the function of drugs. *Biomed Pharmacother* 2020 Jan; 121: 109653.
- Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015-31.
- Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, *et al.* Alterations of the gut microbiota in patients with Coronavirus Disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (10): 2669-78.
- Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, *et al.* Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8 (4): e60042.
- Ahluwalia V, Wade JB, Heuman DM, Hammeke TA, Sanyal AJ, Sterling RK, *et al.* Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with rifaximin in cirrhosis: implications for the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis* 2014; 29 (4): 1017-25.
- Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, *et al.* Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014; 9 (7): e100778.
- Klaassen CD, Cui JY. Review: mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1505-21.
- Boursi B, Werner TJ, Gholami S, Houshmand S, Mamtani R, Lewis JD, *et al.* Functional imaging of the interaction between gut microbiota and the human host: a proof-of-concept clinical study evaluating novel use for 18F-FDG PET-CT. *PLoS One* 2018; 13 (2): e0192747.
- CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España). Encuesta de satisfacción de usuarios de la Red de Bibliotecas y Archivos del CSIC de 2020. Ministerio de Ciencia e Innovación 2021. España. Disponible en: https://bibliotecas.csic.es/sites/default/files/encuesta_satisfaccion_usuarios_2020_informe_1.pdf; https://bibliotecas.csic.es/sites/default/files/encuesta_satisfaccion_personal_2021_informe.pdf (fecha de acceso: 6 de junio de 2022).
- World Population Review. Most Technologically Advanced Countries 2023. Disponible en: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/most-technologically-advanced-countries> (fecha de acceso: 22 de junio de 2022).
- McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, the PRISMA DTA Group, *et al.* Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA-DTA statement. *JAMA* 2018; 319 (4): 388-96.
- NCBI. Centro Nacional para la Información Biotecnológica (National Center for Biotechnology Information). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (fecha de acceso: 24 de noviembre de 2021).
- Banco Mundial. Organización Mundial de la Salud, Atlas mundial de la fuerza laboral sanitaria. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.MED.PHYS.ZS?end=2020&start=2018> (fecha de acceso: 3 de junio de 2022).
- Obanla T, Adjei-Fremah S, Gyawali R, Zimmerman T, Worku M, Ibrahim SA. Effects of long term exposure to aspirin on growth, functionality and protein profile of *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) (ATCC 53103). *J Food Res* 2016; 5 (4): 46-54.

21. Zimmermann P, Curtis N. The effect of aspirin on antibiotic susceptibility. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22 (11): 967-72.
22. Vila AV, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, *et al.* Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 362.
23. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020; 69: 1510-9.
24. Kim IS, Yoo DH, Jung IH, Lim S, Jeong JJ, Kim KA, *et al.* Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol* 2016; 122: 72-9.
25. Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE, *et al.* Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 2655.
26. Luthold RV, Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LG, Ferreira SR. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism* 2017; 69: 76-86.
27. Chen J, Vitetta L. Modulation of gut microbiota for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Med* 2021; 10 (13): 2903.
28. López-Ambrón L, Egües-Torres LI, Pérez-Carreras A, Galindo-Santana BM, Galindo-Sardiña MA, Resik-Aguirre S, *et al.* Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016. *Rev Panam Salud Publica* 2018; 42: e34.
29. Sierra-González GV. Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC BC®. Treinta años de su uso y potencialidades vigentes. *VacciMonitor* 2020; 29 (1): 32-43.
30. ITU News. Gauging ICT Potential around the world. ITU releases the first global Digital Access Index: World's First Global ICT Ranking 2003, p. 6-14. Edited by Patricia Lusweti. Geneva. ISSN1020-4148. <http://www.itu.int/itunews/>
31. Mukhtar I, Anwar H, Hussain G, Rasul A, Raza Naqvi SA, Naeem Faisal M, *et al.* Detection of paracetamol as substrate of the gut microbiome. *Pak J Pharm Sci* 2019; 32 (2 (Supplementary)): 751-7.
32. Malfatti MA, Kuhn EA, Muruges DK, Mendez ME, Hum N, Thissen JB, *et al.* Manipulation of the gut microbiome alters acetaminophen biodisposition in mice. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 4571.
33. Carlson ES, Magid R, Petryk A, Georgieff MK. Iron deficiency alters expression of genes implicated in Alzheimer disease pathogenesis. *Brain Res* 2008; 1237: 75-83.
34. Bielik V, Kolisek M. Bioaccessibility and bioavailability of minerals in relation to a healthy gut microbiome. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (13): 6803.
35. Ossom Williamson P, Minter CIJ. Exploring PubMed as a reliable resource for scholarly communications services. *J Med Libr Assoc* 2019; 107 (1): 16-29.
36. EMBASE. Embase. La completa base de datos de investigación biomédica. Disponible en: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research> (fecha de acceso: 16 de septiembre de 2022).
37. Dhakal K. Unpaywall. *J Med Libr Assoc* 2019; 107 (2): 286-8.
38. Farace DJ, Schöpfel J. Grey literature in library and information studies. 1st ed. Berlín: W. DeGruyter; 2010.
39. Aziz RK, Hegazy SM, Yasser R, Rizkallah MR, ElRakaby MT. Drug pharmacomicrobiomics and toxicomicrobiomics: from scattered reports to systematic studies of drug-microbiome interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14 (10): 1043-55.
40. Martínez-Cabrera I, Patricia Ortega-Moya S, Calafat-Sard M, Dolz-Abadía C, Asensio-Landa VJ, Bauzá-Thorbrügge M, *et al.* Gut microbiota: characterization in some patients with active digestive disorders. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2019; 49 (2): 96-109.
41. Martínez-Cabrera I, Capllonch-Amer G, Moreira-Socias J, Alonso-Zulueta B, Vich F, Moll G, *et al.* Microbiota intestinal y salud en humanos: obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2018; 55 (3): 157-66.
42. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): vaccines and vaccine safety. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection?fbclid=IwAR1fchTbYe1GGxbY-N7AFTvLiyZImF-nuQRdHTf6KA6B_9qb8VA4pP4Mhi3o (fecha de acceso: 11 de septiembre de 2022).
43. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, *et al.* Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159 (3): 944-55.e8.
44. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, *et al.* Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics* 2014; 134 (2): e362-72.
45. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The impact of the microbiome on immunity to vaccination in humans. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 169-79.
46. Yakabe K, Uchiyama J, Akiyama M, Kim YG. Understanding host immunity and the gut microbiota inspires the new development of vaccines and adjuvants. *Pharmaceutics* 2021 Jan 26; 13 (2): 163.
47. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2022; 22 (1): 33-46.
48. Mateos-Hernández L, Obregón D, Wu-Chuang A, Maye J, Bornères J, Versillé N, *et al.* Anti-microbiota vaccines modulate the tick microbiome in a taxon-specific manner. *Front Immunol* 2021; 12: 704621.

Recibido: 14 de octubre de 2022

Actualizado: 18 de julio de 2023

Aceptado: 4 de octubre de 2023