

# EOPs: Eficacia del uso de arándanos para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario

Efficacy of cranberries for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections

Nadia Musarella\*

## Resumen

Este artículo describe la evidencia existente respecto a la eficacia y seguridad de los arándanos en la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario. La autora analiza una reciente revisión sistemática y dos ensayos clínicos aleatorizados que no habían sido incluidos en aquella. Concluye que no existe suficiente evidencia a la fecha que avale la ingesta de arándano rojo para la prevención de la recurrencia de infecciones recurrentes del tracto urinario. La profilaxis antimicrobiana a dosis bajas sigue siendo la intervención recomendada, pero a expensas de un aumento de la resistencia antimicrobiana.

## Abstract

This article describes the existing evidence about the efficacy and safety of cranberries in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. The author analyzes a recent systematic review and two randomized clinical trials not included in the first study. She concludes that there is insufficient evidence to date that guarantees cranberry intake for the prevention of recurrent urinary tract infections. Low doses of antimicrobial prophylaxis remain being the recommended intervention, but at the expense of increased antimicrobial resistance.

**Palabras clave:** infecciones urinarias recurrentes, profilaxis, eficacia, arándanos. **Key words:** urinary tract infections, prophylaxis, efficacy, cranberries.

Musarella N. Eficacia del uso de arándanos para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario. Evid Act Pract Ambul. Oct-Dic 2012. 15(4):158-159.

## Viñeta clínica

Se presenta a la consulta una paciente de 22 años para control de urocultivo, refiriendo su cuarto episodio de infección del tracto urinario (ITU) baja en lo que va del año.

No presenta otros antecedentes personales de importancia. Consulta sobre la posible utilización de jugo de arándanos para evitar episodios de ITU en el futuro, pues un médico le había realizado tal indicación y quería tener otra opinión al respecto.

## Preguntas que generó el caso

En pacientes con ITU recurrentes (población) ¿Es útil el tratamiento con jugo de arándanos (intervención) vs. placebo o de profilaxis antibiótica (comparación) para disminuir las reinfecciones (resultado)?

## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed empleando como palabras claves "cranberry juice" OR "antibiotics" AND "recurrent urinary tract infections". Se completó la búsqueda a través de TripDatabase empleando como palabras claves "recurrent urinary tract infections and cranberry". Se limitó la búsqueda a artículos en adultos sanos.

## Infecciones recurrentes del tracto urinario

Las ITU recurrentes (más de dos infecciones en seis meses o más de tres infecciones en un año) no complicadas son comunes entre las mujeres jóvenes y saludables, por lo general con anatomía y fisiología de las vías urinarias normales<sup>1</sup>.

Es útil tratar de distinguir clínicamente entre una recaída y una reinfección. En la práctica clínica, se define que un nuevo episodio clínico se trata de una recaída si la cepa infectante es la misma y se produce dentro de las dos semanas de la finalización del tratamiento. Por el contrario, se define reinfección cuando el nuevo episodio es causado por una cepa diferente y se produce más de dos semanas después del tratamiento. La mayoría de las recurrencias son reinfecciones, aunque a veces un foco persistente puede producir infección recurrente.

La evidencia creciente sugiere que la alteración de la flora vaginal normal, especialmente la pérdida de producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de lactobacilos, puede predisponer a la colonización del introito con E. Coli (germen habitual de la flora rectal) y al desarrollo de ITU<sup>2</sup>. Son varios los factores de riesgo genéticos, biológicos y

conductuales que parecen predisponer a las mujeres sanas a desarrollar ITU recurrentes, como por ejemplo mayor susceptibilidad a la colonización vaginal por uropatógenos, madre con antecedentes de ITU, haber tenido la primera ITU antes de 15 años de edad, ser sexualmente activa, usar diafragma, espermicidas, y haber usado recientemente antimicrobianos que afectan la flora vaginal.

No se encontraron asociaciones entre el antecedente de ITU recurrentes y los patrones de micción pre y post-coital, de la frecuencia de la micción, de las pautas de limpieza, de las duchas vaginales, del uso de tinas calientes, del uso frecuente de pantimedias o mallas, ni relación con el índice de masa corporal<sup>3</sup>. La profilaxis antimicrobiana ha demostrado ser altamente eficaz en la reducción del riesgo de ITU recurrentes<sup>4</sup>.

El jugo de arándano ha sido sugerido como un remedio para reducir la incidencia de ITU recurrente. El arándano rojo (cranberry) es el fruto de una planta cuyo nombre científico es *Vaccinium macrocarpon* y se puede consumir como fruta fresca, o bien en forma de jugos bebibles y o como polvo concentrado formulado en cápsulas o tabletas<sup>5</sup>.

Vale destacar que todas las culturas, incluyendo los nativos americanos, los europeos, los sudamericanos, los asiáticos y las culturas africanas han utilizado productos vegetales con fines curativos<sup>6</sup>; y vale destacar que algunos estudios realizados en laboratorios han demostrado que el jugo de arándano (gracias a su contenido en fructosa) inhibe la adhesión de los uropatógenos como la *Escherichia coli* a las células uroepiteliales<sup>7</sup>.

## Resumen de la evidencia

Fueron identificados una revisión sistemática y dos ensayos clínicos aleatorizados que no habían sido incluidos en aquella.

Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.

Esta revisión Cochrane identificó 24 estudios que habían incluido un total de 4473 participantes. Se observó una tendencia a sufrir un menor número de ITU en personas que toman arándanos (en jugo o cápsulas), sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas (RR 0,86; IC95% 0,71 a 1,04). Tampoco hubo diferencias significativas entre los efectos adversos gastrointestinales de los productos de arándano en

\* Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. nadia.musarella@hiba.org.ar

comparación con los de placebo o ningún tratamiento (RR 0,83; IC95% 0,31 a 2,27).

Sin embargo pudo constatar la existencia de una inexplicada heterogeneidad de moderada magnitud. El amplio intervalo de confianza que proveyeron las medidas de resumen sugiere falta de poder estadístico como para detectar diferencias. Muchos participantes de los ensayos dejaron de beber el jugo, lo que habla de su aceptabilidad en el largo plazo. No está claro durante cuánto tiempo ni cuál sería la dosis requerida. Uno de los inconvenientes de los estudios que utilizaban cápsulas es que pocos reportaron la cantidad de ingredientes "activos" que utilizaban.

Stapleton A, Dziura J, Hooton TM, Cox MB. Recurrent Urinary Tract Infection and Urinary Escherichia coli in Women Ingesting Cranberry Juice Daily: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clinic Proc.* February 2012; 87(2):143-150.

**Objetivos:** comparar el tiempo de ITU, tasas de bacteriuria asintomática y de Escherichia coli P-fimbrias durante un período de seis meses en mujeres que ingirieron placebo vs. jugo de arándano una vez al día.

**Métodos:** 176 mujeres premenopáusicas con antecedentes de ITU reciente fueron asignadas al azar a una de las tres ramas del ensayo clínico: 1) 120 mL de jugo de arándano al día, 2) 240 mL de jugo de arándano al día, 3) jugo placebo. El resultado primario fue el tiempo que la paciente estuvo sufriendo ITU (en términos del autorreporte de síntomas y de la documentación de piuria). La bacteriuria asintomática, la adherencia y los efectos adversos fueron evaluados en visitas mensuales.

**Resultados:** 120 mujeres fueron asignada a recibir jugo de arándano y 56, a placebo con una mediana de seguimiento de 168 días. La tasa acumulada de ITU fue de 0,29 en el grupo de jugo de arándano y de 0,37 en el grupo placebo ( $p=0,82$ ). El HR ajustado para ITU en el grupo de jugo de arándano vs. grupo placebo fue de 0,68 (IC95% 0,33 a 1,39). Efectos adversos menores fueron informados en el 24,2% de las pacientes asignadas a jugo de arándano y en el 12,5% del grupo placebo ( $p=0,07$ ).

**Conclusión:** el jugo de arándano no redujo significativamente el riesgo de ITU en comparación con placebo. La fortaleza de este estudio aleatorizado multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, fue haber incluido el uso de productos de arándano y placebos bien caracterizados y estandarizados, y haber documentado la clínica y la virulencia bacteriana. Los datos mostraron una tendencia estadísticamente no significativa del efecto protector del arándano pero su amplio intervalo de confianza sugiere falta de poder estadístico como para detectar diferencias.

Marielle A. J. Beerepoot, MD; Gerben ter Riet, MD, PhD; Sita Nys, PhD; Willem M. van der Wal, Msc. Cranberries vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections. A Randomized Double-blind Non inferiority Trial in Premenopausal Women. *Arch Intern Med.* 2011; 171(14):1270-1278.

**Objetivos:** comparar la eficacia del jugo de arándanos con la profilaxis antibiótica en la prevención de la recurrencia de las ITU.

#### Referencias

1. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80:331.
2. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999; 17:415.
3. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182:1177.
4. Stamm WE, Hooton TM, Roberts PL, et al. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329:1328.
5. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1413-19
6. Overview of herbal medicine and dietary supplements. Uptodate. Literature review current through: feb 2012.
7. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*; 131:1013.

**Métodos:** se desarrolló un ensayo doble ciego con 221 mujeres premenopáusicas con ITU recurrente aleatorizadas a profilaxis durante 12 meses con 480 mg de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) una vez al día o arándano, 500 mg dos veces por día. Los resultados primarios fueron el número medio de síntomas urinarios bajos durante los 12 meses posteriores, la proporción de pacientes con por lo menos una ITU sintomática, la mediana del tiempo a la primera infección y el desarrollo de resistencia a los antibióticos en las comunidades de Escherichia coli.

**Resultados:** la media de pacientes con al menos una ITU sintomática fue mayor en el grupo arándano en comparación con el grupo TMP-SMX (4,0 vs 1,8,  $p=0,02$ ) y la proporción de pacientes con al menos una ITU sintomática fue mayor en el grupo asignado a arándano que en el grupo TMP-SMX (78,2% vs 71,1%).

El tiempo medio para el primer síntoma de ITU fue de cuatro meses para el arándano y de ocho meses para la TMP-SMX. La resistencia de las cepas de E. coli a TMP-SMX después de un mes fue en el grupo de arándano de 23,7% en la materia fecal, y el 28,1% en la orina de las pacientes con bacteriuria asintomáticas, mientras que en el grupo que había sido asignado a recibir profilaxis con TMP-SMX, fue de 86,3% y de 90,5% respectivamente. De manera similar, se encontró el aumento de las tasas de resistencia a la TMP, amoxicilina y ciprofloxacina en el grupo TMP-SMX en igual período. Los arándanos y TMP-SMX fueron igual de bien tolerados.

**Conclusión:** en las mujeres premenopáusicas, el uso de 480 mg de TMP-SMX una vez al día es más efectivo que el de las cápsulas de arándano usadas en dos dosis diarias de 500 mg, para prevenir ITU recurrentes, a expensas de aparición de resistencia antibiótica. Las fortalezas de este estudio incluyen el largo período de intervención y la inclusión de un período de lavado después de la interrupción de la medicación del estudio. Por otra parte, las pruebas microbiológicas y los análisis rigurosos fueron realizados en la orina de mujeres asintomáticas y en mujeres con episodios sintomáticos. Finalmente, también se evaluó el efecto a largo plazo de la profilaxis antibiótica en la flora autóctona.

#### Comentario

No existe suficiente evidencia a la fecha que avale la ingesta de arándano rojo para la prevención de la recurrencia de ITU. Hasta que no haya más estudios sobre los productos que contengan suficiente cantidad de ingrediente activo, medido de forma estandarizada, los productos de arándano no deberían ser recomendados para la prevención de las ITU. Dado que la mayoría de los estudios indican que el beneficio sería pequeño en el mejor de los casos, los nuevos estudios pueden estar justificadas, pero sólo para las mujeres con ITU recurrentes. La piedra angular en la prevención de la recurrencia continúa siendo la profilaxis antimicrobiana a dosis baja pero a expensas de un aumento de la resistencia antimicrobiana.

Recibido el 10/07/12 y aceptado el 30/11/12.