

Retos de la microbiota urinaria

Challenges of the urinary microbiota

Carlos Castañeda Guillot^{1,2*} <http://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

Santiago Silva Tobar³ <http://orcid.org/0000-0002-1051-1264>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDÉS), Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad “Calixto García”. La Habana Cuba.

³Instituto Universitario Centro de Especialización Médica y Especialización Clínica (CEMIC) “Norberto Quirno”. Buenos Aires, Argentina.

* Autor para la correspondencia: ccastanedag14@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La descripción de la microbiota urinaria, dentro de los microbiomas humanos, resulta una contribución científica basada en los estudios de secuencia del ARNr bacteriano 16S (subunidad de ARN ribosómico). La orina presenta microorganismos que conllevan a afecciones urológicas crónicas.

Objetivos: Describir la microbiota en la vejiga y su repercusión en el tracto urinario inferior, a partir de la secuencia de 16S rRNA que caracteriza las comunidades bacterianas.

Métodos: Se revisaron las publicaciones en idiomas español e inglés en las bases de datos PubMed, Google Scholar, SciELO y Uptodate desde enero de 2012 hasta enero de 2020. Se emplearon los términos microbiota urinaria, microbiomas, tracto urinario inferior y secuencia de ARNr 16S.

Resultados: Los cambios en la composición de las comunidades bacterianas específicas de la vejiga producen enfermedades urológicas crónicas como

incontinencia urinaria, cistitis intersticial y prostatitis crónica no bacteriana. Se explica el papel de los probióticos, los prebióticos y la dieta para mejorar el desequilibrio de la microbiota urinaria.

Conclusiones: Se deben conocer la microbiota urinaria y su asociación con las afecciones del tracto urinario inferior. Se discuten el valor diagnóstico y las implicaciones en la práctica médica, con posibilidad de terapias, del desequilibrio de las comunidades bacterianas de la microbiota urinaria.

Palabras clave: microbiota urinaria; microbiomas; tracto urinario inferior; secuenciación de 16S ARNr.

ABSTRACT

Introduction: The description of the urinary microbiota, within the human microbiome, results in a scientific contribution based on bacterial 16S rRNA (ribosomal RNA subunit) sequence studies. Urine presents microorganisms that lead to chronic urological conditions.

Objectives: To describe the microbiota in the bladder and its impact on the lower urinary tract based on the 16S rRNA sequence that characterizes bacterial communities.

Methods: Spanish and English language publications were reviewed in PubMed, Google Scholar, SciELO and Uptodate databases from January 2012 to January 2020. The terms urinary microbiota, microbiome, lower urinary tract and 16S rRNA sequence were used.

Results: Changes in the composition of bladder-specific bacterial communities lead to chronic urological diseases such as urinary incontinence, interstitial cystitis, and chronic nonbacterial prostatitis. Probiotics, prebiotics and an adequate diet favor the balance of the urinary microbiota.

Conclusions: The urinary microbiota and its association with lower urinary tract conditions should be known. The diagnostic value and implications in medical practice, with the possibility of therapies, of the imbalance of bacterial communities in this system are discussed.

Keywords: urinary microbiota; microbiome; lower urinary tract; 16S rRNA sequencing.

Recibido: 21/01//2021

Aceptado: 16/10/2021

Introducción

Actualmente se reconocen los beneficios de las comunidades microbianas alojadas en el ser humano y sus funciones decisivas para la salud. Las principales resultan la microbiota intestinal, la cutánea y la de la vagina, representadas por bacterias comensales, simbióticas y patógenas que superan a las células humanas en un factor de 10 y codifican a cientos de genes ausentes en el genoma humano.^(1,2)

Las comunidades de las microbiotas humanas se componen por organismos de todos los reinos taxonómicos, cada uno con sus particularidades, y comprende bacterias, hongos, virus y arqueas. Las bacterias se estudian por su proporción e importancia clínica, así como por su interacción dinámica con el huésped, que motiva su equilibrio y desequilibrio (disbiosis), y determina distintas afecciones.

El término microbioma se refiere a los microbios y sus genes; en otras ocasiones se usa para representar el hábitat como un todo que alberga los organismos y las condiciones ambientales.⁽³⁾ En este contexto, la microbiota cutánea constituye un ecosistema complejo que varía de un individuo a otro según la edad, el sexo, los factores genéticos, los psicoquímicos, el entorno y el estilo de vida. La microbiota vaginal se considera la más antigua conocida, con disímiles variaciones durante la vida, y muy frágil según el predominio de lactobacilos que la acidifican. La microbiota ORL corresponde a las orejas, la nariz y la laringe-faringe. La microbiota en las vías respiratorias inferiores (bronquios y pulmones) difiere totalmente de las vías respiratorias superiores, resulta muy variada y su desequilibrio predispone a enfermedades respiratorias crónicas.^(4,5,6,7)

Recientemente, se describió la microbiota urinaria (MU), que ha abierto un nuevo campo de estudio con distintas perspectivas, y representa un reto para determinar la causa de distintas patologías del tracto urinario inferior, en particular de la vejiga.^(8,9) El cuerpo humano posee comunidades de microorganismos que no se habían cultivado, pero con la tecnología de biología molecular se ha reconocido su relación con la salud y la enfermedad. La microbiota urinaria, también denominada urobioma, ejemplifica las investigaciones desarrolladas en el contexto de las microbiotas y avala el progreso de la biomedicina.^(9,10)

El objetivo del presente trabajo fue describir la microbiota en la vejiga y su repercusión en el tracto urinario inferior a partir de la secuencia de 16S rRNA que caracterizan las comunidades bacterianas.

Desarrollo

Los conocimientos sobre la microbiota urinaria, constituida por las bacterias de la vejiga, demostraron que la orina no es estéril. Los estudios basados en la identificación de microbios procedentes de vejigas femeninas, por el método metagenómico de secuenciación de ARNr 16S, reportados por *Wolfe* y otros⁽⁸⁾ en 2012, abrió un importante campo en la investigación médica; estos resultados alcanzaron trascendencia científica gracias a los nuevos aportes.^(7,9,10)

El concepto clásico establecía la vejiga y la orina como estériles, pero la orina en condiciones normales no lo es. Estos criterios han variado con el desarrollo de las técnicas ómicas o multiómicas, que se han convertido en novedosas estrategias para caracterizar las formas de abordaje mediante tres procedimientos:

- 1) secuenciación masiva del gen ARNr 16S;
- 2) secuenciación masiva del ADNc, originado de la molécula ARNr 16S en las bacterias activas que se están dividiendo; e
- 3) identificación y cuantificación de sus metabolitos mediante análisis de la actividad funcional.^(11,12,13)

El ARNr 16S (subunidad 16 del ARN ribosómico) constituye una molécula específica de las bacterias y arqueobacterias. Permite establecer su filogenia a partir de las secuencias hipervariables, altamente conservadas, con polimorfismo (V1-V9), y se pueden usar para clasificaciones taxonómicas. Desde principios de los 80 del siglo pasado, las técnicas moleculares se utilizan ampliamente para evaluar la estructura de comunidades procarióticas complejas o difíciles de determinar. La técnica más común para la clasificación de bacterias se basa en la ampliación de la secuencia del gen ARNr 16S, con la reacción de la polimerasa en cadena (PCR). Este método solo se aplica en investigación porque no diferencia entre bacterias vivas, muertas o fragmentos de ADN bacterianos, lo que resulta una limitación para su uso en el diagnóstico clínico frecuente.⁽¹⁴⁾

Microbiota urinaria

La MU constituye el conjunto de microorganismos residentes que pueden ser comensales, mutualistas o patógenos. Se diferencia entre el estado de la microbiota sana de la vejiga del de la microbiota con disbiosis (cambios en la diversidad o en la proporción de normalidad), y por cambios fisiológicos que influyen en sus características, como sucede con el género y la edad.

La microbiota en la mujer se corresponde con un predominio de *Lactobacillus* y en el hombre de *Corynebacterium*; la vagina o la próstata determinan los contrastes entre ambos sexos; en consecuencia, las afecciones del tracto urinario inferior resultan diferentes entre la mujer y el hombre. Aunque los estudios resultan limitados, actualmente se conocen algunos rasgos sobre la MU al evidenciar bacterias no cultivadas por las técnicas habituales en la vejiga urinaria.^(11,12)

Las comunidades bacterianas corresponden a los filos *Firmicutes*, *Actinobacterias*, *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, *Chlorofleexi*, *Spirochaetes*, *Synergistetes* y *Fibrobacteres*. *Firmicutes* resulta el filo predominante; aunque en la mujer hay mayor diversidad de los filos *Actinobacterias* y *Bacteroidetes*. La proporción de MU es inferior a otras microbiotas: se conforma por 10^2 a 10^3 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de orina;^(15,16) en cambio, la microbiota intestinal se compone de 10^{12} a 10^{14} UFC por gramo de heces, con más de 1000 géneros bacterianos y 700 especies.⁽⁴⁾

La MU femenina se caracteriza por las variaciones de una a docenas de géneros. Se forma principalmente de *Lactobacillus* y, en menor proporción, por géneros de *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Gardnerella*. Cuando no domina ninguna familia o género, se califica como heterogénea.^(17,18)

El microbioma urinario, si se compara con los de la piel, la boca y el tracto gastrointestinal, posee menor diversidad. Aunque tiene puntos coincidentes con el microbioma de la vagina, ambos distan mucho del intestinal. La vejiga urinaria constituye un sitio particular, de baja abundancia microbiana.^(4,19)

El primer estudio de bacteriófagos (virus bacterianos) en la MU postuló la hipótesis de un núcleo funcional de fagos en la vejiga. Esto se respaldó por la abundancia de fagos lisogénicos (pueden permanecer en estado de plásmido en el citoplasma e incorporar genoma a la bacteria) que se identificaron en numerosas

especies. Su participación en el equilibrio de la microbiota se relacionó con la salud urinaria, aunque no se ha definido con exactitud la función de los bacteriófagos en la dinámica de la comunidad microbiana.^(20,21)

Microbiota urinaria y su asociación con patologías urinarias crónicas

Los estudios realizados para el conocimiento de las comunidades bacterianas comensales de la MU y su relación huésped-microbiota consideran que la vejiga posee comunidades microbianas con funciones diferentes a las de este órgano, según resultados de la secuenciación genómica.^(22,23) El predominio de ciertas especies de *Lactobacillus* en la mujer mantienen la microbiota saludable. Cuando no predominan los *Lactobacillus*, aparecen infecciones urinarias y persisten los uropatógenos después de antibioticoterapia. La edad, la menopausia, las hormonas esteroideas sexuales y el índice de masa corporal se consideran factores de riesgo que afectan la MU.^(12,24)

La composición y diversidad de la comunidad microbiana se evidencian en la infección de las vías urinarias, cuyos rasgos se relacionan con el aspecto diverso de la microbiota. La influencia de las bacterias comensales evita el crecimiento de uropatógenos, por distintos factores como la competencia de nutrientes, los agentes antimicrobianos, la inmunomodulación y la regulación de la expresión génica.⁽²⁵⁾

Se han determinado implicaciones clínicas de la MU con enfermedades funcionales urológicas crónicas. Las féminas con cistitis intersticial tienen la MU menos diversa, con poco contenido de *Lactobacillus*, y asociada a altos niveles de citoquinas proinflamatorias. No se ha precisado si la causa de las alteraciones de la microbiota se encuentra mediada por una respuesta inflamatoria.⁽²⁶⁾

La disbiosis repercute en la salud de la MU y su desequilibrio; se constituye por una comunidad microbiana no contaminante, pero sí factible de cultivo bajo condiciones apropiadas. Varios autores refieren su relación con la infección urinaria y la incontinencia de urgencia (IUU) en la mujer,^(26,27) afección que difiere de la clásica incontinencia al presentar predominio de *Gardnerella* y disminución de *Lactobacillus*, en relación a los controles.

La bacteriuria asintomática también se corresponde con la alteración de las comunidades que conforman la MU. Varios criterios explican su papel en el sexo femenino, pero se debe profundizar en ensayos clínicos para incorporar terapias que podrían usarse junto con los antibióticos.^(16,28)

Un estudio reciente de distribución demográfica del continente americano, para caracterizar la composición de la microbiota de la vejiga de mujeres adultas aparentemente sanas y sin ningún trastorno clínico de las vías urinarias, demostró variabilidad en términos de urotipos. Se empleó la técnica selectiva de cultivo y la secuenciación del ARNr 16S para precisar bacterias. El género *Lactobacillus* (19 %) no tuvo ninguna diferencia demográfica, mientras que la *Gardnerella* ($p < 0,001$) y la *Escherichia coli* ($p = 0,005$) resultaron las más comunes en las jóvenes y mayores, respectivamente. Se precisó que en las adultas del continente la composición del microbioma vesical difiere según la edad y se enfatizó en la importancia de la comunidad microbiana nativa, ya que su alteración vulnera su estructura y provoca sobrecrecimiento bacteriano de patógenos oportunistas, en ausencia de manifestaciones clínicas, con la subsiguiente aparición de patologías urinarias.⁽²⁹⁾

Igualmente, se ha destacado la relación anatómica entre la vagina y el tracto urinario inferior, y la participación del microbioma; por ejemplo, en la adolescencia la orina con un pH bajo protege las vías urinarias, puesto que los cambios hormonales de la pubertad inciden en la maduración del microbioma, lo cual significa una base fisiopatológica para los eventos de disbiosis de la MU.⁽³⁰⁾

En el hombre los estudios de muestras de orina y secreciones prostáticas, que aplicaron los métodos de secuenciación ARNr 16S, detectaron bacterias en pacientes con prostatitis bacteriana crónica y prostatitis crónica no bacteriana, y resultaron superiores a las muestras examinadas en el carcinoma de próstata.⁽³¹⁾ Otras investigaciones encontraron diferencias en el microbioma urinario en la prostatitis crónica y el síndrome doloroso urológico pélvico, con muestras de orina uretral y vesical. También se identificaron contrastes de microbiota que vinculan el síndrome urológico crónico y las patologías del tracto urinario inferior; esto se constató, además, en mujeres con brotes de dolor pélvico crónico; es decir, que las alteraciones de la MU se vinculan con afecciones urológicas.⁽³²⁾

Acerca de los mecanismos en la formación de la litiasis renal de oxalato de calcio (en especial, dietéticos y fisiológicos endógenos por parte del hígado), recientemente se han revelado aspectos asociados con la microbiota intestinal. Inicialmente, se consideraba al *Oxalobacter formigenes* como el principal vínculo por su capacidad para degradar el oxalato en el intestino; sin embargo, estudios de secuenciación apuntan que todas las comunidades del microbioma participan en la absorción del oxalato, junto a otros factores de riesgo.⁽³³⁾

Los novedosos hallazgos de la conexión de la microbiota intestinal y las patologías urológicas relacionadas con la MU han sido altamente valorados y

llaman la atención de los investigadores porque en pacientes con afecciones crónicas funcionales, como el síndrome de dolor pélvico crónico, existe menor diversidad del microbioma intestinal con heces normales, a diferencia de los controles; otro potencial biomarcador resulta la baja composición de *Prevotella*.⁽³¹⁾

Los estudios de la microbiota humana han permitido localizarla en el organismo. Los resultados de la investigación del Proyecto del Microbioma Humano, que no incluyó la vejiga porque la orina se consideraba estéril, constituyó un reto para la descripción de la MU. La evidencia de una comunidad bacteriana compleja en mujeres aparentemente sanas y asintomáticas, con *Garnerella* (patógeno en la vaginosis bacteriana) como miembro estable del microbioma de la vejiga, resultó un indiscutible impacto en las relaciones de salud y enfermedad para las vías urinarias bajas.⁽³⁴⁾

El desarrollo de las tecnologías ómicas o multiómicas con PCR amplifica selectivamente el ARN ribosómico 16S, localizado solo en las bacterias. Este método identifica las diferencias en todos los géneros y especies sin recurrir a los cultivos clásicos y selectivos; por tanto, se considera decisivo para determinar la diversidad bacteriana, así como el género y la especie de los microorganismos comensales de la microbiota urinaria.⁽¹³⁾

Las afecciones urológicas crónicas sin origen bacteriano, con una MU alterada y urotipos dominantes específicos, permiten el diagnóstico de patologías reconocidas como funcionales; sin embargo, presentan desequilibrio de la MU, evento desconocido con anterioridad.^(9,27,34)

La alteración de la microbiota intestinal como biomarcador para enfermedades causales del tracto urinario inferior evaluadas como funcionales, que cursan con disbiosis de la MU, obliga a profundizar en las investigaciones para dilucidar la influencia de la flora intestinal sobre la MU, y la posibilidad del uso de bioterapia con probióticos y prebióticos en el síndrome de dolor pélvico crónico.^(10,31)

Los estudios recientes sobre la formación de la litiasis renal por oxalato de calcio aseguran la participación de todas las comunidades bacterianas de la microbiota intestinal y ofrecen la oportunidad de desarrollar novedosas bioterapias dirigidas a su prevención.⁽³⁴⁾

Se ha demostrado la repercusión de la microbiota intestinal en la obesidad, afecciones autoinmunes y diabetes mellitus tipo 2.⁽³⁵⁾ Además, se reconoce su relación con enfermedades neuropsiquiátricas, como el autismo y los estados de ansiedad y depresión, fundamentada en la influencia del eje bidireccional microbiota-intestino-cerebro.⁽³⁶⁾ Estos resultados representan un reto para

ejecutar nuevos estudios que argumenten similar correlación entre la microbiota intestinal y las afecciones urológicas del tracto urinario inferior.

Las publicaciones sobre la colonización de la MU en la mucosa de la vejiga por bacterias comensales en el niño resultan escasas. El proceso de implantación y composición desde las etapas iniciales de la vida y el comportamiento desde la lactancia hasta la adolescencia aportarán datos sobre la interacción huésped-microbiota y su repercusión en la edad adulta. Este análisis constituye otro desafío para la investigación de la MU.⁽³⁷⁾

Conclusiones

Hace más de una década la comunidad médica científica demostró la existencia de la MU o urobioma y sus características. El descubrimiento del ADN bacteriano en la orina, en ausencia de infección clínica, fue decisivo para describir las bacterias que conforma la MU. Las técnicas multiómicas, principalmente por secuenciación de ARNr 16S de alto rendimiento y técnicas especializadas de cultivo, permitieron identificar una biomasa baja, de poca diversidad del urobioma del tracto urinario inferior en relación a la microbiota vaginal. Los estudios revelaron la asociación de afecciones funcionales con el urobioma, como incontinencia urinaria de urgencia y cistitis intersticial en la mujer; y en el hombre prostatitis crónica y síndromes dolorosos urológicos pélvicos. Las alteraciones en el microbioma del intestino en sujetos con afecciones urológicas han abierto un nuevo campo para la investigación por sus implicaciones clínicas.

Referencias bibliográficas

1. Lloyd-Prince J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2015;8(1):51-63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
2. Pacheco Y, Bello ZL, Góngora KB. Microbioma humano. Implicaciones en el proceso salud-enfermedad. *Rev Electr Dr. Zoilo Marinello Vidaurreta.* 2019 [acceso 10/01/2020];44(1). Disponible en: <https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1618>

3. Sánchez E, Santos L. La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3). DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i3.519>
4. Castañeda C. *Microbiota intestinal y sus desafíos.* Quito: Editorial El Siglo; 2020.
5. Xun Z, Zhang Q, Xu T, Chen N, Chen F. Dysbiosis and ecotypes of the salivary microbiome associated with inflammatory bowel diseases and the assistance in diagnosis of diseases using oral bacterial profiles. *Front Microbiol.* 2018;9:1136. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01136>
6. Deng Z, Gottschick C, Bhujji S, Masur C, Abels C, Wagner I. Metatranscriptome analysis of the vaginal microbiota reveals potential mechanisms for protection against metronidazole in bacterial vaginosis. *mSphere.* 2018;3(3):e00262-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/mspheredirect.00262-18>
7. Chen CL, Wabnitz D, Bassiouni A, Wormald PJ, Vreugle AS, Pesaltis AJ. Identification of the bacterial reservoirs for the middle ear using phylogenetic analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(2):155-61. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3105>
8. 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: <https://doi.org/10.1128/jcm.05852-11>
9. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, *et al.* Urine not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871-76. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.02876-13>
10. Aragón I, Herrera B, Queipo MI, Castro E, Del Monte JS, Gómez J, *et al.* The urinary tract microbiome in health and diseases. *Eur Urol Focus.* 2016;4(1):128-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>
11. Groah SL, Pérez M, Caldovic L, Ljungber IH, Sprague BM, Castro E, *et al.* Redefining healthy urine. A cross sectional exploratory metagenomic study of people with and without bladder dysfunction. *J Urol.* 2016;196(2):579-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.01.088>
12. Stapleton AE. Urine culture in uncomplicated UTI: Interpretation and significance. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(5):15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0522-0>

13. Conesa A, Beck S. Making multi-omics data accessible to researchers. *Sci data*. 2019;6:251. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41597-019-0258-4>
14. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Res Urol*. 2015;12(2):81-90. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361>
15. 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: <https://doi.org/10.1007/s00192-016-2944-5>
16. Shoskes DA, Altemus J, Polackwich AS, Tucky B, Wang H, Eng C. The urinary microbiome differs significantly between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and controls as well as between patients with different clinical phenotypes. *Urol*. 2016;92:26-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.02.043>
17. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. The female urinary microbiota. *Curr Opin Urol*. 2017;27(3):282-6. DOI: <https://doi.org/10.1097%2FMOU.0000000000000396>
18. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34. DOI: <https://doi.org/10.21037%2Fatm.2016.11.62>
19. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:45-60. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_4
20. Miller J, Garretto A, Brenner J, Thomas K, Adriano A, Wolfe AJ, *et al*. Bacteriophages of the urinary microbiome. *J Bacteriol*. 2018;200(7):e00738-17. DOI: <https://doi.org/10.1128%2FJB.00738-17>
21. Garretto A, Miller T, Wolfe AJ, Putonti C. Bacteriophages of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol*. 2019;16(7):422-32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0192-4>
22. Wolfe AJ, Brubaker L. Urobiome update. *Advances in urinary microbiome research*. *Nat Rev Urol*. 2019;16(2):73-4. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41585-018-0127-5>
23. Horwitz D, McCue T, Mapes AC, Ajami NJ, Petrosino JF, Ramig RF, *et al*. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. 2015;71(3):358-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.014>
24. Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, Mueller MG, Lewicky-Gaup C, Kenton K. Urinary microbiome and cytokines levels in women with interstitial cystitis.

Obstet Ginecol. 2017;129(3):500-6. DOI:
<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001892>

25. Karstens L, Asquith M, Davin S, Stauffer F, 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:
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00078>

26 Thomas KJ, Hilt EE, Fok C, Pearce MM, Mueller EER, Kliethermes S, *et al.* Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J.* 2016;27(5):723-33 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2847-x>

27. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas 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:
<https://doi.org/10.1128/mbio.01283-14>

28. Govender Y, Gabriel I, Minassian V, Fichorova R. The current evidence on the association between the urinary microbiome and urinary incontinence in women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:133. DOI:
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00133>

29. Price TK, Hilt EE, Thomas K, Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. The urobiome of continence adult women: a cross-sectional study. *BJOG.* 2020;127(2):193-201. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15920>

30. Nienhouse V, Gao X, Dong Q, Nelson DE, Toh E, McKinley K, *et al.* Interplay between bladder microbiota and urinary antimicrobial peptides: mechanisms for human urinary tract infection risk and symptom severity. *PLoS One.* 2014;9(12):e114185. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114185>

31. Arora HC, Eng C, Shoskes DA. Gut microbiome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):30. DOI:
<https://doi.org/10.21037/atm.2016.12.32>

32. Curtis J, Stephens A, Landis JR, Mullins C, van Bokhoven A, Scott M, *et al.* Assessment of the lower urinary tract microbiota during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: A MAPP Network Study. *J Urol.* 2016;195(2):356-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.09.075>

33. Lee JA, Stern JM. Understanding the link between gut microbiome and urinary stone disease. *Curr Urol Rep.* 2019;20(5):19. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s11934-019-0882-8>

34. Magetro G, Stief CG. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? *Eur Urol Focus.* 2019;5(1):36-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.06.011>
35. Castañeda C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. *Rev Cub Pediatr.* 2020 [acceso 05/03/2020];92(1):e927. Disponible en: <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/927/494>
36. Castañeda C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Rev Cub Pediatr.* 2020 [acceso 05/03/2020];92(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200016
37. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, *et al.* Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome.* 2017;5(4). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.