

Prevençió de les infeccions urinàries de repetició.

El paper del nabiu o mirtil vermell americà.



15 nov 2011

Fernando Losa Dominguez
Clinica Sagrada Familia Barcelona
15106fld@comb.es

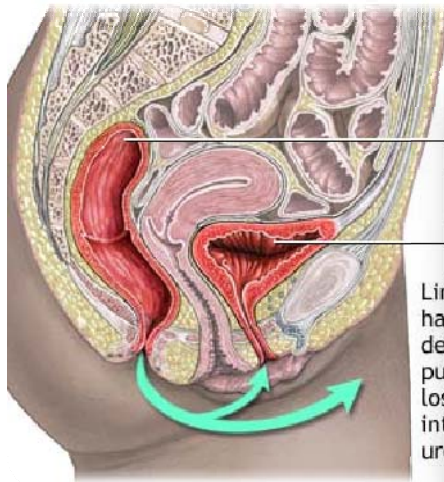
FRECUENCIA DE LAS ITUS BAJAS

LAS ITUs BAJAS SON MOTIVO DE CONSULTA MUY FRECUENTE EN Consulta Diaria

- ▶ Es la mas común a nivel poblacional después de la respiratoria
- ▶ Primera causa de infección nosocomial
- ▶ Según informe EPIME 2002: >25% de las infecciones nosocomiales y 13,1% de las infecciones comunitarias
- ▶ Afectan mayoritariamente a la mujer (14:1): entre un 50 y 80 % de mujeres experimentan un episodio de ITU baja a lo largo de su vida (D.M. 21/05/07)
- ▶ Se calcula que existirían más de 4 millones de episodios anuales de cistitis aguda en mujeres de 20 a 45 años.
- ▶ Un 25-30% de las mujeres que han padecido un episodio agudo desarrollan infecciones recurrentes (≥ 3 episodios ITU por año)

Infecciones del tracto urinario

- 14 veces más frecuentes en la población femenina que en la masculina
- La uretra femenina es más corta que la del varón y más accesible desde la zona anal. Esta característica anatómica hace que la mujer presente una mayor predisposición a cursar infecciones urinarias.



25-30% de las mujeres que han padecido un episodio agudo desarrollan infecciones recurrentes

Prevalencia en España

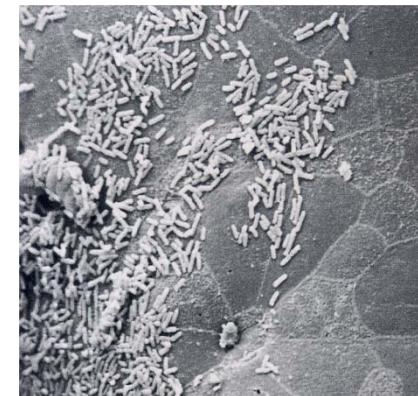


- Anualmente, se producen en España cerca de 4 millones de casos de cistitis agudas en mujeres de 20-44 años.
- Alrededor del 25% de las cistitis son recurrentes.

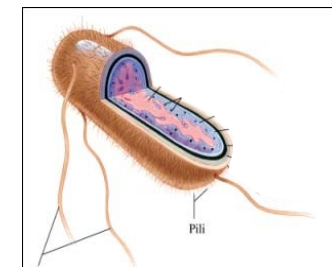
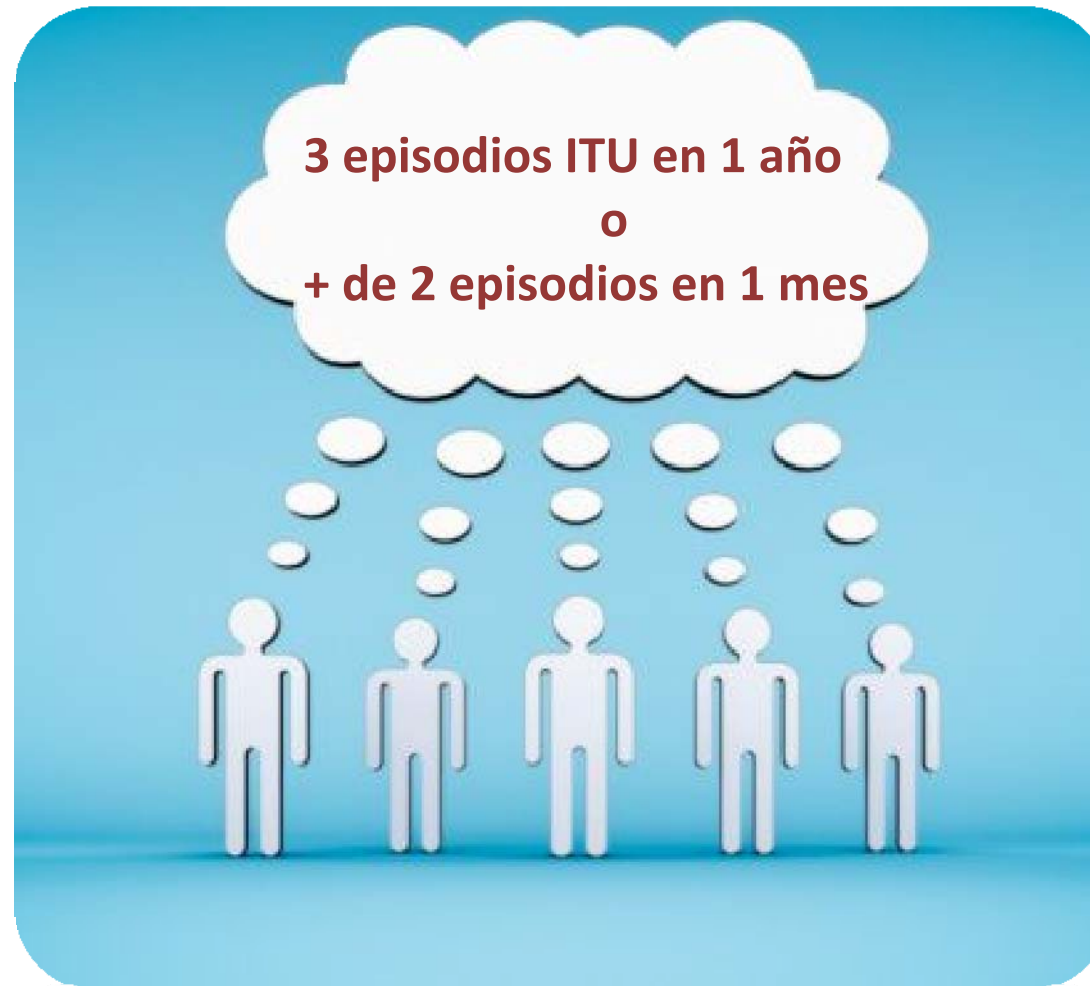
Infección Urinaria Recurrente

- ✦ 50-80 % mujeres presentan episodios ITUs
- ✦ 25-30% de ellas presentan ITUs recurrentes

- Las *ITUs recurrentes* se definen por la presencia de 3 episodios de ITU en el último año o 2 episodios en los últimos 6 meses.
- Se clasifican en:
 - ✦ Recidivas (20%)
 - ✦ Reinfecciones (80%)



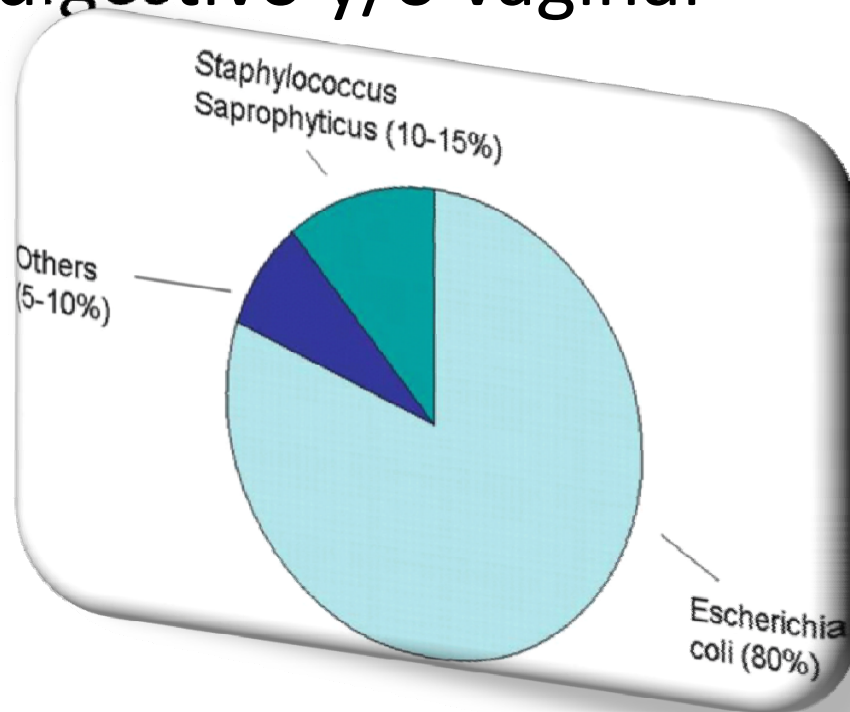
Infecciones Urinarias Recurrentes



E. coli

Agente etiológico

- La mayoría de microorganismos se consideran parte de la microbiota normal del tracto digestivo y/o vaginal



Escherichia coli es el agente etiológico más frecuente, responsable del 80-90% de las infecciones agudas

La recurrencia en los 6 meses siguientes es mayor en los casos de infección por E.coli

Síntomas



Disuria: dolor o escozor en la micción

Polaquiuria: micciones escasas y frecuentes

Urgencia miccional

Dolor suprapúbico

Dispareunia: relación sexual dolorosa.

Tratamiento

- Requiere de un uso de antibióticos.
- Los más utilizados:

TABLA 9: Antiinfecciosos considerados			
Fosfomicina trometamol		Trimetoprim (TMP)	
Nitrofurantoína		Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)	
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	β-lactámicos	Amoxicilina o Ampicilina
	Levofloxacino		Amoxicilina- ácido clavulánico
	Norfloxacino		Cefadroxil
	Ofloxacino		Cefixima
			Cefuroxima axetil
	Cefpodoxima proxetilo		
		Ceftibuteno	

Han ido disminuyendo su duración, pasando de regímenes de cobertura antibiótica de 7 días a 3 días y a un día.

OBJETIVO: mejorar el cumplimiento, reducir costes y disminuir la frecuencia de las reacciones adversas.

ABORDAJE INNOVADOR



EVIDENCIA CIENTÍFICA

EFFECTIVIDAD

Arandano Rojo Americano

CRANEBERRY → CRANBERRY

Vaccinium macrocarpon -Ericaceae



Características y formas presentación.

Escala BRIX. Ácido quínico

Recuerdo HISTORICO

EN EL SIGLO XVIII UTILIZADO EN HERIDAS ,
AFECCIONES URINARIAS, DIARREA Y DIABETES.

SIGLO XIX SINGLADURAS LARGA DURACIÓN

1945 2ª GUERRA MUNDIAL, CAMPO VISUAL

1959 BODEL, MODIFICACION pH URINARIO.

1991 DEMUESTRAN ACCION EN ADHERENCIA DE COLI A
CELULAS UROEPITELIALES

1994 ESTUDIO EN 153 MUJERES 300 ML/DIA CZA.

1998 IDENTIFICACION DE PROANTOCIANIDINAS

2001 PROPIEDADES ANTIADHERENTES

2004 RECONOCIDO POR AGENCIA FRANCESA DE
SEGURIDAD ALIMENTARIA.

al zumo de arándano americano la siguiente alegación de salud “contribuye a la disminución de la fijación de ciertos tipos de *Escherichia coli* a las paredes de las vías urinarias”, siempre que se pueda garantizar que contenga 36 mg de proantocianidinas

Arándano rojo americano



- El arbusto del arándano rojo americano o cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) es originario de algunas regiones del Noreste de los Estados Unidos de America y del Sureste de Canadá.
- Su fruto tiene por lo general de 1 a 2 centímetros de diámetro, pesa de 1 a 2 gramos y se distingue por su intenso color rojo carmesí.
- Es necesario diferenciar las especies de arándanos existentes. El arándano rojo europeo (*Vaccinium oxycoccus*), como el arándano azul o *Vaccinium myrtillus*, **no han mostrado ningún beneficio urológico.**

El género *Vaccinium*, perteneciente a la familia de las *Ericáceas*



Entre otras especies incluye:

- **Arándano o mirtilo** (*V. myrtillus L.*, en inglés: bilberry, whortleberry)
- **Arándano azul** (*V. corymbosum L.*, en inglés: blueberry o highbush)
- **Arándano azul silvestre** (*V. angustifolium Ait.*, en inglés: wild blueberry o lowbush).
- **Arándano europeo** (*V. oxycoccus L.* en inglés: European cranberry, small cranberry)
- **Arándano ojo de conejo** (*V. ashei Reade*, en inglés rabbiteye)
- **Arándano americano** (*Vaccinium macrocarpon Aiton.*, en inglés american cranberry o simplemente cranberry)
- **Arándano rojo** (*V. vitis-idaea L.*, en inglés: ligo berry).

Definición	Características		
	Hallazgo microbiológico	Sintomatología asociada	
Bacteriuria asintomática	Aislamiento de $\geq 10^5$ UFC/mL de la misma cepa bacteriana en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción (chorro medio) en ausencia de síntomas.	Ausencia de síntomas	
	2. Aislamiento de $\geq 10^5$ UFC/mL de bacteria en un cultivo obtenido por sondaje vesical o punción suprapúbica estéril en ausencia de síntomas.		
Cistitis aguda	1. Aislamiento de $\geq 10^5$ UFC/mL de bacteria en cultivos de orina obtenido mediante micción (chorro medio).	<ul style="list-style-type: none"> - Escozor miccional - Urgencia miccional - Polaquiuria - Tenesmo 	Ausencia de fiebre o dolor lumbar o en flanco sugestivos de pielonefritis
	2. Aislamiento de $\geq 10^5$ UFC/mL de bacteria en un cultivo de orina obtenido por sondaje vesical o punción suprapúbica.		
Síndrome Uretral Agudo	Ausencia de bacteriuria significativa	Presencia de escozor, polaquiuria y urgencia en ausencia de bacteriuria significativa.	
	Características principales		
Infección Urinaria Complicada	<p>Coexisten una o varias de las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de catéter urinario o cateterismo intermitente - Obstrucción urinaria - Vejiga neurógena - Reflujo vesicoureteral - Anomalía anatómica del tracto genitourinario - Infección urinaria postoperatoria o posterior a manipulación urológica - Insuficiencia renal crónica - Inmunosupresión - Litiasis - Gérmenes multirresistentes: <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i> multirresistente 		
Cistitis recurrente	Tres episodios de cistitis aguda en últimos los doce meses o dos episodios en los últimos meses		
Cistitis recidivante	Infección por la misma cepa de la misma bacteria antes de dos semanas de acabar el tratamiento anti-biótico. Sugiere fallo de tratamiento		

Composición y acción Arándano Rojo

☀ 120 COMPUESTOS CON 700 ACTIVIDADES
BIOLOGICAS

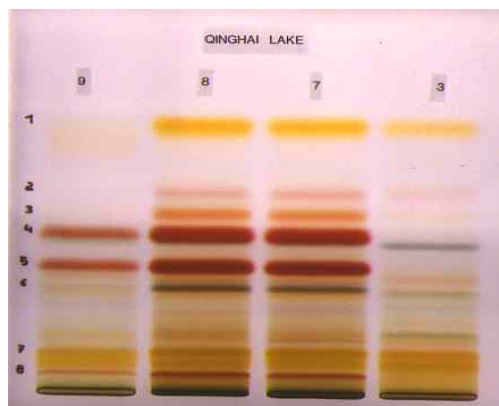
☀ 40 COMPUESTOS CON 130 EFECTOS
ANTICANCERIGENA.

☀ 35 COMPUESTOS CON 108 EFECTOS
ANTIOXIDANTES

☀ 25 COMPUESTOS CON 45 EFECTOS
ANTIINFLAMATORIOS.

☀ PECTINA

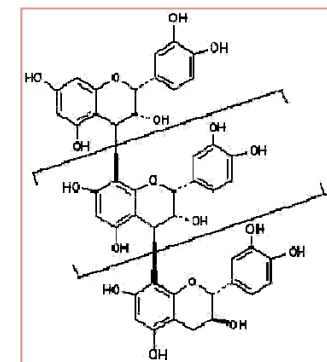
☀ CROMATOGRAFIA – COLORIMETRIA



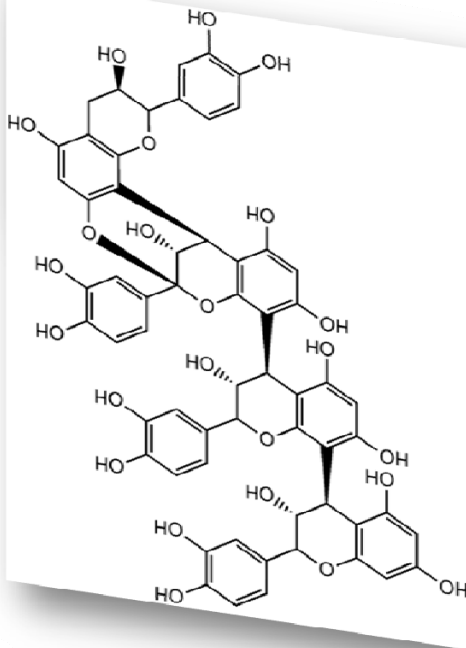
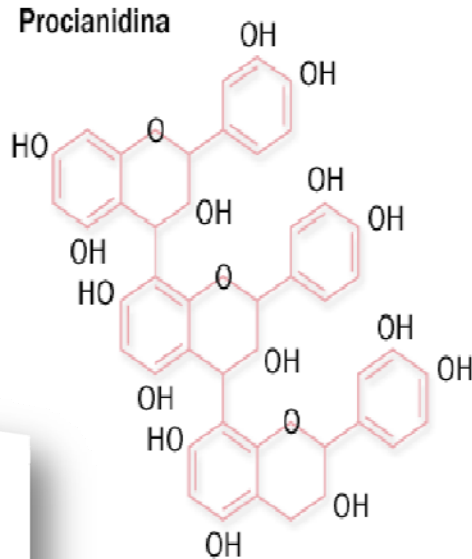
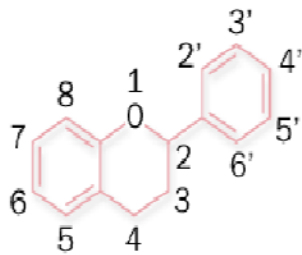
☀ **PROANTOCIANIDINAS (PAC) tipo A**

☀ ANTOCIANOSIDOS

☀ FLAVONOIDES (R,L,U)



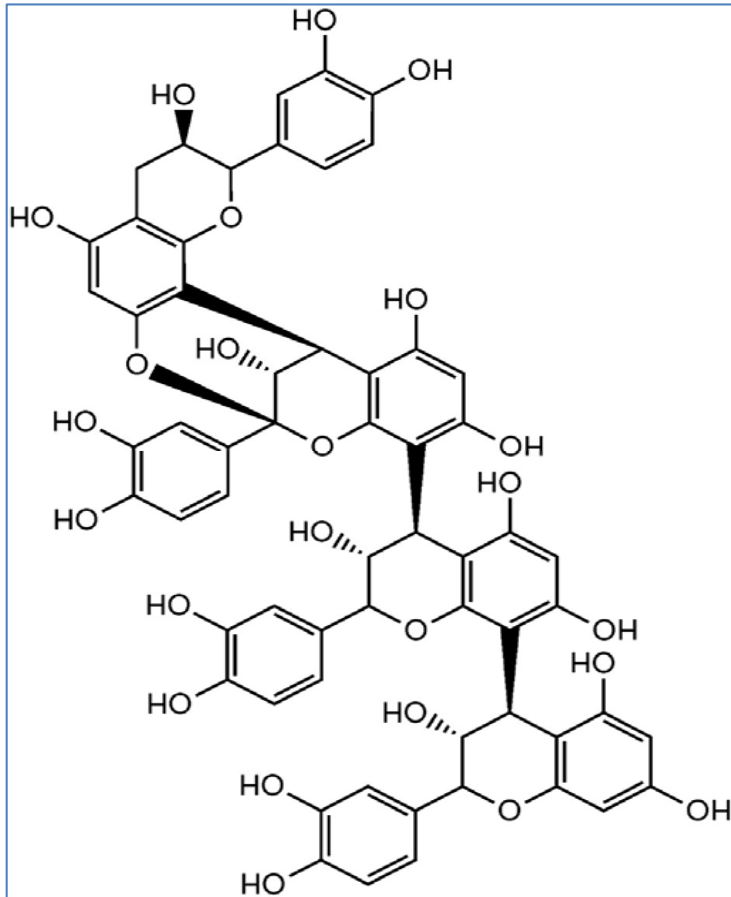
Proantocianidinas



Las propiedades del arándano rojo son debidas a las PAC de tipo A

Las proantocianidinas (PACs) que contienen las especies europeas de arándano SON de tipo B.

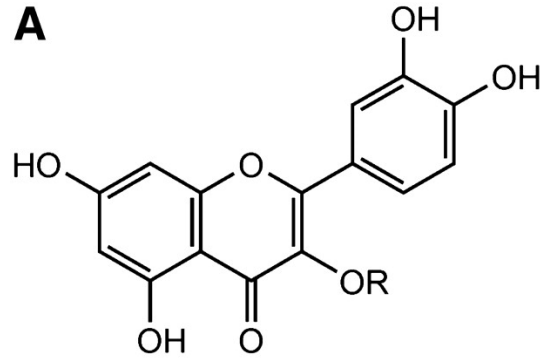
Estas no presentan actividad antiadherente frente a la bacteria *Escherichia coli* y, por tanto, no tiene efectos terapéuticos demostrados en la prevención de las infecciones urinarias



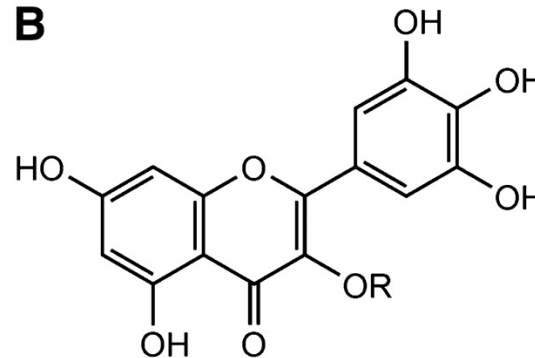
Estructura de un tetrámero de arándano **típico Proantocianidina** compuesta por unidades de epicatequina con una vinculación de **tipo A**.

Las proantocianidinas son compuestos polifenólicos derivados de flavanos, producidos en el metabolismo secundario de las plantas. Las proantocianidinas (también llamados taninos catéquicos o condensados) son oligómeros constituidos por la unión de unidades de flavan-3-ol, entre las que destacan catequina, galocatequina y sus diastereoisómeros, epicatequina y epigalocatequina

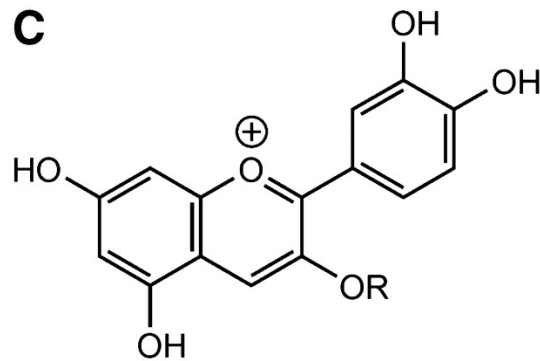
flavonoles y antocianinas monoglicósidos en la fruta de arándano



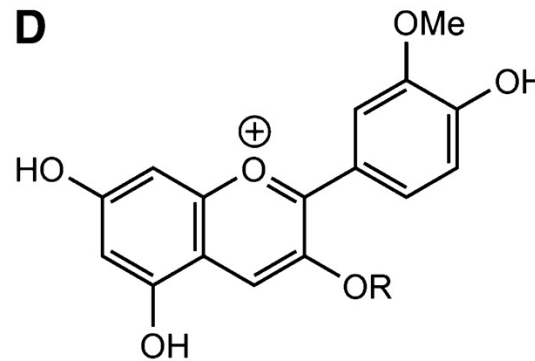
Quercetin
R = galactose, arabinose,
xylose, rhamnose



Myricetin
R = galactose, arabinose

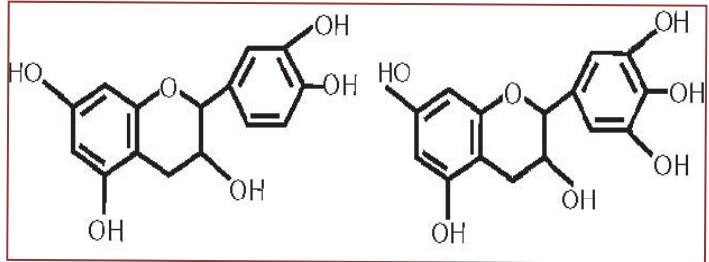
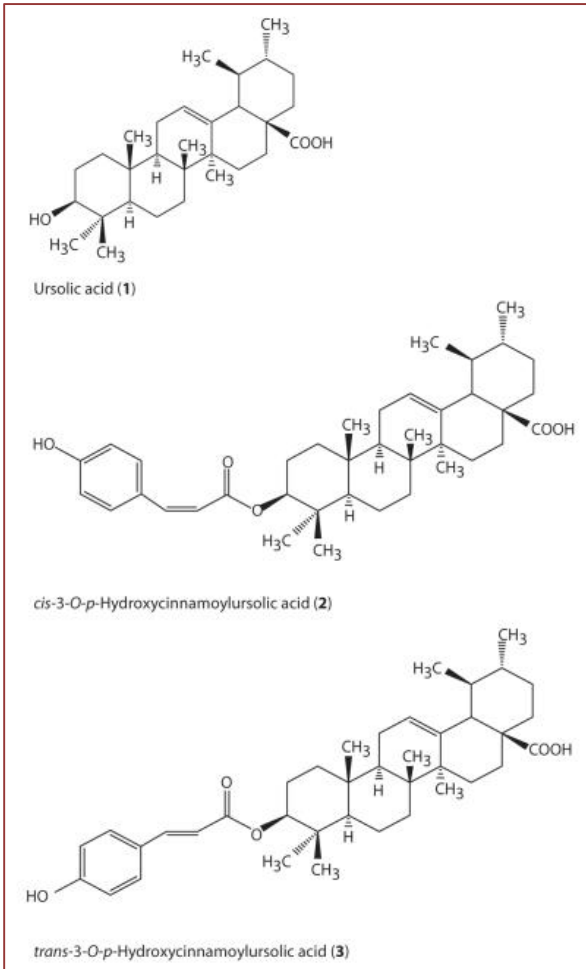


Cyanidin
R = galactose, arabinose



Peonidin
R = galactose, arabinose

Neto C C J. Nutr. 2007;137:186S-193S

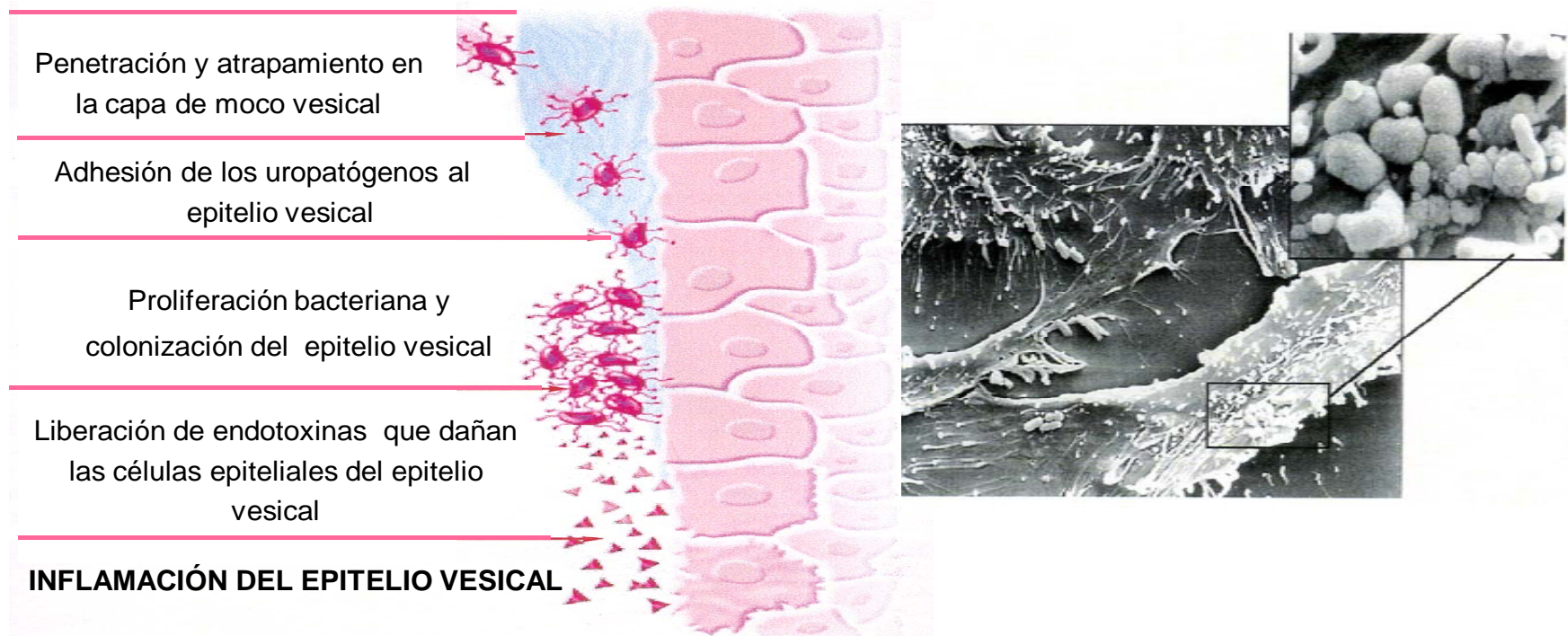


Acido galico

Estructura de los derivados del ácido ursólico

Factores de virulencia: La adhesión bacteriana

La capacidad de adhesión de *E. coli* al epitelio urinario se identifica como **el principal mecanismo patogénico** en el desarrollo de una cistitis y como factor patogénico más importante en la ocurrencia de las infecciones urinarias recurrentes

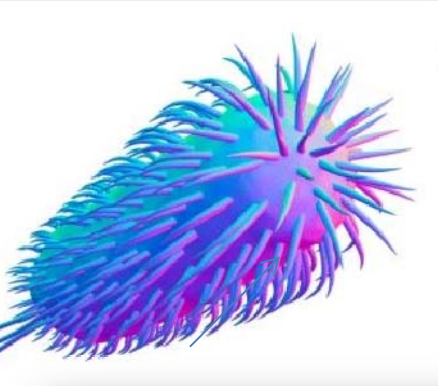


Mecanismo de acción

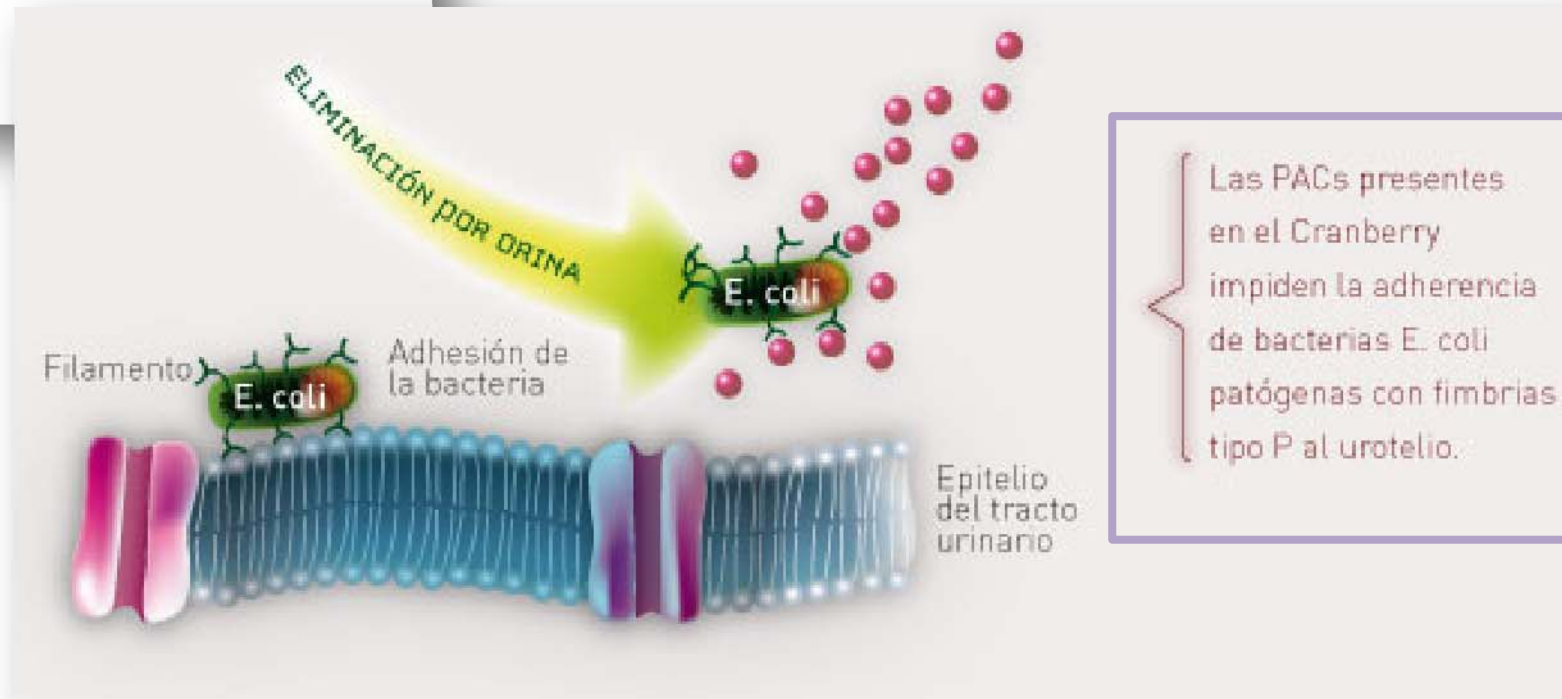
Flagelo



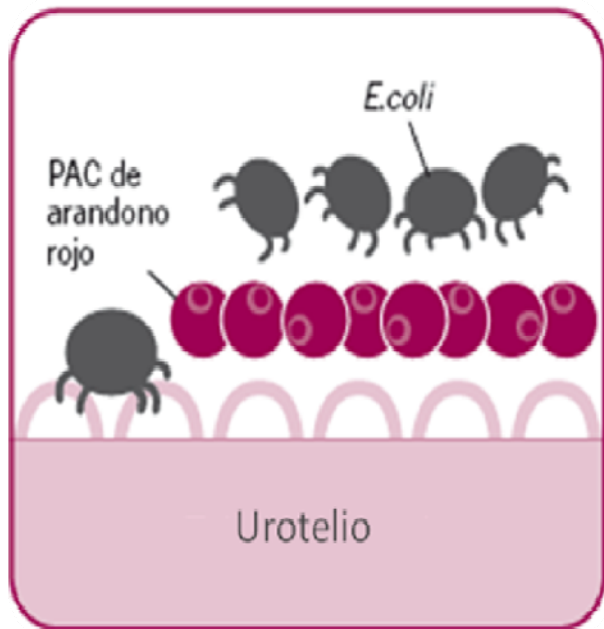
Fimbrias



La Adhesión se caracteriza por la interacción específica entre estructuras proteicas bacterianas (**Adhesinas**) que se encuentran en los “pilis o fimbrias” de la bacteria y estructuras celulares superficiales (**Receptores Glicoproteicos**)



Mecanismo de acción de las PAC

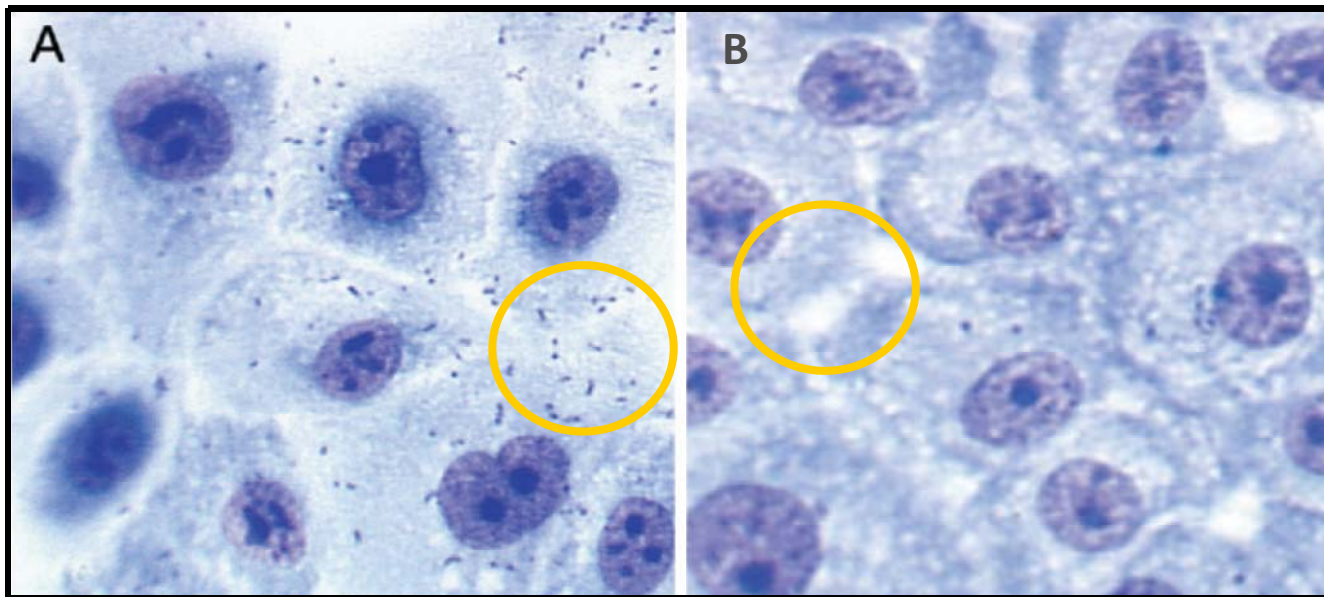


(Howell y Foxman, 2002).

- Las PAC evitan que *Escherichia coli* se adhiera a la vejiga mediante la inhibición del mecanismo de anclaje con que esta bacteria se fija a las paredes del tracto urinario.
- El antibiotico puede no ser suficiente para erradicar a todos los microorganismos firmemente adheridos a la pared de la vejiga.
- El mecanismo de acción de las PAC favorece un tratamiento complementario y coadyuvante al tratamiento antibiótico y una vez finalizada la infección se aconseja continuar la toma del arándano para evitar posible recaídas.

Mecanismo de acción: bloqueo adhesión

Disminución de la adhesión bacteriana de *E.coli* al uroepitelio mediante la inhibición de las fimbrias tipo P después de su incubación con extracto de proantocianidinas de arándanos

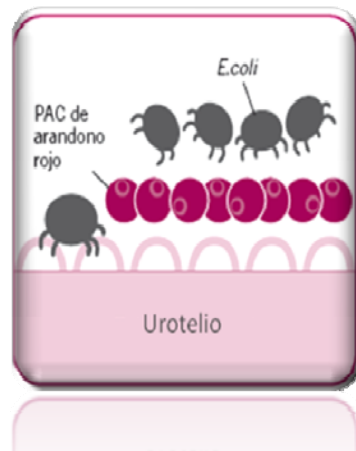




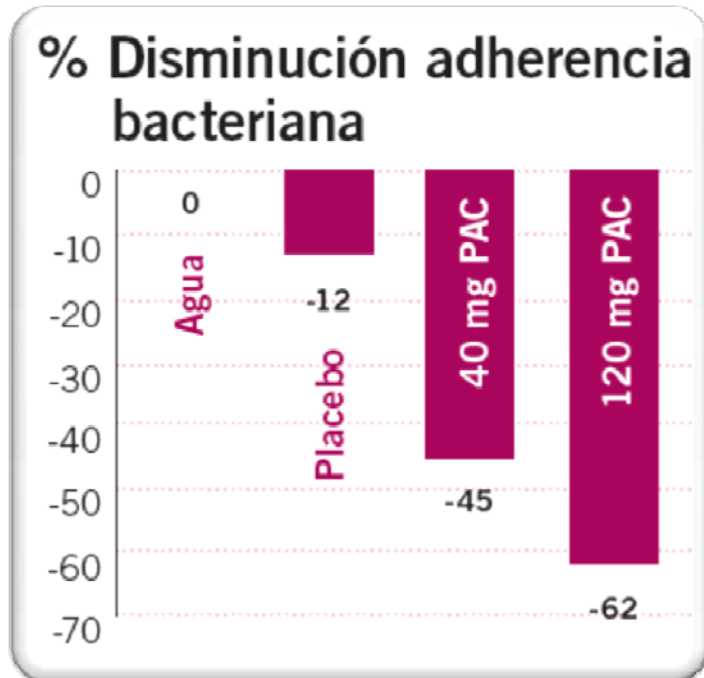
Mecanismo de acción

No agresivo (ni bactericida ni bacteriostático) contra el germen agresor debido a las proantocianidinas tipo A (PAC tipo A) que encierra. Dichos principios actúan mediante un efecto de antiadherencia bacteriana obstaculizando la fijación del microorganismo por sus adhesinas al urotelio con barrido y eliminación posterior del mismo a través del vaciado vesical;

No origina resistencias, a la vez que resulta eficaz para cepas resistentes a antibióticos



Eficacia dosis dependiente



Di Martino y colaboradores en 2006 concluyeron que el efecto de las PAC de tipo A se produce de manera dosis dependiente, es decir que mayores concentraciones de PACs producen un mayor efecto antiadherente

Di Martino, 2006 ⁽³¹⁾

20 voluntarios sanos (10 hombres; 10 mujeres)
Testar *in vitro* la capacidad antiadherente bacteriana de la orina de los voluntarios, expuestos a 2 dosis distintas de arándano americano.

Descenso en la adherencia bacteriana de forma dosis-dependiente asociado al consumo de productos derivados de arándano americano. La inhibición de adherencia fue independiente de la presencia de genes codificantes de fimbrias tipo P o de resistencias bacterianas. El efecto antiadherente duró más de 12 horas.

Fitoterapia del aparato urinario



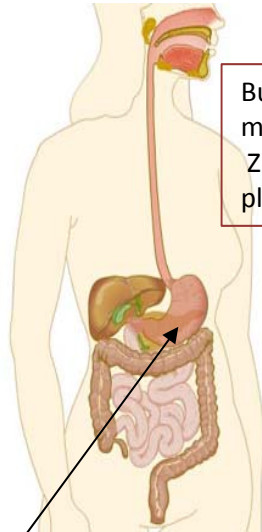
VENTAJAS ARANDANO VS ANTIBIOTICO PREVENCIÓN I T U

- Mayor rapidez de acción (2-5 h)
- *No desarrollo de resistencias*
- Eficaz frente a cepas resistentes
- No disbacteriosis intestinal
- No alteración de la Microbiota vaginal
- Interacciones farmacológicas



Fitoterapia del aparato urinario

Eficaz frente a la adherencia de E. Coli y H. Pylori



H. PYLORI

Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabk M, Neeman I, Ofek I. Inhibition of Helicobacter pylori adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. Crit Rev Food Sci Nutr 2002; 42: 279-284.

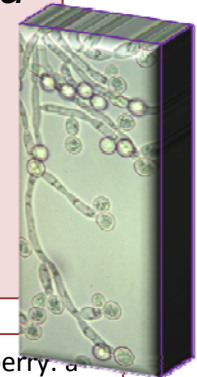
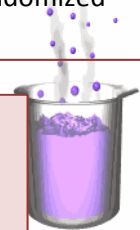
Zhang L, Ma J, Pan K, Go V, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on Helicobacter pylori infection: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. Helicobacter 2005; 10: 139-145.

eficaz contra: *Klebsiella, Pseudomonas, Staphylococcus* (1,2).

capaz de eliminar *Candida albicans* en tracto urinario tras su administración oral⁽³⁾

prevención de la enfermedad periodontal⁽⁴⁾

Tratamiento de enfermedad periodontal⁽⁵⁾



1.- Lee YL, Najm WI, Owens J, Thrupp L, Baron S, Shambrom E, Cesario T. Antimicrobial activity of urine after ingestion of cranberry: a pilot study. Evid Based Complement Altern Med. 2008;16

2-Magarits HL, Sabr C, Selaive SD, Costa ME, Figuerola FE, Pizarro OA. In vitro inhibitory effect of cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) juice on pathogenic microorganisms. Prikl Biokhim Microbiol. 2008;44:333-6.

3- Lee YL, Owens J, Thrupp L, Baron S, Shambrom E, Cesario T, Najm WI. The antifungal activity urine after ingestion of cranberry products. J Altern Complement Med. 2009;15:957-8

4.-Weiss EI, Lev-Dor R, Kasham Y, Goldhar J, Sharon N, Ofek I. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. J Ame Dent Assoc 1998; 129: 1719-1723.

5.-Bodet C, Piche M, Chandad F, Grenier D. inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolated from cranberry. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 685-690.

Antibiótico + Arándano rojo

- La ingesta de extracto de arándano rojo americano con elevadas concentraciones de PACs completa la acción del antibiótico
- Inicio de actuación más rápido
- Ayuda a la eliminación de las bacterias.



Arándanos para la prevención de infecciones urinarias

Jepson RG, Craig JC

Esta revisión debería citarse como:

Jepson RG, Craig JC. Arándanos para la prevención de infecciones urinarias (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Ampliación del primer Metaanálisis de 2004 de 6 estudios a 10 estudios

REFERENCIAS

Linsenmeyer 2004 *[published data only]*

<p>Avorn, 1994 ⁽⁴⁸⁾</p>	<p>153 mujeres ancianas (media 78,5 años). Ensayo controlado, doble ciego controlado con placebo. Las voluntarias consumieron diariamente una bebida comercial que contenía 300 mL de jugo arándano americano o una bebida placebo durante 6 meses. Se estudiaron 818 muestras urinarias en búsqueda de bacteriuria y piuria, basal y mensualmente</p>	<p>42% menos de episodios de bacteriuria con piuria que el grupo placebo (p=0,004). La diferencia fue detectable desde el 2º mes.</p>
<p>Mc Murdo, 2005 ⁽⁴⁹⁾</p>	<p>376 pacientes de ambos sexos (edad media mayor de 81) sin ITU actual (aunque en el 25 % la habían tenido en el último año). Estudio aleatorizado, controlado con placebo, ensayo doble ciego. Cada grupo recibió 2 veces al día una bebida de 150 mL de jugo de arándano americano o una bebida placebo, con un seguimiento medio de 18,5 días en el grupo placebo y de 26 días en el grupo con arándano americano. Objetivo final: tiempo hasta la aparición del primer episodio sintomático de ITU (con urinocultivo posterior) y los objetivos secundarios la adherencia al tratamiento y los microorganismos responsables.</p>	<p>Un total de 21/376 (el 5,6%) desarrollaron ITU, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, hubo una reducción de infecciones por <i>E. coli</i> en el grupo que tomó arándano americano (13 frente a 4).</p>

Haverkorn 1994 *[published data only]*

Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice [letter] [MEDLINE:]. *JAMA* 1994;**272**(8):590. 8057506.

Kontiokari 2001 *[published data only]*

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women [MEDLINE:]. *BMJ* 2001;**322**(7302):1571-3. 11431298.

Stothers 2002 *[published data only]*

*Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women [MEDLINE:]. *Canadian Journal of Urology* 2002;**9**(3):1558-62. 12121581.

Waites 2004 *[published data only]*

*Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, DeVivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury [MEDLINE:]. *Journal of Spinal Cord Medicine* 2004;**27**(1):35-40. 15156935.

Table 01 Characteristics of studies

Author	Year	N	Country	Setting	Participants	Intervention
Avorn	1994	192	USA	Nursing homes	Elderly women, mean age 78.5 years	300 mL cranberry juice cocktail/day (30% cranberry concentrate)
Haverkorn	1994	38	Netherlands	Hospital	Elderly men (9) and women (29), mean age 81 years	30 mL cranberry juice/day (concentration not specified)
Foda	1995	40	Canada	Hospital clinic	Children with neuropathic bladder requiring clean intermittent catheterisation, mean age 9.35 years	15 mL/kg cranberry juice cocktail/day (30% cranberry concentrate)
Walker	1997	19	USA	Family practice	Young women with recurrent UTI, median age 37 years	Cranberry capsules (400 mg of cranberry solids)
Schlager	1999	15	USA	Hospital clinic	Children with neuropathic bladder requiring clean intermittent catheterisation, aged 2-18 years	300 mL cranberry juice cocktail/day (30% cranberry concentrate)
Kontiokari	2001	150	Finland	Student health service	Young women (mean age 29-32 years) with previous UTI	50 mL cranberry-lingonberry juice five days/week (7.5 g cranberry concentrate)
Stothers	2002	150	Canada	Unclear	Women with recurrent UTI (aged 21-72 years)	Cranberry juice (250 mL three times/day) or one concentrated cranberry juice tablet twice daily
Linsenmeyer	2004	21	USA	Urology rehabilitation clinic	Spinal cord injury patients with neuropathic bladders	Cranberry tablets (400 mg)
Waites	2004	48	USA	Hospital clinic	Spinal cord injury with neuropathic bladder	Cranberry juice concentrate (2 g)
McMurdo	2005	376	Scotland	Hospital	Elderly inpatients	300 mL cranberry juice

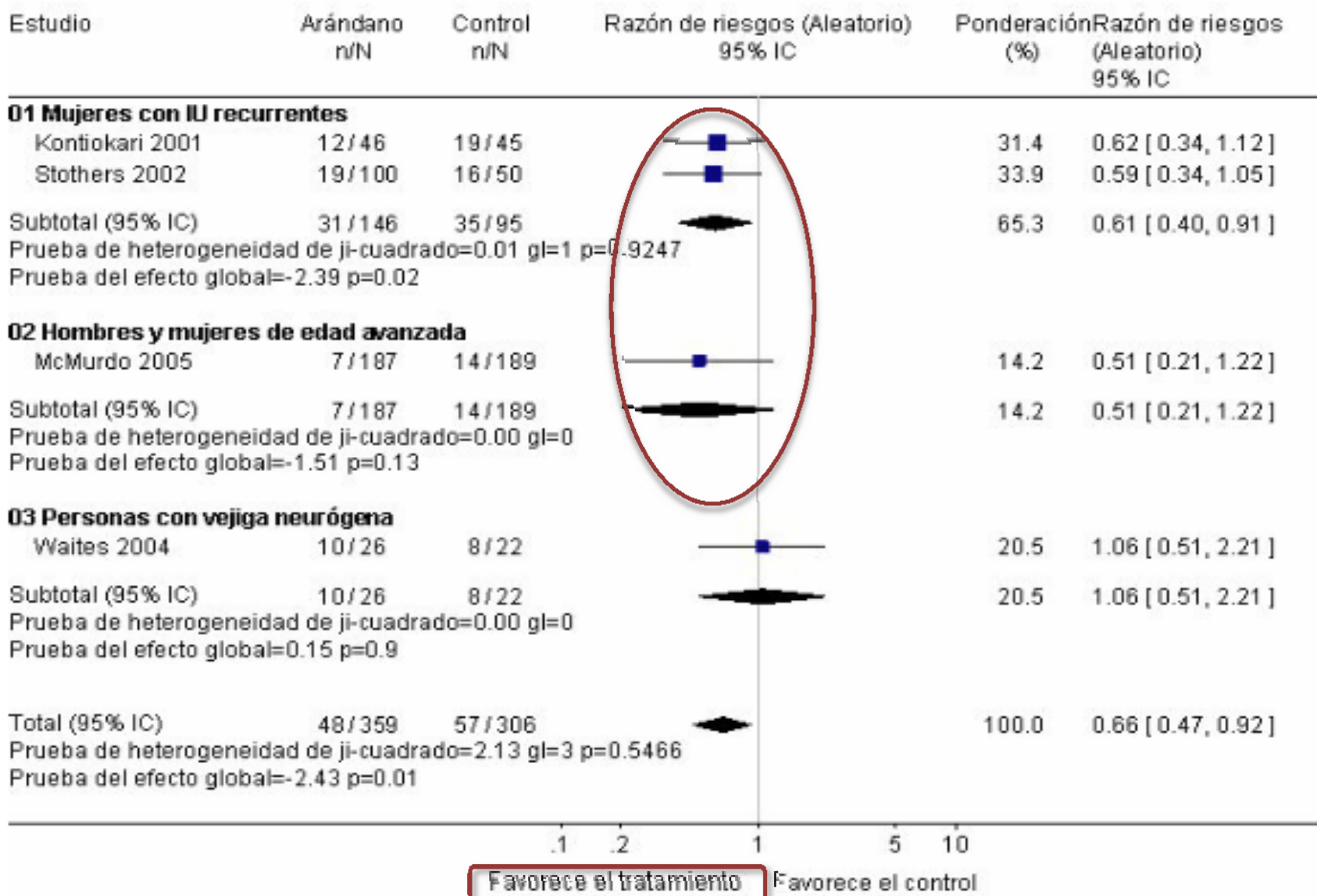
Table 04 Symptomatic UTIs

Study	Pre-crossover	P value	End of trial data	P value	Notes
Schlager 1999	Not stated	Not stated	Cranberry: 3 UTIs in 2 children; placebo: 3 UTIs in 3 children	Not stated	
Avorn 1994	Not applicable	Not applicable	Cranberry: 20/473 (4%); placebo: 37/498 (7%)	Not significant (p value not stated)	Denominator unclear
Walker 1997	Not stated	Not stated	Cranberry: 6 UTIs; placebo: 15 UTIs	$p < 0.05$	Whilst taking cranberry capsules as opposed to placebo, 7 of the 10 subjects exhibited fewer UTIs, two subjects exhibited the same number of UTIs, and one subject experienced one more UTI.
Foda 1995	Not stated	Not stated	Cranberry: 19/112 months (17%); placebo: 20/117 months (17.1%)	Not stated	Months with positive/significant culture and UTI symptoms
Havercorn 1994	Not stated				No details provided

Table 03 Asymptomatic UTIs (bacteraemia)

Study	Pre crossover	P value	End of of study data	P value	Notes
Schlager 1999	Cranberries: 85/97; placebo 33/55	Not stated	Cranberries: 120/160 (75%); placebo 114/151 (75%)	Not stated	
Havercorn 1994	Not stated	Not stated	Not stated	p = 0.004	Actual number of people in each group not stated.
Avorn 1994	N/A	N/A	Cranberries: 20/473 (4%) of the urine samples; placebo		
Foda 1995	Not stated	Not stated	Cranberry: 27/112 months (24.1%); placebo: 34/117 months (29%)	Not stated	Months with positive/significant culture but no UTI symptoms
Linsenmeyer 2003	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	The authors report that, 'We failed to find a statistically significant treatment effect for the cranberry tablets beyond the placebo effect when evaluating urinary bacterial count (t20=-0.05,p=0.96), urinary WBC (t20= 1.14, p=0.27), or urinary bacterial and WBC in combination (t20=1.14,p=0.27

Revisión: Arándanos para la prevención de infecciones urinarias
 Comparación: 01 Productos de arándano versus placebo/control
 Resultado: 01 Al menos una IU sintomática



el análisis de Jepson y Craig para la colaboración Cochrane, analizando 10 trabajos con un tamaño muestral de 1.049 pacientes en ensayos clínicos, la que llega a la conclusión que **cualquier producto del arándano (jugo, extractos) reduce de una manera significativa** la incidencia de ITU a los 12 meses de tratamiento (RR 0,65, IC 95% 0,46-0,90) comparado con grupos control con placebo.

SÍ es efectivo en la prevención de infecciones urinarias en particular en mujeres con IU recurrentes (Evidencia 1a)

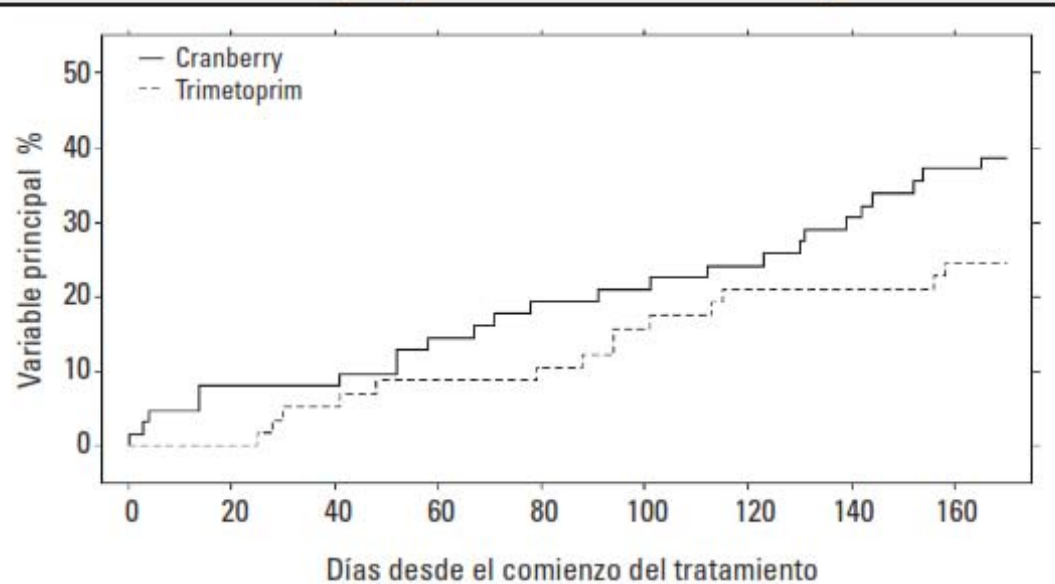
No eficaz e pacientes con vejiga neurógena + sonda intermitente (Evidencia 1b)

Wing, 2008 ⁽⁵³⁾

188 mujeres gestantes, fueron aleatorizadas para tomar

Aunque hubo reducción en la frecuencia de

Figura 2. Tiempo de aparición de la primera recurrencia de ITU (adaptada de McMurdo et al.)



Cranberry	69	65	64	60	57	56	54	50	46	44
Trimetoprim	68	68	65	63	62	59	56	56	54	54

Test log-rank: $\Delta = 2,7$, $\chi^2(2,7,1) P = 0,100$

asintomáticas (51%) y reducción . No fue significativo por el alto r molestias gastrointestinales (73

Stothers, 2002 ⁽⁵³⁾

arándano americano tanto en tabletas redujó los episodios de n un 20% y un 18%) comparado i (32%) ($p < 0,05$) menor para las tabletas respecto

Mc Murdo, 2009 ⁽⁵⁰⁾

io de ITU en 39 mujeres (28%): i del arándano americano y 14 : Trimetoprim. Con diferencias ($p=0,084$)

encias en la media de tiempo de 34,5 días frente a 91) de retirada en el grupo de arán- no (6 frente a 11).

Beerepoot, 2006 ⁽⁴⁵⁾

2 ensayos de 280 mujeres cada uno. (NAPRUTI), 12 meses. Las premenopaúsicas recibieron cápsulas de 500 mg de arándano americano (2 veces al día) o 480 mg de clotrimoxazol.

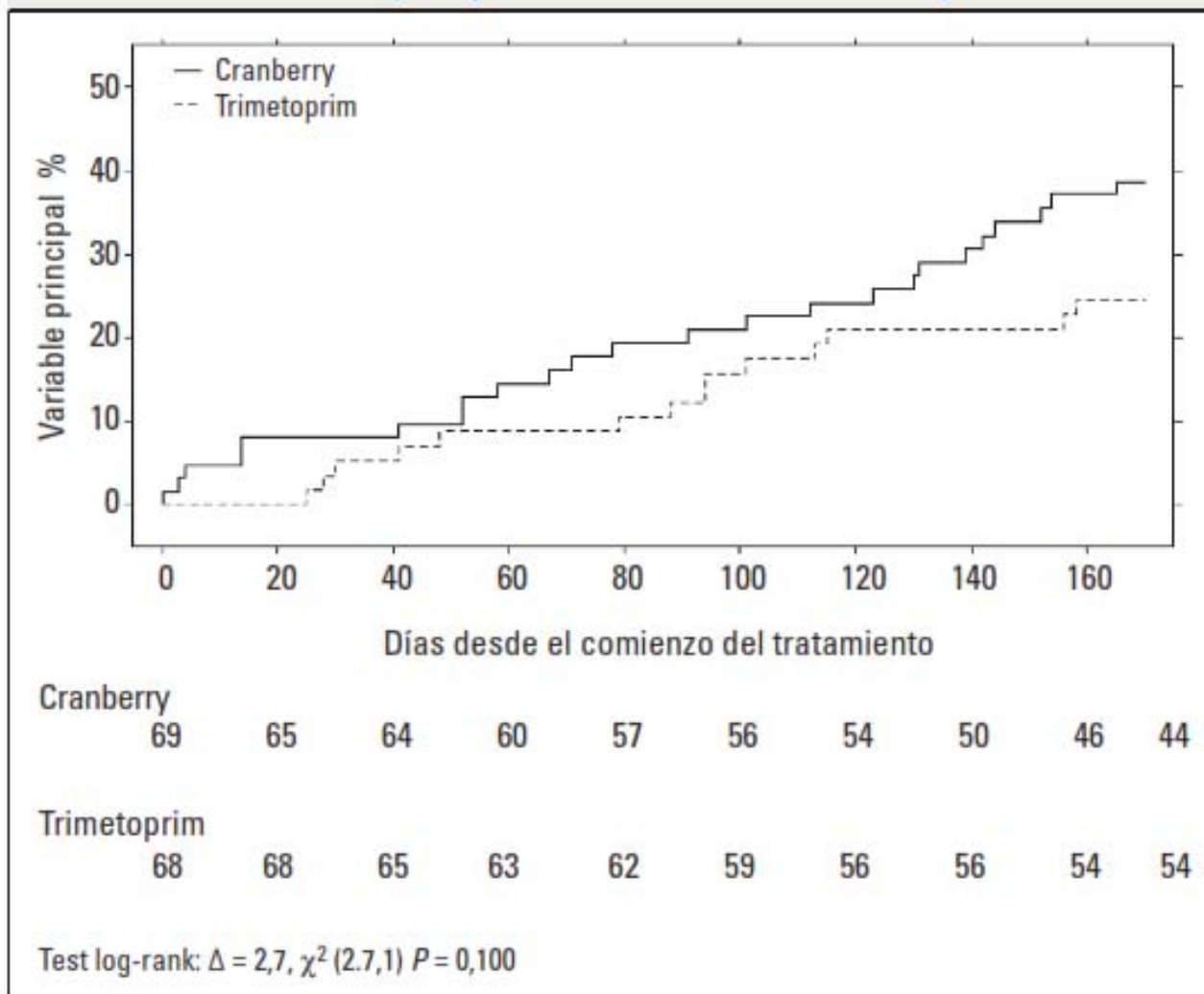
Las postmenopaúsicas recibieron *Lactobacillus* o antibióticos.

No fue inferior la profilaxis no-antibiótica en la prevención de ITU recurrentes.

Reducción significativa de la resistencia a antibióticos.

1 ^{er} autor, año (referencia)	Diseño del estudio	Resultados
Ahuja, 1998 ⁽²³⁾	<p>Concentrado de zumo de arándano americano. Cepas de <i>E coli</i> P-fimbiadas fueron expuestas al zumo de arándano americano en su medio de crecimiento. Se testaron los cultivos por su capacidad de aglutinar específicamente al receptor P añadido al medio.</p>	<p>El zumo de arándano americano inhibe la aglutinación que se produce en condiciones normales, de forma irreversible. Se produce una reducción del 100% en la expresión de fimbrias y se observa elongación celular.</p> <p>Las observaciones sugieren que el zumo de arándano americano actúa sobre la pared celular impidiendo el correcto enlace de las subunidades de las fimbrias o regulando la expresión génica, inhibiendo la expresión de las subunidades de las fimbrias, o de ambos modos.</p>
Di Martino, 2006 ⁽³¹⁾	<p>20 voluntarios sanos (10 hombres; 10 mujeres) Testar <i>in vitro</i> la capacidad antiadherente bacteriana de la orina de los voluntarios, expuestos a 2 dosis distintas de arándano americano.</p>	<p>Descenso en la adherencia bacteriana de forma dosis-dependiente asociado al consumo de productos derivados de arándano americano. La inhibición de adherencia fue independiente de la presencia de genes codificantes de fimbrias tipo P o de resistencias bacterianas. El efecto antiadherente duró más de 12 horas.</p>

Figura 2. Tiempo de aparición de la primera recurrencia de ITU (adaptada de McMurdo et al.)

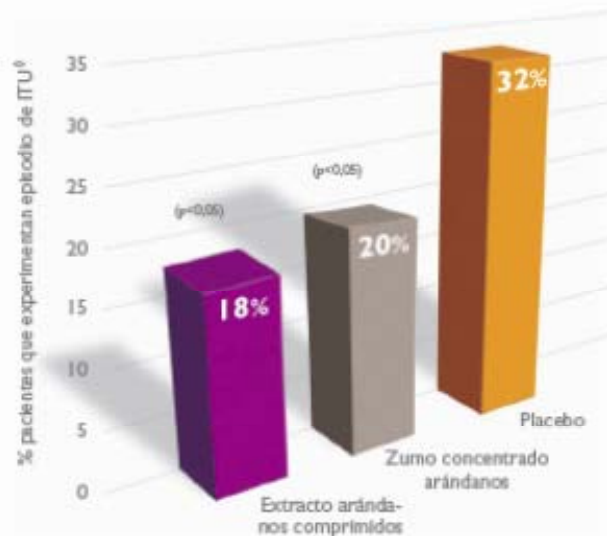


Eficacia clínica extractos de arándanos

La evidencia científica demuestra la eficacia de los extractos de arándanos en la prevención de nuevos episodios de cistitis, en las mujeres con cistitis recurrentes.

A

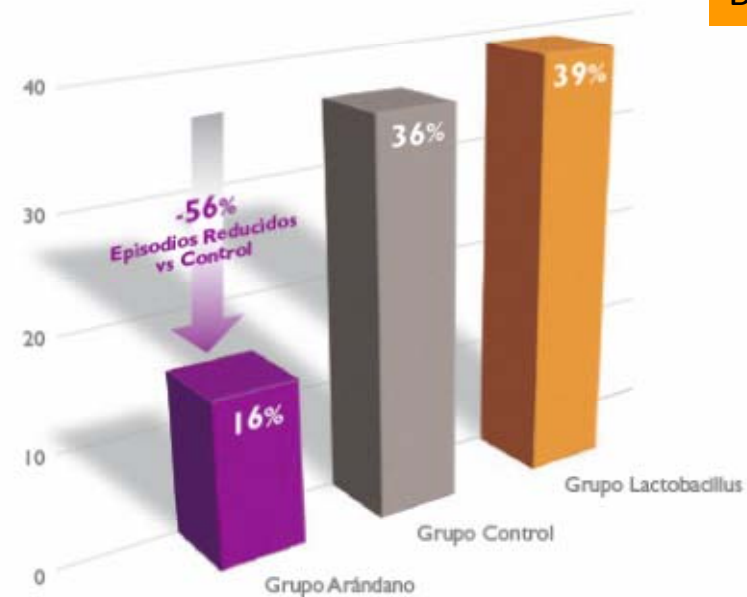
Disminución significativa del nº de pacientes con uno o más episodios de infección urinaria



Evaluación de las recurrencias de la infección urinaria en un estudio controlado y aleatorizado a doble ciego en 150 mujeres sexualmente activas de entre 21 y 72 años durante un periodo de un año. Número de pacientes que reportaron al menos una infección durante el periodo de tratamiento⁽⁶⁾

Reducción recurrencias de la infección urinaria

B



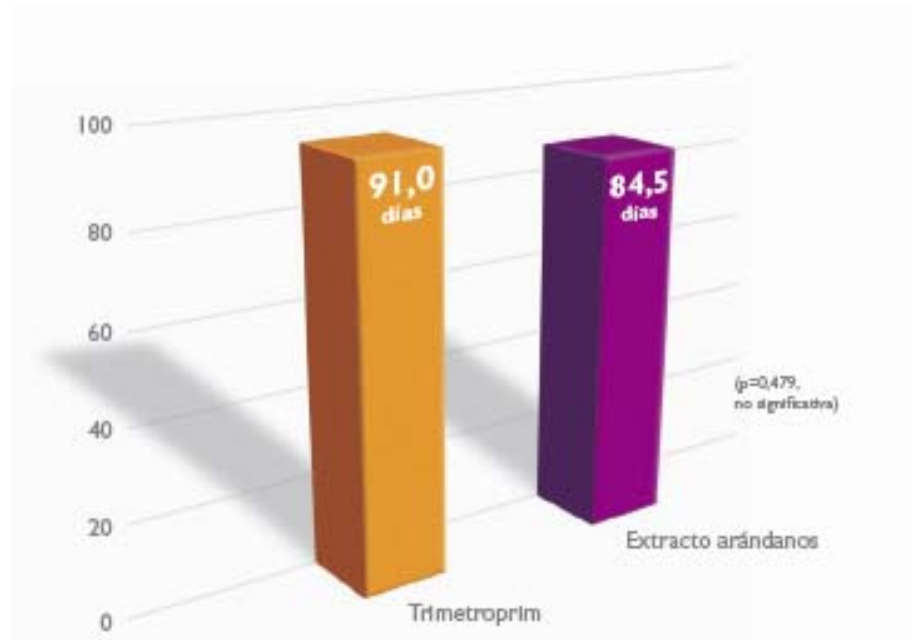
Evaluación de las recurrencias de la infección urinaria, en un estudio controlado y aleatorizado en 150 mujeres con ITUs recurrentes (grupo arándanos vs. grupo control: $p=0,01$ a los 6 meses; $p=0,05$ a los 12 meses)

- 1.- Kontiokari, et al. BMJ 2001;322-1-5
- 2.- Stothers. Can J Uro 2002,9(3):1558-62

Eficacia clínica extractos de arándanos

Mc Murdo, 2008: “La profilaxis de la ITUR con trimetoprim no ofrece ventajas significativas en comparación con la profilaxis con extracto de arándanos”

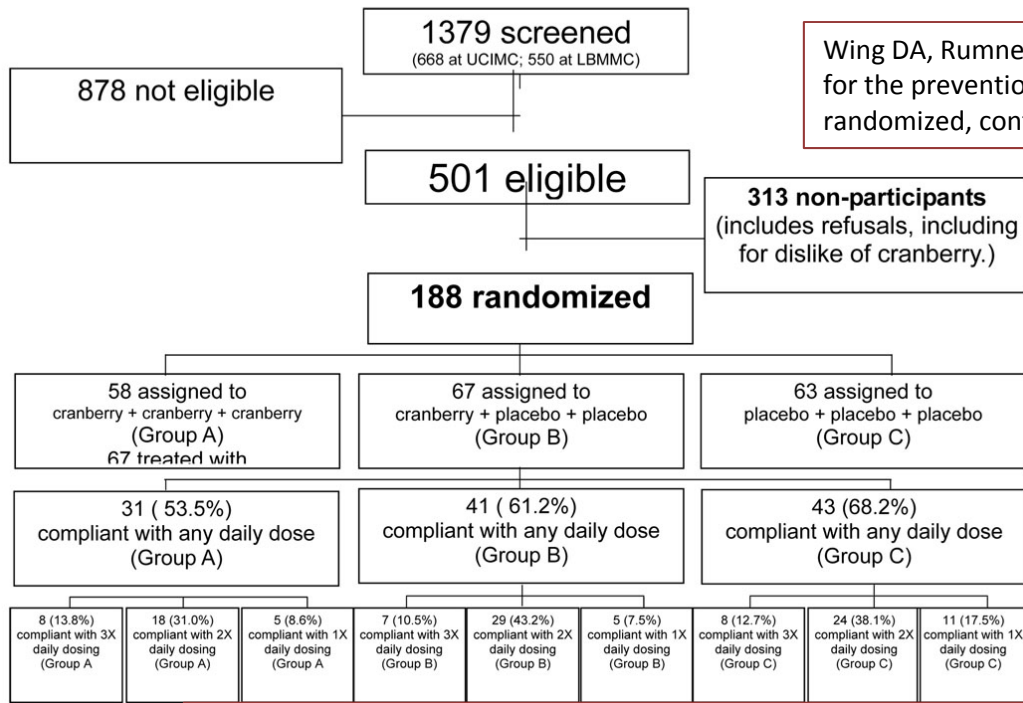
Días hasta la primera recurrencia de UTI desde el inicio del tratamiento



Mayor número de efectos secundarios en el grupo trimetoprim

Estudio controlado y aleatorizado en 137 mujeres con ITUs recurrentes tratadas con profilaxis antibiótica continua con Trimetoprim (100 mg) o extracto de arándanos. No se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos. (p=0,479)⁽⁹⁾

Considerando la historia y evidencia científica disponible del Arandano Rojo, resulta incuestionable su utilidad clínica en la prevención, y como coadyuvante al tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias recurrentes producidas por E. Coli.



Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. J Urol. 2008; 180: 1367-1372.

Table 2
Types of urinary tract infections with uropathogens

Asymptomatic bacteriuria	Total No. of UTIs	Treatment Group		
		Group A (C,C,C)	Group B (C,P,P)	Group C (P,P,P)
<i>Escherichia coli</i>	9	1*	3 ^{+,**}	3
<i>Citrobacter freundii</i>	5			1 ^A
Group B <i>Streptococcus</i>	3	1	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1**		1
Other	3		1	2
Total	23			
Symptomatic bacteriuria (Cystitis)				
<i>Enterobacter cloacae</i>	1		1	
Total	1			
Pyelonephritis				
<i>Escherichia coli</i>	3	2*	1**	
Total	3			
Total subjects with UTIs		4 (6.9%)	7 (10.4%)	7 (11.1%)

Referente a la eficacia durante la gestación, un ensayo frente al placebo) en 188 mujeres gestantes, mostró una **disminución del 51% de bacteriurias** asintomáticas y **del 41% de infecciones urinarias**, aunque el elevado abandono por molestias gastrointestinales (hasta el 38,8% de los casos), le hizo perder la potencia estadística necesaria.

Bacteriuria asintomática (ASB) en el embarazo tiene una prevalencia estimada de 12.5%, y se asocia con una variedad de resultados perinatales adversos: incluyendo el parto prematuro y bajo peso al nacer

Dosis recomendada

Una dosis de 36 mgr./día de PAC'S disminuye la frecuencia de infecciones urinarias debidas a bacterias E.Coli.

La administración en una sola toma facilita el cumplimiento.

La Asociación Europea de Urología recomienda el uso de preparados de arándanos que con un mínimo de 36 mg de PACs que hayan demostrado su eficacia antiadhesiva en estudios propios

La complejidad de las PAC de arándano americano, en términos de peso molecular, de tipos de enlace y de heterogeneidad estructural, hace difícil utilizar un único método de cuantificación para todos los productos;

Tratamiento de infecciones urinarias con arándano rojo americano

Pauta recomendada

En el caso de tratamiento de cistitis , como complemento a la antibiótico-terapia:

36-40 mgr/ día durante 30 días.

En el caso de prevención, para limpieza del tracto urinario y evitar recidivas de nuevos episodios:

36-40 mgr/ día durante 30 días.
Repetir una vez al trimestre
durante 1 año

tomar una cápsula al día durante un periodo óptimo de 3 a 6 meses.

Existe **evidencia tipo A** con respecto a la eficacia del arándano rojo americano (*Vaccinium macrocarpon*) en el tratamiento coadyuvante y preventivo de las infecciones urinarias por E.coli.

Pauta recomendada

En el caso de prevención, para limpieza del tracto urinario y evitar recidivas de nuevos episodios:

36 mgr/ día durante 30 días.
Repetir una vez al trimestre

En el caso de tratamiento de cistitis , como complemento a la antibiótico-terapia:

36 mgr/ día durante 30 días.

Diferentes formas de administración

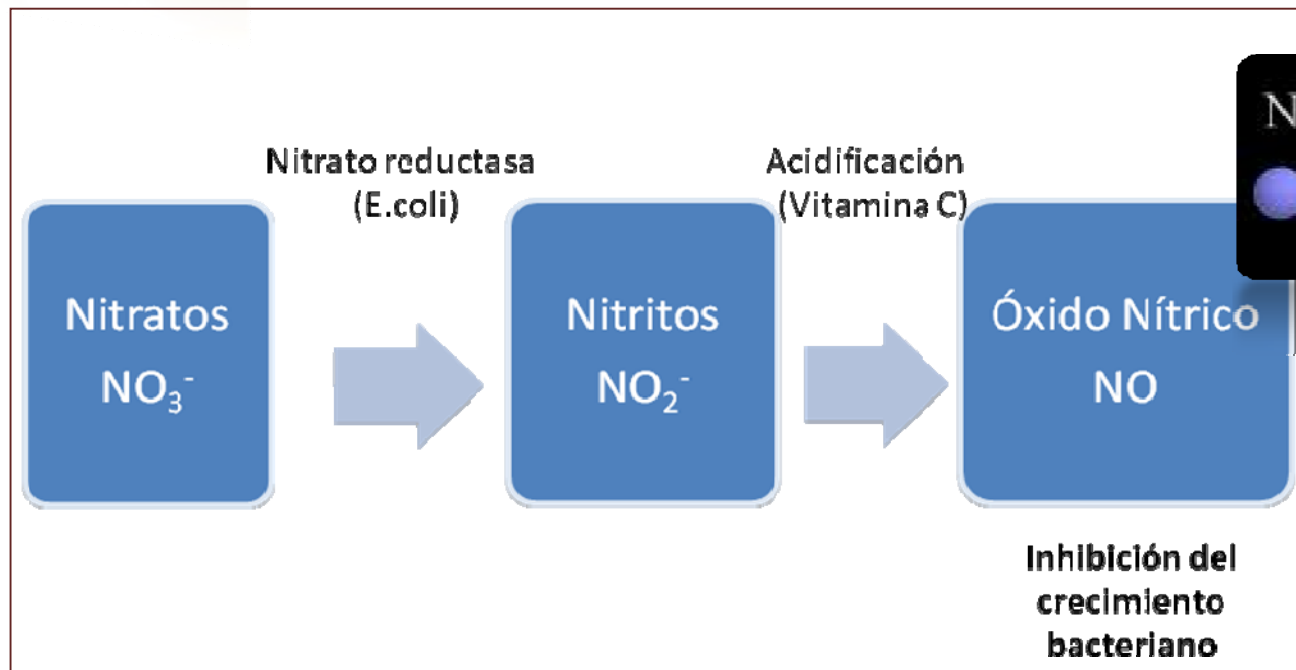


- Sothers en 2002 estudió las diferencias de eficacia entre las diferentes formas de administración del arándano rojo: el zumo y las cápsulas, y las comparó con placebo. El anterior análisis permitió contrastar la eficacia de las PAC administradas en cápsula, clasificándolas como el tratamiento con mejor relación coste eficacia en la prevención de las UTI



- La acidificación de la orina se ha utilizado como ayuda en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario.
- Actualmente se duda de que el mecanismo de acción de la vitamina C este únicamente vinculada con su acción acidificante urinaria.

Nuevo mecanismo propuesto por Carlsson en 2001:



Probióticos en Ginecología

Recomendaciones de uso

- **Efecto adyuvante** en el tratamiento de:
 - Vaginosis/Vulvovaginitis bacteriana
 - **Vulvovaginitis candidiásica**
 - Vaginitis por tricomonas.
- **Prevención** de las recurrencias (recidivas y reinfecciones) de las infecciones vaginales.
- **Prevención de la vulvovaginitis candidiásica recurrente (≥ 4 episodios / año).**
- **Disminución de las recurrencias de las infecciones del tracto urinario.**
- **Menopausia:**
 - Aunque la evidencia científica es limitada, puede ser recomendable utilizarlos como adyuvante en aquellas pacientes con clínica vaginal postmenopáusica.

Modo de empleo



En caso de episodios agudos:

Se recomiendan 2 cápsulas al día durante 7 días de forma coadyuvante a la terapia antibiótica.

En caso de prevención de recidivas:

Se aconseja tomar una cápsula al día durante un periodo óptimo de 3 a 6 meses.

En cualquier caso, se debe acompañar con la toma de agua, preferentemente por la noche, con la vejiga vacía y antes de acostarse.

Contraindicaciones/Interacciones

- Se trata de un extracto con un rango de seguridad elevado a las dosis recomendadas. Se considera seguro en el embarazo.
- Contraindicaciones:
 - Tendencia a Nefrolitiasis.(consumo elevado)
- Posibles interacciones: Warfarina, diclofenaco, tizanidina y midazolam aunque no se ha demostrado una asociación directa, (actuación sobre los citocromos P450 CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A4)
- Efectos adversos: Molestias gástricas o diarrea (asociados a la ingesta elevada de zumo fresco)



conclusiones

- el *cranberry* es un fitoterapico que se emplea como coadyuvante del tratamiento de ITU y en la profilaxis de la misma, y que actúa evitando la adhesión bacteriana al epitelio, resultando eficaz para cepas resistentes sin originar resistencias bacterianas. [Evidencia la](#)
- Se puede emplear durante el embarazo como prevención de recidivas
- Tratamiento con escasos efectos secundarios



Moltes Gracies