

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Microbioma urinario o urobioma. Un cambio de paradigma con implicaciones clínicas.

Urinary microbiome or urobiome - A paradigm shift with clinical implications

^aMaría Graciela Riera Domínguez¹  , ^bFrancisco Vicente Santa Cruz Segovia² 

¹Laboratorio Meyer Lab. Departamento de Investigación y Docencia. Asunción, Paraguay

²Universidad Católica de Asunción, Facultad de Ciencias de la Salud. Asunción, Paraguay

RESUMEN

La microbiología clásica se basa en la observación directa de manchas y cultivos de microorganismos a partir de muestras clínicas. Las limitaciones de estas técnicas implican pasar por alto gran parte de la diversidad de las comunidades bacterianas que colonizan el cuerpo humano. El proyecto de microbioma humano ha comenzado a catalogar la composición microbiana del cuerpo humano sano, basándose en la secuenciación de ARNr *16S* y nuevos métodos de muestreo y cultivo que permiten a los investigadores mirar más allá de los resultados de las técnicas clásicas de Microbiología. La evidencia de la presencia de comunidades microbianas en el tracto urinario se describió por primera vez hace menos de una década. Esto marcó el final del paradigma de "orina estéril". Estudios han demostrado que el tracto urinario sano está colonizado por una microbiota urinaria única, conocida como el *microbioma urinario o urobioma*. El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre el nuevo concepto de microbioma urinario o urobioma y sus implicaciones clínicas.

Palabras claves: microbiota, infecciones urinarias, orina

ABSTRACT

Classical microbiology relies on direct observation of stains and cultures of microorganisms from clinical samples. The limitations of these techniques imply the overlooking of much of the diversity of the bacterial communities that colonize the human body. The human microbiome project has begun to catalogue the microbial composition of the healthy human body based on *16S* rRNA sequencing and new sampling and culturing methods that allow researchers to look beyond the outputs of classical microbiology techniques. Evidence of the presence of microbial communities in the urinary tract was first described less than a decade ago.


^aPhD en Biomedicina, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. Máster en Biología Molecular, New York University, USA.

^bProfesor de Fisiopatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Asunción. Profesor de Medicina Interna y Fisiopatología, UNA.

Autor correspondiente:

Prof. Dr. Francisco Vicente Santa-Cruz Segovia
Correo electrónico: fsantas@gmail.com

Artículo recibido: 13 junio 2020 **Artículo aceptado:** 4 septiembre 2020

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

This marked the end of the “sterile urine” paradigm. Studies have shown that healthy urinary tract is colonized by a unique urinary microbiota, known as the *urinary microbiome or urobiome*. The objective of this work is to review the new concept of urinary microbiome or urobiome and its clinical implications.

Keywords: microbiota, urinary tract infections, urine

INTRODUCCIÓN

La microbiología clásica se basa en la observación directa de manchas y cultivos de microorganismos a partir de muestras clínicas. Las limitaciones de estas técnicas implican pasar por alto gran parte de la diversidad de las comunidades bacterianas que colonizan el cuerpo humano. El proyecto de microbioma humano ha comenzado a catalogar la composición microbiana del cuerpo humano sano, basándose en la secuenciación de ARNr 16S y nuevos métodos de muestreo y cultivo que permiten a los investigadores mirar más allá de los resultados de las técnicas clásicas de microbiología ⁽¹⁾.

La evidencia de la presencia de comunidades microbianas en el tracto urinario se describió por primera vez hace menos de una década ⁽²⁾. Esto marcó el final del paradigma de “orina estéril”: antes del descubrimiento de la microbiota urinaria, los médicos se basaban en el supuesto de que la orina era estéril y que cualquier rastro de presencia bacteriana en la vejiga era señal de infección. Las muestras clínicas de orina se consideran estériles cuando no hay presencia de bacterias en la muestra. Sin embargo, los estudios han demostrado que el tracto urinario sano está colonizado por una microbiota urinaria única, conocida como el *microbioma urinario o urobioma* ^(3,4). Además, los estudios han demostrado una asociación entre el aumento de la gravedad de los síntomas y la disminución de la diversidad microbiana en algunos trastornos urinarios, como la incontinencia urinaria de urgencia, lo que sugiere que podrían modular la patogénesis ⁽⁵⁻⁷⁾. También parece haber una correlación entre el desarrollo y la gravedad de la enfermedad renal crónica y una disminución en la diversidad de urobiomas, aunque no está claro si es uno de los mecanismos o simplemente una consecuencia del deterioro de la función renal ⁽⁸⁾.

Los protocolos tradicionales han sido utilizados para determinar la presencia de uropatógenos en una muestra de orina (>10⁵ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL), umbral para un resultado de cultivo positivo significativo) como la tira reactiva urinaria-una prueba de detección común para la determinación de esterasa y/o nitrato de leucocitos- y protocolos estándar de cultivo de orina (1µl de orina en placas de agar incubadas a 35 °C durante 24 horas), diseñados para detectar un grupo selecto de uropatógenos, particularmente *Escherichia coli*. Además, el protocolo estándar de cultivo de orina no está diseñado para detectar bacterias con requerimientos nutricionales especiales, bacterias anaerobias o de crecimiento lento, bacterias incrustadas en biopelículas o bacterias que están presentes en pequeñas cantidades (<10³ UFC/mL) ⁽⁹⁾.

El hecho de cultivar microorganismos nos ha llevado a ignorar la variedad de comunidades bacterianas que colonizan el cuerpo humano. Los resultados de estos métodos son importantes para el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas de infecciones del tracto urinario. Desafortunadamente, los métodos que se han favorecido hasta el momento ya no son adecuados, ya que se ha demostrado que no ayudan a explicar la verdadera composición de la microbiota presente en el tracto urinario ^(3,5).

En los últimos años, la secuenciación de ARN ribosómico 16S (ARNr 16S) de alto rendimiento ha sido útil para identificar y confirmar la composición de la comunidad bacteriana en el tracto urinario al detectar evidencia de ADN bacteriano ^(2,3,5,6) ya que el ARNr 16S juega un papel crítico dentro de la célula y se encuentra altamente conservado. El RNAr 16S también presenta regiones hipervariables que son específicas de género o especie, por lo que es bastante útil para estudiar la filogenia y la taxonomía bacterianas ⁽¹⁰⁾. Aunque este método es altamente sensible, no puede cuantificar el número de bacterias presentes en la muestra y así tampoco puede determinar si el ADN detectado proviene de una bacteria viable ⁽¹¹⁾. Hilt *et al.* han descrito el método EQUC –Expanded Quantitative Urine Culture, por sus siglas en

inglés para aislar e identificar microorganismos que no se detectan en protocolos estándares. Los resultados mostraron una tasa de falsos negativos del 90% para los protocolos estándares en comparación con el método EQUC⁽⁵⁾. Por lo tanto, se ha demostrado que el método EQUC es útil cuando el urocultivo clínico estándar muestra un resultado "sin crecimiento" y los síntomas urinarios persisten sin explicaciones.

Los datos sobre el urobioma normal de una persona sana (o urobiomas, que se refiere a diferentes grupos de microorganismos que se pueden encontrar en individuos sanos) siguen siendo escasos. Los estudios se han centrado en las diferencias de género y edad de los urobiomas. En mujeres jóvenes sanas, predomina claramente el género *Lactobacillus*, que se conoce como una parte esencial de la flora vaginal. De los 14 géneros más frecuentes, solo *Lactobacillus* representa más del 1% de todas las secuencias aisladas⁽²⁾. En los hombres jóvenes, los microorganismos principales son bacterias Gram positivas y, en ancianos, tanto hombres como mujeres, las bacterias anaerobias tienen un papel cada vez más importante. También existe información disponible sobre la composición diferente del urobioma en condiciones saludables frente a algunas condiciones mórbidas. Por ejemplo, una mayor diversidad caracteriza el urobioma de mujeres jóvenes sanas en comparación con pacientes con vaginosis acoplados a la edad⁽¹²⁾, y un predominio de bacterias patógenas Gram negativas es característico en el período inicial de trasplante de riñón, pero no se ha demostrado una relación clara con la función a largo plazo del aloinjerto⁽¹³⁾.

Aunque la secuenciación y los métodos de cultivo –como el método EQUC- han permitido a los investigadores lograr un cambio de paradigma, la importancia clínica del hallazgo de bacterias en la orina en pacientes sin síntomas urinarios es incierta. Las recomendaciones han evolucionado en las últimas décadas con una tendencia a suspender el tratamiento con antibióticos en ausencia de síntomas debido al aumento actual y las preocupaciones globales sobre la resistencia a los antimicrobianos. Las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América -IDSA, por sus siglas en inglés- del 2019, recomiendan la detección de bacteriuria asintomática y el tratamiento solo para mujeres embarazadas y en pacientes a punto de someterse a procedimientos urológicos invasivos⁽¹⁴⁾.

Para profundizar conceptos sobre bacteriuria asintomática, una perspectiva interesante parte de los estudios en animales que muestran la interferencia de *Escherichia coli* con el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en la vejiga de ratas Wistar macho. De esta manera se elaboró la teoría de la interferencia bacteriana como una opción terapéutica⁽¹⁵⁾. De la misma manera, en los seres humanos la bacteriuria asintomática, especialmente con *E. coli* 83972 (asociada con colonizaciones sin síntomas durante largos períodos de tiempo) protege contra la infección urinaria recurrente. Esta observación ha llevado a la ejecución de ensayos clínicos con colonización deliberada del tracto urinario humano de pacientes con infección urinaria recurrente. Esto resultó en un beneficio subjetivo y en una tasa menor de infección urinaria que requiera un tratamiento en pacientes colonizados⁽¹⁶⁾. Otros estudios similares fueron publicados, encontrándose en los mismos resultados semejantes⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Es también importante remarcar que el protocolo de inoculación humana ofrece oportunidades únicas para estudiar la interacción huésped-parásito in vivo en el tracto urinario humano⁽²⁰⁾.

CONCLUSIÓN

El descubrimiento de bacterias en la orina de individuos sanos puede tener implicaciones en nuestra comprensión de la fisiología del tracto urinario. En la práctica clínica, se debe preservar los efectos beneficiosos del microbioma urinario nativo, ya que la alteración de esta comunidad bacteriana podría dar lugar a la invasión de uropatógenos o crecimiento de un número excesivo de patógenos oportunistas posiblemente asociados con infecciones urinarias. El diagnóstico preciso de los trastornos del tracto urinario es fundamental para dirigir la terapia adecuada y limitar el uso inadecuado de antibióticos.

Conflictos de interés:

Los autores no declaran conflictos de interés comercial

Contribución de los autores:

Todos los autores han contribuido en la concepción y elaboración de este manuscrito

Financiación:

No hubo financiamiento por alguna entidad

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Price TK, Dune T, Hilt EE, Thomas-White KJ, Kliethermes S, Brincat C, et al. The clinical urine culture: Enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *J Clin Microbiol.* 2016;54(5):1216-1222. doi:10.1128/JCM.00044-16
2. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, Rong R, Kenton K, Fitzgerald M, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1376-83. doi:10.1128/JCM.05852-11
3. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: A comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio.* 2014; 5(4):e01283-14. doi:10.1128/mBio.01283-14.
4. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol.* 2011; 11:244. doi:10.1186/1471-2180-11-244 22047020
5. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: Use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871-876. doi:10.1128/JCM.02876-13
6. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer P, Fair D, Gregory WT, et al. Does the urinary microbiome play a role in urgency urinary incontinence and its severity?. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016; 6:78. doi:10.3389/fcimb.2016.00078.
7. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, Pearce MM, Mueller ER, Kliethermes S, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J.* 2016; 27(5):723-33. doi:10.1007/s00192-015-2847-x
8. Kramer H, Soyibo A, Forrester T, Boyne M, Markossian T, Durazo-Arvizu R, et al. The burden of chronic kidney disease and its major risk factors in Jamaica. *Kidney Int.* 2018;94(5):840-42. doi:10.1016/j.kint.2018.07.025.
9. Wolfe AJ, Brubaker L. Sterile urine and the presence of bacteria. *Eur Urol.* 2015; 68(2):173-4. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.041.
10. Srinivasan R, Karaoz U, Volegova M, MacKichan J, Kato-Maeda M, Miller S, et al. Use of 16S rRNA gene for identification of a broad range of clinically relevant bacterial pathogens. *PLoS One.* 2015;10(2): e0117617. doi:10.1371/journal.pone.0117617.
11. Schneeweiss J, Koch M, Umek W. The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. *Int Urogynecol J.* 2016;27(9):1307-12. doi:10.1007/s00192-016-2944-5.
12. Gottschick C, Deng ZL, Vital M, Masur C, Abels Ch, Pieper DH, Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017;5(1):99. doi:10.1186/s40168-017-0305-3.
13. Rani A, Ranjan R, McGee HS, Andropolis KE, Panchal DV, Hajjiri Z, et al. Urinary microbiome of kidney transplant patients reveals dysbiosis with potential for antibiotic resistance. *Transl Res.* 2017;181:59-70. doi:10.1016/j.trsl.2016.08.008.
14. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(10):e83-e110. doi:10.1093/cid/ciy1121.
15. Watanabe K, Sakai Y, Takezaki T, Ogawa A. Bacterial interference in mixed infection in the rat bladder. *Urol Int.* 1988; 43(1):2-6.

16. Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. Bacterial interference is deliberate colonization with *Escherichia coli* 83972 an alternative treatment for patients with recurrent urinary tract infection? *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28 (Suppl 1):S26-S29.
17. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, Donovan WH, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(10):1531-1534.
18. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH, Chen D, Schwartz M, Merritt J, Mendez M, Hull RA. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology*. 2011;78(2):341-346.
19. Tewary K, Narchi H. Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics. *World J Methodol*. 2015 Jun 26;5(2):13-9. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.13.
20. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria-A novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens*. 2016; 5(3):52. doi: 10.3390/pathogens5030052.