

Uso del extracto de arándanos y probióticos en infecciones del tracto urinario

Francisco José Brenes Bermúdez
Víctor J. Medina Pedraza
María José Alonso Osorio

Con el auspicio de



Con el aval institucional de



Cystop®

Solución eficaz para abordar las ITU's

Cystop proporciona la pauta correcta ante las infecciones en el tracto urinario provocadas por la adherencia de la E.coli

**Cystop®
intensif**

ACCIÓN ANTIADHERENTE,
ANTIINFLAMATORIA
Y ESTIMULANTE DE
LAS DEFENSAS

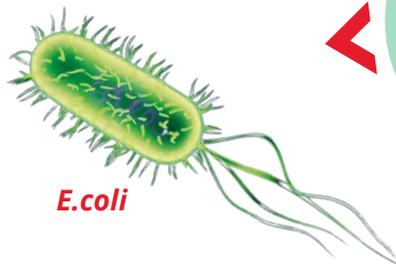


Cystop®
135 mg PACs

EVITA LA ADHESIÓN
Y COLONIZACIÓN
DE E.COLI A NIVEL DE
TRACTO URINARIO

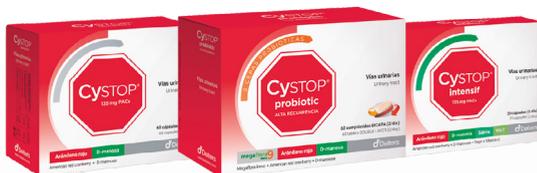
**Cystop®
probiotic**

CONTROLA EL
EQUILIBRIO DE LA FLORA
INTESTINAL EVITANDO
LA PROLIFERACIÓN DE LA
E.COLI



E.coli

EN CISTITIS RECURRENTES, DEITERS MARCA LA PAUTA



Guía práctica sobre el uso de extracto de arándanos y probióticos en infecciones del tracto urinario

**Francisco José Brenes Bermúdez¹, Víctor J. Medina Pedraza¹,
María José Alonso Osorio²**

¹Médico de Familia. Miembro del Grupo de Trabajo de Nefro-Urología de SEMERGEN.

²Farmacéutica. Diplomada en Fitoterapia y en Farmacia Galénica e Industrial

ÍNDICE

Infecciones del tracto urinario inferior: definición, epidemiología y clasificación	3	»
Diagnóstico y tratamiento de la cistitis	4	»
Tratamiento preventivo de las infecciones del tracto urinario inferior	10	»
Papel de los extractos de arándanos en las infecciones del tracto urinario inferior.....	12	»
Papel de los probióticos en las infecciones del tracto urinario inferior	19	»
Otros tratamientos	19	»

Edita:

MAYO

©2022 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 185-187

08021 Barcelona

López de Hoyos, 286

28043 Madrid

ISBN: 978-84-9905-307-3

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es



Infecciones del tracto urinario inferior: definición, epidemiología y clasificación

Las infecciones del tracto urinario (ITU) inferior son un motivo muy frecuente de consulta en atención primaria y en atención farmacéutica, y constituyen la segunda causa de infección comunitaria, solo superada por las infecciones respiratorias¹⁻⁵.

Por ello, tanto el diagnóstico como el tratamiento de este tipo de infecciones se realiza de manera casi automática, lo que supone que en ocasiones se deje de lado la profilaxis de las mismas o el tratamiento de las recurrencias/recidivas.

Definición

Se define ITU como la presencia de microorganismos, normalmente bacterias, que causan inflamación y daño tisular en cualquier punto del tracto urinario (desde la corteza renal a la uretra), así como en las estructuras adyacentes en el caso del hombre (próstata, epidídimo y testículos)¹.

Epidemiología y etiopatogenia

Si bien las ITU pueden afectar a cualquier sexo, edad o raza, tienen mayor incidencia en las mujeres, en las que suponen la principal causa de patología urológica. De todos los tipos de infecciones urinarias que pueden presentar las mujeres, la cistitis es la más frecuente, y se calcula que más de la mitad de las mujeres presentará un episodio de cistitis al menos una vez en su vida¹⁻⁵.

El principal microorganismo responsable de cistitis en la mujer son las enterobacterias, que pueden producir una colonización de la parte distal de la uretra desde el colon y ascender hasta la vejiga, o incluso la pelvis o el parénquima renal. En circunstancias normales, estas bacterias se eliminan por el flujo y las propiedades antibacterianas propias de la orina. Sin embargo, si no son eliminadas, pueden causar lesión e inflamación del epitelio urotelial, responsable de la aparición de la sintomatología^{1,2}.

La posibilidad de que se produzca o no esta infección depende, principalmente, del balance de dos mecanismos: la virulencia del microorganismo y la capacidad de defensa del huésped^{1,3,6,7}.

No todas las bacterias son capaces de producir ITU, tan solo las que poseen determinados factores de virulencia para adherirse al epitelio del tracto urinario^{1,2}.

De todos los microorganismos posibles, *Echerichia coli* es el más frecuente, responsable de hasta el 79,2 % de las infecciones, seguido de *Staphylococcus saprophyticus* (4,4 %), *Proteus mirabilis* (4,3 %), *Enterococcus faecalis* (3,2 %) y *Klebsiella pneumoniae* (2,3 %) ^{1,6,7}. Por ello, entre todos los microorganismos, se ha estudiado con más profusión el mecanismo y la capacidad de virulencia de *E. coli*. Entre sus características destacan su capacidad de estructurarse en biopelículas; la liberación de ciertas toxinas, como las hemolisinas o el factor citotóxico necrotizante; y la presencia de invasinas o islas de patogenicidad, que le otorgan gran resistencia a la fagocitosis¹⁻³.

Pese a todos estos factores, se puede decir que el más importante en la etiopatogenia de las ITU es su capacidad de adhesión al epitelio, para la cual es necesaria la presencia de unas estructuras proteínicas determinadas, denominadas adhesinas, que se encuentran en las fimbrias bacterianas. Dentro de estas fimbrias podemos encontrar dos tipos –tipo I y tipo P–, cuya diferencia principal viene determinada por la sensibilidad o la resistencia a la manosa¹⁻³.



- Por otro lado, entre los mecanismos de defensa del huésped encontramos los siguientes¹⁻⁵:
- La diuresis con vaciado completo, que actúa como método de lavado y arrastre de microorganismos.
 - Las cualidades de la orina, como el pH ácido, la osmolaridad o la urea, que dificultan la proliferación bacteriana.
 - La integridad anatómica y funcional de las vías urinarias.
 - Los mecanismos locales de defensa del urotelio, como los anticuerpos locales tipo IgA secretora o la mucoproteína de Tamm-Horsfall, que favorecen el arrastre bacteriano.
 - Y, en el caso de la mujer fértil, la presencia de microbiota vaginal, la cual, gracias a su capacidad de producir sustancias como el peróxido de hidrógeno, el ácido láctico o los surfactantes, inhibe el crecimiento de los patógenos o impide la adherencia bacteriana, entre otros procesos.

Además, en función de la edad de las mujeres, puede haber múltiples factores de riesgo para la aparición de cistitis, que se resumen en la tabla 1^{1,2,7}.

Clasificación

Las ITU pueden clasificarse de múltiples maneras, pero en el caso de las mujeres una buena aproximación a este respecto se recoge en la tabla 2^{1,2}.

Diagnóstico y tratamiento de la cistitis

La cistitis es la ITU más frecuente en las mujeres. Se trata de una inflamación superficial de la mucosa vesical, habitualmente de causa bacteriana⁸.

La cistitis aguda, sobre todo en etapas premenopáusicas, suele aparecer en mujeres sin anomalías estructurales y funcionales del tracto urinario y sin una patología de base que la justifique³.

Diagnóstico

Su diagnóstico, con una elevada fiabilidad, se basa en la evaluación de los síntomas urinarios (disuria, polaquiuria, urgencia, dolor suprapúbico, hematuria) en ausencia de fiebre y de secreción vaginal^{5,8}.

Se ha de realizar un diagnóstico diferencial con ITU de las vías altas¹ (tabla 3) y patologías con algunos aspectos clínicos parecidos, como ocurre con la uretritis y la vaginitis. Estas dos últimas patologías presentan habitualmente secreción uretral o flujo vaginal, que puede ser maloliente, y una sintomatología menos intensa que en la cistitis^{1,3,5,8}.

La uretritis suele ser secundaria a infecciones de transmisión sexual (ITS)⁸. Se debe sospechar en mujeres jóvenes y en ciertas situaciones, como un cambio reciente de pareja, promiscuidad sexual, ausencia de respuesta al tratamiento de la cistitis y pareja afectada de ITS^{8,9}. A diferencia de la cistitis, la uretritis tiene un inicio sintomático más gradual, no suele presentar hematuria, cursa con piuria y el urocultivo es negativo. Los síntomas son más moderados y puede haber una supuración o un sangrado vaginal por cervicitis y dolor abdominal bajo^{8,9}.

La vaginitis se caracteriza por la presencia de dispareunia, prurito y secreción vaginal, aunque no es infrecuente que curse de manera asintomática. Debe sospecharse ante un flujo vaginal maloliente. No se acompaña de piuria y el urocultivo es negativo^{8,9}.



Tabla 1. Factores de riesgo de ITU en las mujeres

Mujeres jóvenes y premenopáusicas	Mujeres posmenopáusicas y ancianas
Relaciones sexuales	Antecedentes personales de ITU antes de la menopausia
Uso de espermicidas	Incontinencia urinaria
Nueva pareja sexual	Vaginitis atrófica por déficit de estrógenos
Antecedentes familiares de ITU	Cistocele
Antecedentes personales de ITU en la infancia	Aumento del volumen de orina posvaciado
	Cateterismo urinario y deterioro del estado funcional (sobre todo en mujeres institucionalizadas)

ITU: infecciones del tracto urinario. Fuente: elaboración propia.

En la cistitis, la disuria es el síntoma clínico central para establecer su diagnóstico¹. Otros síntomas y signos, como la frecuencia, la urgencia, el dolor suprapúbico y la hematuria, están presentes de forma más variable (figura 1). La presencia de hematuria asociada a la cistitis no tiene ninguna relación con la gravedad de la misma³. En mujeres jóvenes, en ausencia de irritación vaginal concomitante o aumento del flujo vaginal, la disuria de inicio agudo es un síntoma altamente específico, con una precisión de más del 90 % para la ITU⁴. En mujeres ancianas, la presencia de disuria es más inespecífica, al presentarse en otras patologías del tracto urinario distintas a la ITU⁴.

En las mujeres que presentan síntomas típicos de cistitis no complicada, no siempre es necesario realizar un análisis de orina (mediante tira reactiva o cultivo), pues aporta un mínimo aumento en la precisión diagnóstica^{5,8}. En las situaciones en que clínicamente no está lo suficientemente claro, el análisis con tira de orina ayuda a realizar un diagnóstico más adecuado de cistitis no complicada^{5,8}. En la cistitis, la tira reactiva de orina muestra nitritos y/o leucocitos positivos, por lo que no es necesario solicitar un urocultivo para confirmar la infección^{3,5,8}. Si los nitritos y los leucocitos son positivos en la tira de orina, el valor predictivo positivo de que se deba a una ITU es superior al 90 %¹. En las mujeres con sintomatología recurrente de cistitis aguda con tira reactiva de orina negativa a nitritos y leucocitos se debe realizar un cultivo de orina^{1,5,10} (tabla 4).

Si la mujer presenta fiebre o dolor lumbar, hay que descartar la presencia de una pielonefritis; en este caso sí que estaría indicada la realización de un urocultivo^{1,3,5,8}. Siempre se procederá a una exploración de la zona lumbar en la mujer con clínica sugestiva de cistitis, aunque no presente fiebre (un 30 % de las pielonefritis clínicamente no se asocian a fiebre)¹.

En la anamnesis es importante evaluar diversos aspectos, sobre todo higiénicos, que puedan facilitar la aparición de ITU en la mujer^{3,8}, como los siguientes:

- ¿Qué ingesta de líquidos toma durante el día?
- ¿Cada cuánto va a orinar?
- ¿Se limpia tras la micción con un papel o toallita? ¿En qué dirección lo hace?



Tabla 2. Clasificación del tipo de cistitis en las mujeres

	Hallazgo microbiológico	Sintomatología
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)	Ausencia de síntomas
	Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/mL de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica estéril	
Cistitis no complicada	Aislamiento de $\geq 10^3$ UFC/mL de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro medio)	<ul style="list-style-type: none"> • Escozor miccional • Urgencia miccional • Polaquiuria • Dolor suprapúbico • Tenesmo • Ausencia de fiebre • Ausencia de dolor lumbar o en el flanco sugestivos de pielonefritis
	Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/mL de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante sondaje vesical estéril o punción suprapúbica	
Síndrome uretral agudo	Ausencia de bacteriuria significativa	Presencia de escozor, polaquiuria y urgencia miccional
Infección urinaria complicada	Aquella en la que coexisten una o varias de las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> • Catéter urinario • Cateterismo intermitente • Obstrucción urinaria • Vejiga neurógena • Reflujo vesicoureteral • Anomalia anatómica del tracto genitourinario 	<ul style="list-style-type: none"> • ITU postoperatoria • ITU tras manipulación urológica • Insuficiencia renal crónica • Inmunosupresión • Litiasis • Germen multirresistente
Cistitis recurrente	Tres episodios de cistitis aguda en los últimos 12 meses o 2 episodios en los últimos 6 meses	
Cistitis recidivante	Infección por la cepa de la misma bacteria antes de 2 semanas tras acabar el tratamiento antibiótico. Sugiere un fallo del tratamiento o una alteración urológica subyacente	

ITU: infecciones del tracto urinario. Adaptada de: Pigrau et al.³

- ¿La infección ha aparecido tras una relación sexual? ¿Orina tras las relaciones sexuales?
- ¿Siente dolor durante la relación sexual? ¿Nota sequedad vaginal?
- ¿En la infancia tuvo infecciones de orina?
- ¿Al orinar nota dolor en el flanco o en la zona lumbar?
- ¿Le cuesta comenzar a orinar?
- ¿Tras acabar de orinar tiene la sensación de que aún le queda orina por salir?
- ¿Ha tomado algún antibiótico en los últimos 3 meses? (la toma reciente de antibióticos se correlaciona con una mayor tasa de resistencia al mismo).



Tratamiento de la cistitis aguda

El tratamiento de la cistitis aguda aislada en la mujer es habitualmente empírico, dadas sus características generalmente leves y la ausencia de complicaciones³.

Las distintas guías recomiendan que la terapia empírica se base en los patrones locales de susceptibilidad de los principales uropatógenos involucrados^{3,5}.

Es importante que se conozcan las causas que generan la cistitis, así como las resistencias y la sensibilidad antibiótica de los gérmenes aislados más frecuentemente en la zona, el país o la institución donde trabajemos, en particular de *E. coli*, al ser el principal uropatógeno implicado^{1,3,5,8}.

Las guías recomiendan como tratamiento antibiótico de primera elección en las cistitis no complicadas en las mujeres fosfomicina trometamol en una única dosis de 3 g^{3,5}. Como segunda opción podría estar indicada la utilización de nitrofurantoína 100 mg/12 h durante 5 días^{3,5} (tabla 5). Estas recomendaciones se basan en la alta sensibilidad de *E. coli* a ambos fármacos, superior al 97 % para fosfomicina trometamol y del 94 % para nitrofurantoína¹¹.

Como alternativa se puede utilizar cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) en dosis de 800/160 mg/12 h durante 3 días. Su utilización como tratamiento empírico vendrá condicionada por el grado de resistencia de *E. coli*. Si es superior al 20 %, no está indicado el uso empírico del mismo³⁻⁵.

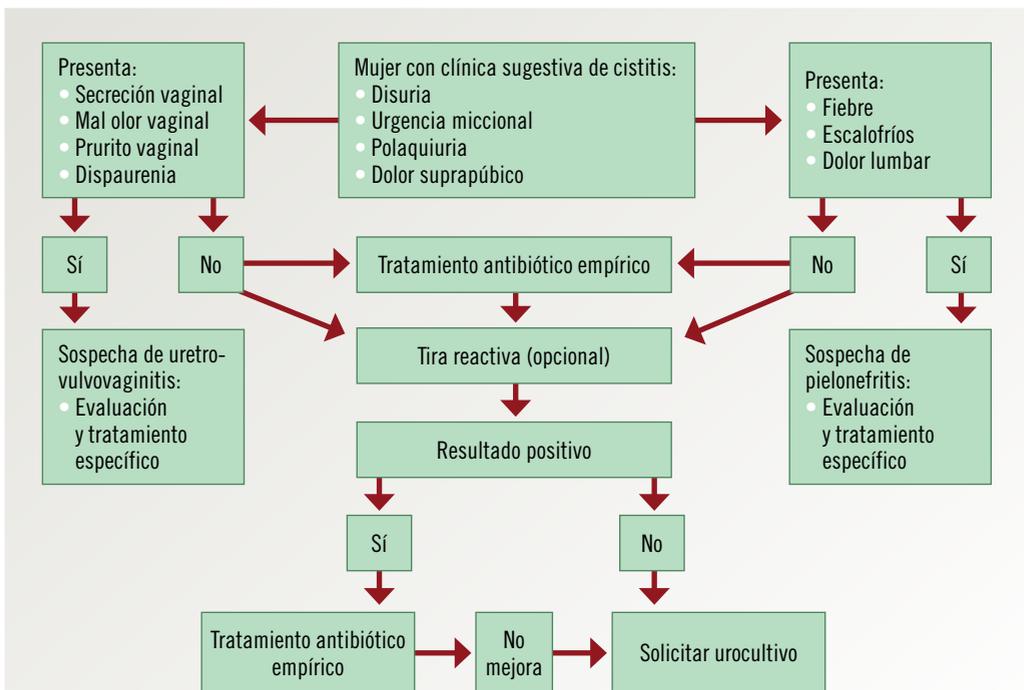


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la cistitis en la mujer (elaborado y adaptado por los autores de las citas 1 y 8)



Tabla 3. Síntomas asociados habitualmente a las ITU de vías bajas y vías altas

ITU baja	ITU alta
<ul style="list-style-type: none"> • Disuria (escozor miccional) • Polaquiuria • Urgencia miccional • Dolor suprapúbico • Hematuria (en ocasiones) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disuria (escozor miccional) • Polaquiuria • Urgencia miccional • Dolor lumbar • Fiebre, escalofríos, afectación del estado general

ITU: infecciones del tracto urinario. Tomada de: Brenes¹.

En 2016, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) restringió el uso de nitrofurantoína sola para el tratamiento de la cistitis aguda en las mujeres y con una duración máxima de 7 días, por la posibilidad de producir reacciones adversas graves, sobre todo pulmonares y hepáticas¹². Está contraindicada si el filtrado glomerular es <45 mL/min, por lo que en España no se debe utilizar nitrofurantoína como tratamiento de la profilaxis de las cistitis recurrentes¹.

Fosfomicina trometamol presenta una mayor comodidad posológica y menos efectos secundarios, lo que facilita el cumplimiento terapéutico^{1,3}.

En mujeres posmenopáusicas y en mujeres diabéticas, la pauta de dosis única parece ser menos eficaz que las de 3-7 días de tratamiento. Con la administración de una segunda dosis de fosfomicina trometamol de 3 g, a las 72 horas se mantienen niveles activos de antibiótico durante 5-7 días, con una eficacia similar a las obtenidas con quinolonas³.

Antes de la utilización de un tratamiento antibiótico empírico se ha de contemplar el daño colateral que pueda generar, como la colonización o infección con organismos resistentes a múltiples fármacos^{4,13}.

Las aminopenicilinas no son un tratamiento antibiótico adecuado para la terapia empírica debido a la alta resistencia de *E. coli*^{5,11}.

Las aminopenicilinas en combinación con un inhibidor de la betalactamasa, como amoxicilina/ácido clavulánico, no se recomiendan para la terapia empírica debido al daño colateral ecológico (vaginitis candidiásica)³, pero pueden usarse en casos seleccionados⁵.

En España se han incrementado las ITU por *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), resistentes a cefalosporinas de segunda y tercera generaciones y también a quinolonas^{3,8}. De hecho, el 6,7 % de las ITU comunitarias están producidas por cepas de *E. coli* productoras de BLEE^{3,13}.

Se ha de evitar la utilización de cefalosporinas, sobre todo de tercera generación (cefixima), y quinolonas como tratamiento de las cistitis no complicadas en la mujer³.

Tabla 4. Situaciones en que deben realizarse cultivos de orina

Sospecha de pielonefritis aguda

Síntomas que no se resuelven o recurren dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento

Mujeres que presentan síntomas atípicos y una tira reactiva negativa

Mujeres embarazadas

Adaptada de: Bonkat et al.⁵.



Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento empírico con antibióticos para las cistitis no complicadas en las mujeres

Primera elección	Fosfomicina trometamol en una única dosis de 3 g
Segunda elección	Nitrofurantoína 10 mg/12 h durante 5 días
Tercera elección	Sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol), 800/160 mg/12 h durante 3 días (si la resistencia a <i>E. coli</i> es <20 %)

Adaptada y modificada de: Pigrau³ y Brenes Bermúdez⁸.

La Agencia Española del Medicamento desaconsejó en octubre de 2018 la utilización de quinolonas en el tratamiento de las ITU leves y autolimitadas debido a la aparición de reacciones adversas del sistema nervioso y musculoesqueléticas¹⁴. Aumentan el riesgo de aneurisma y disección aórtica, especialmente en las personas de edad avanzada⁴.

En marzo de 2019, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estableció una serie de condiciones regulatorias estrictas con respecto al uso de quinolonas, que son legalmente vinculantes en toda Europa, para promover el uso correcto de esta clase de antibióticos¹⁵.

Se ha observado que con el uso de quinolonas aumenta el riesgo de regurgitación e insuficiencia valvular cardíaca¹⁶.

Solo debe utilizarse una quinolona como tratamiento de una cistitis no complicada cuando se considera inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento de estas infecciones^{3,5}.

Las quinolonas y las cefalosporinas son antimicrobianos que deberían reservarse como tratamiento empírico oral de la pielonefritis no complicada⁵ en función de las resistencias observadas en la zona. Otra opción en este caso, aunque menos eficaz, es la utilización de cotrimoxazol⁵. En la pielonefritis no se ha demostrado una mejora con fosfomicina ni con nitrofurantoína⁵.

En mujeres con cistitis aguda, existe un mínimo riesgo de daño tisular y progresión a pielonefritis⁴. Una opción subestimada y recomendada por algunos autores es la vigilancia expectante como opción terapéutica en el tratamiento de la cistitis aislada no complicada⁴.

También se aconseja solicitar un cultivo de orina y tratar con analgésicos o antiinflamatorios, hasta que se conozca el resultado del cultivo⁴.

En algunas cistitis con sintomatología leve o moderada, antes de utilizar empíricamente un antibiótico podría estar indicado el uso de antiinflamatorios, como ibuprofeno⁵. En estos casos, la cistitis tiene tendencia a la curación⁵.

Tras el tratamiento empírico de las cistitis no complicadas en la mujer no están indicados los análisis de orina sistemáticos o los cultivos de orina en pacientes asintomáticas⁵.

En la última década, las pautas de tratamiento de la cistitis en las mujeres han ido disminuyendo su duración, pasando de regímenes de 7 días de cobertura antibiótica a 3 días y 1 día³. Lo que se pretende es mejorar el cumplimiento, reducir costes y disminuir la frecuencia de las reacciones adversas. Aunque estas pautas suelen ser válidas en las ITU producidas por *E. coli*, se ha observado que la cistitis causada por *S. saprophyticus* u otros gérmenes puede responder mejor a duraciones más prolongadas del tratamiento³.



Cistitis recurrente

Un tercio de las mujeres con cistitis presentan recurrencias: al menos 3 episodios de ITU en los últimos 12 meses, o 2 en los últimos 6 meses^{1,4,5}.

Las ITU recurrentes (ITUr) son recurrencias de ITU no complicadas y/o complicadas. Las ITUr incluyen tanto una infección del tracto inferior (cistitis) como una infección del tracto superior (pielonefritis); la pielonefritis de repetición sugiere una etiología complicada⁵.

Podemos clasificar las ITUr en¹:

- Recidivas. La ITU está causada por el mismo germen en menos de 2 semanas después de finalizar el tratamiento antibiótico. Representan el 20 % de las ITUr.
- Reinfecciones. Si la ITU ocurre a partir de las 2 semanas, suele estar causada por un germen distinto al que generó el episodio inicial o el mismo germen que se encuentra acantonado dentro de un *pool* o biofilm (matriz rica en polisacáridos rodeada de una envoltura de uroplactina que constituye un reservorio para las bacterias). Representan el 80 % de las ITUr.

A diferencia de la cistitis aislada no complicada, el diagnóstico de ITUr debe confirmarse mediante un cultivo de orina^{1,4,5}. No se recomienda realizar un estudio sistemático que incluya cistoscopia, imágenes, etc.^{1,4,5}, aunque sí debe llevarse a cabo si se sospecha la presencia de un cálculo renal o una patología obstructiva urinaria, una cistitis intersticial, un cáncer urotelial, etc.^{1,4,5}.

Hay que descartar la presencia de otras patologías que presenten una sintomatología parecida^{1,8,10}.

Tratamiento preventivo de las infecciones del tracto urinario inferior

La prevención de las ITUr en la mujer consiste principalmente en identificar cualquier factor de riesgo para que pueda ser tratado¹. Para ello, se dispone de diversas medidas profilácticas^{1,3,5,8,10,17}:

- Medidas de higiene personal y conductual.
- Profilaxis antibiótica.
- Profilaxis no antibiótica.

Antes de iniciar un régimen profiláctico hay que confirmar la erradicación de la última cistitis mediante la realización de un urocultivo 1-2 semanas después del tratamiento antibiótico^{1,3,5,8,10,17}.

Medidas de higiene personal y conductual

Aunque es la primera medida recomendable que se debe pautar en todas las mujeres con cistitis⁵ (tabla 6), no se ha demostrado que la micción poscoital, así como el aumento de la frecuencia de las micciones y de la ingesta de líquidos se asocie a una disminución del riesgo de padecer cistitis recurrentes^{1,3,5}.

Profilaxis antibiótica

Los antimicrobianos se pueden administrar de varias maneras:

Profilaxis antibiótica continua

En dosis bajas durante periodos de 3-6 meses o incluso 12 meses^{1,3}. Se recomienda administrar la profilaxis antibiótica por la noche³. La profilaxis antibiótica continua reduce las tasas de ITUr en un 80 %³. En un 20-30 % de las pacientes reaparece la cistitis tras el cese de la profilaxis



antibiótica³, por lo que se deberían considerar otras opciones preventivas. La opción más recomendable para evitar el daño ecológico es la utilización de fosfomicina trometamol 3 g cada 10 días durante 6 meses. Si las recurrencias continúan, se puede pautar cotrimoxazol 80/400 mg al día durante 6 meses.

Profilaxis antibiótica poscoital

En las mujeres en quienes el episodio de ITU aparece tras mantener relaciones sexuales en las 24-48 horas previas³. Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la profilaxis antibiótica poscoital reduce las ITUr en mujeres jóvenes sexualmente activas en un porcentaje similar a la profilaxis continua³. Si la actividad sexual es intensa, 3 g de fosfomicina trometamol cada 7-10 días es una opción muy cómoda³.

Autotratamiento

En las pacientes que mantienen un buen cumplimiento con un número de cistitis <3 en el último año, se puede aconsejar el autotratamiento de los episodios de cistitis con un régimen de corta duración^{1,3,16}. En estas circunstancias la elección de los antimicrobianos es la misma que para la infección urinaria aguda no complicada^{1,8}: debe aplicarse solo en mujeres con ITUr documentadas previamente, en pacientes motivadas y con posibilidad de consultar con un médico si la ITU no mejora en 48 horas³.

Las resistencias a una gran proporción de los antibióticos utilizados habitualmente en el tratamiento de las ITU están aumentando¹. Los antibióticos usados no hace muchos años en la profilaxis de las cistitis recurrentes, como algunas quinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino)^{1,2}, no están aconsejados por las autoridades sanitarias^{12,14}. Hay que evitar en lo posible la utilización de cefalosporinas y aminopenicilinas⁵.

Actualmente los regímenes más recomendados^{1,3} incluyen fosfomicina trometamol 3 g cada 7-10 días, trimetoprima 100 mg 1 vez al día o cotrimoxazol 200-400 mg 1 vez al día^{1,3}.

En ITUr generadas por gérmenes multirresistentes o distintos a *E. coli* se ha observado que la profilaxis antibiótica no es tan eficaz¹⁸. Por todo ello, adquiere mucha importancia la utilización de otras alternativas a los antibióticos en la prevención de las ITUr¹⁸.

Profilaxis no antibiótica

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos sobre la microbiota intestinal normal ha estimulado el interés en la profilaxis no antibiótica de las ITUr⁵.

En la última década se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la patogenia y las estrategias de prevención de las ITUr⁵. A las estrategias clásicas para su prevención (profilaxis antibiótica continua, poscoital y autotratamiento) se han añadido otras alternativas terapéuticas.

Tabla 6. Consejos para prevenir las infecciones del tracto urinario en las mujeres

Realice una ingesta mínima diaria de líquidos (agua, zumo, infusiones) de 1,5-2 L

Orine cada 3-4 h durante el día. No posponga la micción tras el deseo miccional

Evite el estreñimiento tomando fibra regularmente

Evite la higiene genital excesiva. No use geles íntimos ni de bidé

Cuando se lave el área genital o se seque tras orinar, lávese y séquese de delante hacia atrás

Orine después de tener relaciones sexuales

Adaptada de: Bonkat et al.⁵.



Papel de los extractos de arándanos en las infecciones del tracto urinario inferior

Se conocen con el nombre común de arándanos diversos arbustos del género *Vaccinium*, pertenecientes todos ellos a la familia *Ericaceae*. Este género comprende alrededor de 170 especies aceptada¹⁹. En España, en estado silvestre, se pueden encontrar 3 especies que crecen en zonas montañosas: *V. myrtillus*, llamado comúnmente arándano o mirtilo, cuyo fruto es azul; *V. uliginosum*, o arándano negro (llamado así por el azul muy oscuro, casi negro, de sus frutos) y, en menor proporción, *V. vitis-idaea*, o arándano rojo. Las 3 especies fructifican con bayas comestibles, nutricionalmente muy saludables. Los frutos del mirtilo han sido objeto de una monografía de la EMA, que aprueba su uso tradicional y el de sus extractos para el alivio de los síntomas ocasionados por la insuficiencia venosa debido a su riqueza en antocianosidos.

Mención aparte merece otra especie de arándano, *V. macrocarpon Aiton*, comúnmente conocido como arándano americano, cuyos frutos frescos, el jugo de los mismos y sus extractos se han venido utilizando de forma tradicional en el tratamiento y la prevención de las recurrencias de infecciones urinarias. Por tanto, nos centraremos en esta última especie vegetal para revisar su papel en la ITU.

Arándano rojo americano (*V. macrocarpon Aiton*). Descripción botánica

Se trata de un arbusto rizomatoso, nativo de los humedales del nordeste de Estados Unidos y el sudeste de Canadá. Crece con ramas finas, fibrosas y rastreras, generalmente de 4-15 cm de altura aunque pueden llegar a los 20 cm, que se extienden sobre el suelo como un tapete en forma de cojín de hasta 1 m de diámetro. El tallo es delgado, glabro a piloso, con raíces en los nudos. Las hojas, perennes, son ovales o elípticas, verdes en verano y cobrizas en invierno, y miden 1-2 cm de largo. Florece en primavera y hasta el final del verano, con flores en forma de campana, y tienen una corola de 4 lóbulos teñida de rosa. Se cuelgan de las axilas de las hojas por separado o en grupos de 2 a 10. Los frutos son bayas redondas, de 9-14 mm de diámetro de color rojo oscuro y sabor ácido²⁰⁻²² (figura 2).

Parte utilizada (droga o sustancia vegetal)

La sustancia vegetal del arándano rojo americano, conocido también como *cranberry*, se compone según la monografía de la European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) de los frutos maduros, frescos o secos de *V. macrocarpon Aiton*²³.

Según la Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia [USP]), las preparaciones líquidas de arándano americano consisten en el jugo puro, sin sustancias añadidas, del fruto maduro de *V. macrocarpon Aiton* o de *V. oxycoccus* L.²⁴.

Constituyentes

Se deben distinguir los constituyentes del fruto de los del jugo (preparaciones líquidas).

Principales constituyentes del fruto

Los compuestos de interés en el arándano rojo son, principalmente, las antocianinas y los oligómeros de epicatequina y epigallocatequina. Cabe distinguir 2 tipos de proantocianidinas (PAC): las de tipo A (con al menos un conjunto de 2 enlaces entre las unidades mo-



noméricas) y las de tipo B (con todos los enlaces interflavánicos simples). La figura 3 muestra la estructura de la proantocianidina A2 y la figura 4 la estructura química de la PAC dimérica 4→8 tipo B.

La monografía de la ESCOP²³ cita como componentes más característicos los siguientes: ácidos quínico, málico y cítrico (2,6-3,6 %); ácido benzoico (>0,5 %); ácidos hidroxibenzoico e hidroxicinámico (principalmente en formas ligadas); PAC; antocianinas, especialmente peonidin-3-arabinósido y 3-galactósido; glucósidos de flavonol, principalmente quercetina y mircetina; iridoides (monotropeína y 6-7-dihidromonotropeína); ácido ursólico y sus derivados; fructosa y otros azúcares.

Se ha demostrado que el contenido total de antocianinas varía sensiblemente según la región de cultivo²⁵.

Principales constituyentes de las preparaciones líquidas (USP)

Los requerimientos de la USP incluyen: contenido mínimo de un 2,4 % de dextrosa, 0,7 % de fructosa, 0,9 % de ácido quínico, 0,9 % de ácido cítrico y 0,7 % de ácido málico, con una relación de ácido quínico a ácido málico no inferior a 1, y no más del 0,05 % de sorbitol y sacarosa²⁴. Su pH debe ser de $2,5 \pm 0,1$. Según la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, el nivel Brix (medida del contenido de azúcar de una solución) del jugo de arándano americano deber ser, como mínimo, del 7,5 %²⁶.

Contenido en PAC. Métodos de determinación de PAC de arándano rojo americano²⁷⁻²⁹

La determinación del contenido en PAC de los preparados del fruto de arándano rojo americano (*V. macrocarpon* Aiton) se puede realizar por diversos métodos espectrofotométricos y cromatográficos. A continuación, se relacionan los métodos básicos más utilizados:

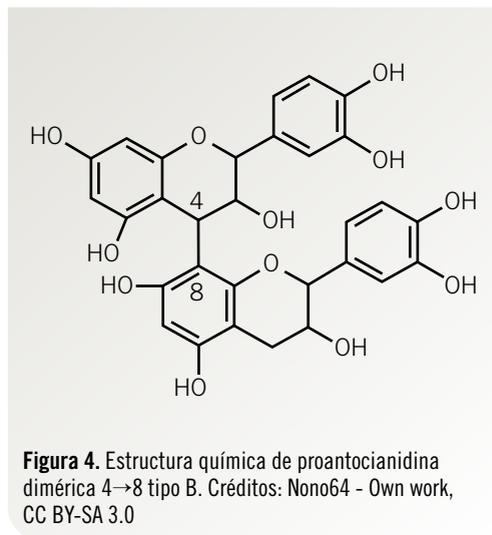
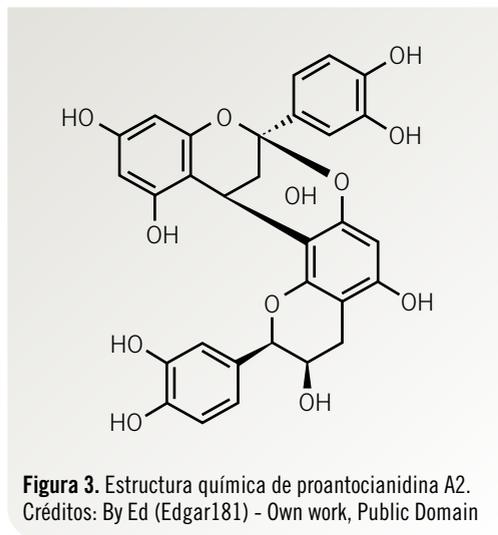
- Métodos espectrofotométricos. Se basan en realizar con una muestra una reacción química que produzca derivados coloreados de las PAC cuya absorbancia pueda medirse en un espectrofotómetro. Los más utilizados son:
 - Método con butanol ácido.
 - Método de la vainillina.
 - Método del dimetilaminocinamaldehído.



Figura 2. Frutas de *Vaccinium macrocarpon*.
Créditos: Sten, CC BY-SA 3.0



PAPEL DE LOS EXTRACTOS DE ARÁNDANOS EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO INFERIOR



- Métodos cromatográficos. Se ha utilizado cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), de fluorescencia y de HPLC combinada con espectrofotometría de masas (HPLC-MS). Estos métodos resultan caros y requieren patrones estándar de las diversas PAC puras, y no todos se encuentran comercializados.

Todos estos métodos tienen ventajas e inconvenientes. Los resultados obtenidos por los distintos métodos no son equivalentes, lo que conlleva que una misma muestra pueda dar valores distintos de PAC según el método empleado, por lo que los valores de contenido en PAC de los preparados de arándano americano solo son comparables si se ha utilizado el mismo método analítico. Por ello, cualquier contenido en PAC debe acompañarse de una referencia al método analítico empleado.

Actividad y propiedades

Aunque, desafortunadamente, no hay registro del uso medicinal del arándano rojo americano entre las antiguas tribus, se sabe que ha sido ampliamente consumido por las poblaciones indígenas de las regiones de su hábitat, considerado un valioso alimento con propiedades reconstituyentes y protectoras de las enfermedades del invierno.

Durante el siglo XVII, se documentaron diversos y variopintos usos medicinales, que incluían el alivio de trastornos sanguíneos, dolencias estomacales, problemas hepáticos, fiebre, vómitos, pérdida del apetito o escorbuto, entre otros^{22,25}.

A principios del siglo XIX, los arándanos se mencionaban como laxantes suaves, refrigerantes, antisépticos, diuréticos, antipiréticos, astringentes suaves y antiescorbúticos, y se reporta el uso de frutos de arándano crudos en forma de cataplasma como tratamiento para tumores cancerosos y erisipelas.

A pesar de su uso medicinal por parte de nativos americanos, inmigrantes europeos y médicos eclécticos, el arándano no encontró su camino en la medicina convencional práctica ya



que no se incluyó en las primeras ediciones de la USP, el Formulario Nacional o el Dispensario de Estados Unidos.

Uso en infecciones del tracto urinario

Desde principios a mediados del siglo XX, se publicaron muchos artículos referidos al uso tradicional del jugo de arándano para prevenir y tratar las ITU, iniciándose así las investigaciones en este campo.

Inicialmente, esta propiedad se atribuyó a una acción acidificante de la orina por los ácidos orgánicos que contiene, que inhibiría el crecimiento bacteriano. Se atribuyó a la acción del ácido quínico, que, al transformarse en ácido benzoico, se conjuga con glicina formándose ácido hipúrico, el cual disminuye el valor del pH de la orina, lo que facilita la eliminación de las bacterias (ello justificaría la recomendación tradicional de tomar vitamina C para potenciar los tratamientos)^{28,30}.

A partir de la década de 1980 se investigaron otros mecanismos de acción, y se demostró que el efecto se debía principalmente a la inhibición de la adherencia bacteriana (especialmente de *E. coli*) a las células uroteliales de las paredes del tracto urinario^{31,32}.

Las bacterias utilizan unas estructuras proteicas denominadas fimbrias y pili, que producen sustancias denominadas adhesinas, mediante las cuales se adhieren a otras superficies celulares. En *E. coli* se han descrito hasta 7 fimbrias distintas, entre las que destacan por su papel las del tipo I en la colonización y las del tipo P en la patogenia de los cuadros de cistitis. Su función es fijarse a los receptores de las células uroepiteliales de las paredes de la vejiga urinaria, factor que resulta esencial para desencadenar la infección. Las fimbrias de *E. coli* uropatógena se han clasificado también en 2 grandes grupos, en función de si la adherencia a los receptores del urotelio es inhibida o no por la manosa: sensibles a manosa (MS) y resistentes a manosa (MR)³³.

Las PAC del arándano americano, especialmente las que tienen uniones de tipo A, se unen a estas estructuras (fimbrias y pili) e impiden la producción de adhesinas por microorganismos fimbriados del tipo de las bacterias *E. coli* patógenas con fimbrias tipo P, impidiendo su adhesión y, por tanto, su penetración en el tejido de la pared de las vías urinarias.

Las PAC se han relacionado como el componente bioactivo responsable de la capacidad antiadhesiva que conlleva la eliminación de *E. coli*, lo cual no quiere decir que sean el único componente bioactivo.

Actualmente, nuevos estudios han investigado otros mecanismos de acción del arándano americano, que indican que los oligómeros de PAC de tipo A no son los únicos responsables de la actividad antiadherente del jugo y los extractos de arándano americano. Un estudio (*ex vivo* e *in vitro*, realizado en humanos)³⁴ ha mostrado que los extractos libres de PAC ejercieron efectos antiadhesivos significativos que se deben a una interacción con las fimbrias tipo I MS de *E. coli* uropatógena (UPEC), aunque no con fimbrias tipo P. Los autores del estudio concluyen que otros componentes del jugo y extractos del arándano americano intervienen también en esa acción.

Este conocimiento ha llevado a la realización de otros estudios con metodologías de cultivo celular, que han demostrado la actividad antiadhesiva de diferentes compuestos/extractos fenólicos de arándano contra cepas UPEC. Entre los hallazgos de estos estudios cabe destacar que las PAC oligoméricas que se absorben (de forma limitada) a través de la barrera intestinal llegan al colon, donde son catabolizadas por la microbiota intestinal, dando lugar a una batería de metabolitos fenólicos que pueden ser absorbidos y secretados por la orina, y que han mostrado una actividad inhibidora contra UPEC³⁵⁻³⁷. Los estudios concluyen que el efec-



to antiadhesivo del extracto de arándano no se puede atribuir a un solo compuesto ni a una sola fracción, ni únicamente al efecto directo de las PAC de tipo A, porque sus niveles en orina estaban en el rango de baja concentración³⁸, y que la actividad antiadhesiva se debía a la acción conjunta de las PAC y sus metabolitos. Entre ellos, las flavonas y los flavonoles del anillo B contribuyen a la actividad antiadhesiva contra UPEC mediante la inhibición de la interacción mediada por la adhesina fimH con la célula del huésped del epitelio de la vejiga³⁴.

La adhesina fimH está presente con una frecuencia superior al 80 % en las cepas de *E. coli* causantes de ITU. Esta adhesina es la encargada de generar la adherencia de la bacteria al tejido urinario, favoreciendo así la colonización y la posterior invasión al urotelio³⁹. Los resultados de los distintos trabajos revisados muestran que los compuestos fenólicos derivados del arándano americano que se detectan en orina después de su consumo (ácido hipúrico, ácido alfa-hidroxipúrico, ácido 3,4-dihidroxifenilacético y ácido 3-O-dehidroacético-sulfato) son capaces de inhibir la adherencia de bacterias uropatógenas.

Por todo ello, se postula que los beneficios de los productos de arándano americano se miden por su capacidad antiadhesiva, mediada por los efectos aditivos del conjunto de PAC y sus metabolitos fenólicos presentes en la orina *in vivo*.

Estudios clínicos en humanos

Se han publicado múltiples estudios con jugo y preparados a base de diversos extractos de arándano americano como único componente o en combinaciones con manosa u otros ingredientes naturales de acción sinérgica o complementaria. Una de las dificultades en la interpretación de los resultados estriba en la heterogeneidad de la composición química de los jugos y los diferentes extractos utilizados. Además, muchos de los estudios adolecen de falta de control frente a placebo (grupos de control sin tratamiento), pocos pacientes incluidos, falta de información de extractos utilizados (solo contenido en PAC) o utilización de cócteles con diversos ingredientes. Todo ello dificulta la realización de revisiones y metaanálisis, y la obtención a partir de los publicados –que incluyen estudios muy heterogéneos– de conclusiones a veces total o parcialmente contradictorias.

No obstante, en 2017, Luís et al.⁴⁰ publicaron una revisión sistemática, con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos clínicos, sobre la efectividad del uso del arándano en la reducción de la frecuencia de las ITU. Se incluyeron 25 estudios muy heterogéneos en la composición del producto, las posologías y la muestra. A pesar de ello, se constató que los productos de arándanos rojos redujeron significativamente la incidencia de ITU según lo indicado por el cociente de riesgo ponderado (0,6750; intervalo de confianza del 95 %: 0,5516-0,7965; $p < 0,0001$). Los resultados del análisis de subgrupos demostraron que los pacientes con cierto riesgo de ITU eran más susceptibles a los efectos de la ingestión de arándanos. Los autores concluyen que existe una fuerte evidencia de que los arándanos pueden disminuir el número de infecciones urinarias, especialmente en pacientes con infecciones urinarias recurrentes, que a su vez reducirían la administración de antibióticos, lo que podría ser beneficioso ya que su uso podría conducir a la aparición de microorganismos resistentes a estos fármacos.

Indicaciones del arándano rojo americano (*V. macrocarpon* Aiton)

La monografía de la ESCOP²³ aprueba su uso en la prevención de las ITU.

La monografía de la EMA⁴¹ aprueba su uso como medicamento tradicional a base de plantas utilizado para el alivio de los síntomas de las infecciones leves recurrentes del tracto urinario in-



ferior, como la sensación de ardor al orinar y/o la micción frecuente, y para la prevención de ITUr no complicadas en mujeres, después de que un médico haya descartado enfermedades graves.

También se han realizado ensayos en niños y adolescentes, en rangos de edad de 5-18 años; la duración de los estudios ha oscilado entre 3 y 12 meses. Los resultados han mostrado un número significativamente menor de ITU durante el tiempo de suplementación con arándano americano^{42,43} y un número significativamente menor de días en los tratamientos con antimicrobianos⁴⁴.

Dosificación

La monografía de la ESCOP²³ aclara que, como las preparaciones líquidas y sólidas de arándano que se han utilizado en estudios clínicos son principalmente productos comerciales, diversamente descritos y no siempre bien especificados, la heterogeneidad de los productos y las dosis utilizadas dificultan la definición de una dosis y una composición mínimas u óptimas para las preparaciones efectivas de arándano americano.

A pesar de ello, existen distintas propuestas de dosificación relacionadas con ciertas preparaciones, que se especifican en la tabla 7. En los productos que disponen de estudios propios deberán tenerse en cuenta las dosis propuestas por los responsables de los mismos.

Seguridad

La ESCOP recoge las recomendaciones de la Agencia de Medicamentos del Reino Unido, por lo que aconseja realizar una supervisión médica y una monitorización del índice internacional normalizado de pacientes tratados con warfarina que tomen grandes cantidades de jugo de arándano americano de forma concomitante.

Debido al contenido en oxalato cálcico del fruto del arándano americano, la EMA recomienda llevar a cabo un control médico de los pacientes con antecedentes de nefrolitiasis por este compuesto químico. También recomienda evitar el uso concomitante con tacrolimus y warfarina.

No hay datos acerca de sus efectos en el embarazo y la lactancia, por lo que su uso no se ha establecido.

En cuanto a los efectos secundarios, en los estudios los pacientes han mostrado, en general, una buena tolerancia. En raros casos se ha descrito la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento o dispepsia, así como la aparición de erupciones cutáneas en personas con sensibilidad al fruto.

Papel de la manosa en productos de combinación con extractos de arándano americano

Como se ha indicado anteriormente, entre las fimbrias descritas para *E. coli* destaca el papel de las de tipo I en la colonización del urotelio. La D-manosa es capaz de unirse a la punta de pili tipo I y satura la adhesina fimH, evitando así la adhesión bacteriana al urotelio. Una nueva investigación sugiere que la D-manosa también puede actuar como un inmunomodulador⁴⁶.

En un estudio en el que se incluyó a un centenar de pacientes en cada grupo, y se comparaba la toma diaria de 2 g de D-manosa con placebo y con la toma de 50 mg diarios de nitrofurantoína en la prevención de la ITU, D-manosa fue significativamente superior a placebo y tan efectiva como nitrofurantoína. La recurrencia apareció en el 15 % en el grupo de D-manosa, en el 20 % en el grupo de nitrofurantoína y en el 60 % en el grupo placebo⁴⁷.



PAPEL DE LOS EXTRACTOS DE ARÁNDANOS EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO INFERIOR

Tabla 7. Dosificaciones propuestas para preparados de arándano americano

Organismo	Tipo de producto	Dosis propuesta
ESCOP	Adultos	
	Preparado líquido de arándano americano con un contenido de un 25-100 % de jugo	240-750 g/día, repartidos en 2-3 dosis
	Extracto seco de jugo	200-500 mg 2 veces al día
	Otras preparaciones	Dosis equivalentes a las anteriores
	Niños y adolescentes (2-18 años)	
	Jugo	2-15 mL/kg
	Otras preparaciones	Dosis equivalentes
	No indica restricción en cuanto a la duración del tratamiento, aunque si los síntomas persisten o empeoran se debe consultar a un médico	
EMA	Mujeres adultas y ancianas	
	Jugo exprimido de la fruta fresca (DER 1:0.60.9)	Tratamiento de síntomas leves de la infección: 50-80 mL 2-4 veces al día
		Prevención de recurrencias: 15-80 mL 2 veces al día
	No se recomienda el uso en niños, adolescentes menores de 18 años, embarazadas y hombres adultos si no es bajo supervisión médica	
OMS	Adultos	
	Jugo de arándano	En prevención: 30 a 300 mL de un producto que contenga un 30 % de jugo puro
		En tratamiento: 360-960 mL de jugo o equivalente
	Cápsulas con extracto concentrado	En tratamiento: 1-6 cápsulas al día, equivalente a 90 mL de jugo de arándano o 400-450 mg de arándanos sólidos
AFSSA ⁴⁵	Consumo diario equivalente a 36 mg de PAC (calculadas a partir de la determinación por el método con DMACA)	

AFSSA: Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria; DMACA: 4-dimetilaminocinamaldehído; EMA: Agencia Europea del Medicamento; ESCOP: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAC: proantocianidinas.



Una revisión sistemática y metaanálisis sobre el papel de la manosa en las infecciones recurrentes del tracto urinario encontró que esta parece proteger contra la infección urinaria recurrente (frente a placebo) de forma significativa.

En general, la D-manosa parece bien tolerada, con mínimos efectos adversos, pues solo un pequeño porcentaje de pacientes experimenta diarrea. Entre las limitaciones del metaanálisis cabe citar el pequeño número de estudios, la variedad de diseño y calidad de los estudios, y el reducido tamaño general de la muestra.

Papel de los probióticos en las infecciones del tracto urinario inferior

Se ha investigado también el papel que los probióticos podrían desempeñar en las ITU. Varios ensayos *in vitro* han informado de los efectos inhibidores de diferentes cepas de *Lactobacillus salivarius*, *L. plantarum* y *L. acidophilus* sobre la adherencia de varias cepas de UPEC, *Staphylococcus epidermidis* y *E. faecalis* a células vesicales, pero no se ha esclarecido por el momento el mecanismo de acción completo, aunque plausiblemente pueda deberse a la producción de biosurfactantes, bacteriocinas, ácido láctico y peróxido de hidrógeno por *Lactobacillus* spp., que parecen inhibir el crecimiento de UPEC y afectan adversamente su estructura fimbrial y su adherencia, regulando también al alza las proteínas de membrana inmunogénicas^{48,49}.

Por otra parte, el proceso de biotransformación fenólica llevado a cabo por la microbiota o bacterias probióticas en metabolitos fenólicos de arándano rojo de bajo peso molecular puede mejorar sus actividades farmacológicas, al generar metabolitos biológicamente activos adicionales⁵⁰.

La efectividad del consumo de cepas específicas de *Lactobacillus* para prevenir o tratar las ITU también se ha evaluado en humanos⁵⁰⁻⁵². Aunque por distintos factores que atañen al diseño de los estudios, y dada la falta de homogeneidad de los mismos, es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados para constatar su eficacia, determinar especies de probióticos y formas de dosificación, no se puede descartar un efecto beneficioso de los probióticos frente a las ITU.

Además, se ha propuesto que la combinación de arándano rojo con algunas cepas probióticas es eficaz para el tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes. Un estudio piloto ha mostrado que la ingesta combinada de *L. rhamnosus* SGL06, arándano y vitamina C era eficaz para la prevención de las infecciones urinarias recurrentes⁵³.

Estos y otros estudios justificarían la investigación e incorporación de estrategias con cepas probióticas dirigidas al microbioma⁵⁴ en el manejo de las ITU.

Otros tratamientos

Estrógenos tópicos

El mantenimiento óptimo de las estructuras y la funcionalidad de la vagina y de la uretra requieren un importante estímulo estrogénico⁵⁵. Con la menopausia se genera un descenso en la producción de estrógenos por parte de los ovarios, disminuyendo la estimulación de los receptores estrogénicos de ambos órganos⁵⁶.



La atrofia urogenital es una alteración frecuente en la menopausia¹⁹. Se trata de un conjunto de cambios involutivos que se generan en el tracto urogenital femenino (ovarios, útero, canal vaginal, vulva y tracto urinario inferior). En un 30-60 % de las mujeres posmenopáusicas se manifiesta con sequedad e irritación vaginal, dispareunia, disuria, incontinencia urinaria e infecciones urinarias, sobre todo recurrentes⁵⁶.

La administración de estrógenos por vía vaginal, al compararse con placebo, aumenta la concentración vaginal de *Lactobacillus*, disminuye el pH vaginal y reduce las ITUr¹².

Las cremas vaginales posiblemente tienen una eficacia superior a la de los óvulos o a la de la colocación de un anillo vaginal, aunque no existen estudios con suficiente evidencia al respecto^{3,57}. Tienen utilidad básicamente en la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes y en la mejora de los síntomas secundarios a la atrofia urogenital³. La pauta más común utilizada en la mayoría de los estudios es una aplicación diaria durante las 2-3 primeras semanas, y continuar con una aplicación 2 veces por semana³.

La administración de estrógenos por vía oral, comparada con placebo, no reduce las ITUr²⁰. Tampoco se han encontrado diferencias entre la utilización de estrógenos por vía tópica cuando se comparaba con un antibiótico en el tratamiento de las ITUr en las mujeres con atrofia vaginal³.

La administración de estrógenos es una de las opciones de primera elección cuando existe atrofia vaginal asociada a una ITU, sobre todo si esta es recurrente, y siempre ha de considerarse como una posible causa en toda paciente posmenopáusica^{1,3}.

Otras opciones

La utilización de vacunas y la instilación intravesical de cepas avirulentas y glucosaminoglicanos (GAG), como el ácido hialurónico³, son opciones que parecen prevenir la ITUr, aunque todavía no existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso generalizado¹⁸. Podrían tener utilidad en pacientes con cistitis más complejas, cuya atención no compete a los médicos de familia¹.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se muestra una disminución en los episodios de cistitis recurrentes con la toma por vía oral de extractos de xyloglicanos, hibiscus y própolis, sustancias estas que actúan a nivel intestinal⁵⁸. ●



Conclusiones

- El tratamiento de las cistitis aisladas y recurrentes se realiza con antibióticos, que pueden generar alteraciones en la microbiota intestinal y vaginal, aumentando el riesgo de resistencias y de efectos secundarios adversos.
- A pesar de que la evidencia disponible sobre el tratamiento profiláctico no antibiótico para las ITU⁵⁸ es limitada, en la cistitis recurrente no complicada en las mujeres los médicos debemos considerar las distintas estrategias de prevención, intentando utilizar la profilaxis no antibiótica como la opción de primera línea, si es posible y no existen contraindicaciones^{1,59}.
- Existe evidencia de que los arándanos pueden disminuir el número de infecciones urinarias, especialmente las recurrentes.
- La D-manosa parece proteger contra la infección urinaria recurrente (frente a placebo) de forma significativa, al evitar la adhesión bacteriana al urotelio.
- También los probióticos han mostrado su papel beneficioso sobre las ITU por dos mecanismos: uno directo, relacionado con la capacidad de inhibir el crecimiento de UPEC, y otro indirecto, relacionado con la capacidad de las bacterias probióticas de producir una biotransformación fenólica de los arándanos con la producción de metabolitos adicionales, biológicamente activos, que pueden mejorar su actividad.
- Por tanto, parece plausible que la combinación de arándanos rojos con D-manosa y/o probióticos pueda ejercer un efecto sinérgico y complementario, consiguiendo una mayor eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenes FJ. Evaluación de la cistitis recurrente desde la atención primaria: Madrid; IM&C; 2020.
2. Brenes FJ. Cistitis recurrentes en la mujer. 7DM. 2014; 856: 16-18.
3. Pigrau C, Palou J, Millán F, Brenes FJ, Costa J. Cistitis no complicada en la mujer. Guía de práctica clínica. Madrid: Asociación Española de Urología. Actualización, 2017.
4. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent urinary uncomplicated in women. AUA/CUA/SUFU. Guideline. J Urol. 2019; 202(2): 282-289.
5. Bonkat G, Baertoletti R, Bruyere F, Cai T, Geerling SE, Koves B, et al. EAU guidelines on urological infections. Países Bajos: European Association of Urology; 2022.
6. Alos JL. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria en adultos. Sensibilidad antimicrobiana de los principales uropatógenos y significado clínico de la resistencia. En: Pigrau C, ed. Infección del tracto urinario. Madrid: Ergon; 2013. p. 1-10.
7. Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. Med Clin (Barc). 2008; 130(13): 481-486.
8. Brenes Bermúdez FJ, Pérez León N. Cistitis aguda. En: Castelo- Branco C, Brenes Bermúdez FJ, Medina Polo J, eds. Guía de prevención y manejo de las infecciones urinarias en atención primaria. Biblioteca Pierre Fabre de AP. Madrid: Ed. You & Us; 2021. p. 11-20.
9. Pérez León N, Naval Pulido ME. Abordaje de las infecciones del tracto urinario en situaciones especiales (II). En: Brenes FJ, coord. Embarazo, uretritis y cervicitis. Madrid: Ed. Saned; 2018. p. 10-22.



10. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010; 82(6): 638-643.
11. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J; Grupo Colaborador Español del Estudio ARESC. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 1-7.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nitrofurantoina: nuevas restricciones de uso, 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_16-nitrofurantoina/
13. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society of Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 103-120.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso, 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas/
15. European Medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA/175398/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf
16. Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Fluoroquinolonas orales y riesgo de regurgitación mitral y aórtica. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(11): 1444-1450.
17. Pigrau C. Infecciones urinarias recurrentes: factores predisponentes y estrategias de prevención. En: Pigrau C, ed. *Infección del tracto urinario*. Madrid: Ergon; 2013. p. 85-104.
18. Ros Cerro C, Anglès Acedo S, Castelo-Branco C. Infecciones urinarias de repetición (ITUr) en mujeres. En: Castelo-Branco C, Brenes Bermúdez FJ, Polo J, eds. *Guía de prevención y manejo de las infecciones urinarias en atención primaria*. Biblioteca Pierre Fabre de AP. Madrid: You & Us; 2021. p. 33-50.
19. The Plant List. Version 1 [consultado el 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>
20. Flora of North America. FNA. 2020; 8: 372, 511, 515, 516, 519 [consultado el 1 de marzo de 2020]. Disponible en: http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=250065705
21. Britannica, the Editors of Encyclopaedia. «Cranberry». *Encyclopedia Britannica*, 2021 [consultado el 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.britannica.com/plant/cranberry>
22. Upton R, Brendler T, eds. *Cranberry fruit*. Scotts Valley: American Herbal Pharmacopoeia; 2016.
23. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. *Vaccinii macrocarpi fructus (Cranberry)*. Exeter: ESCOP; 2020.
24. United States Pharmacopeial Convention. USP 42. *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. NF 37. *Formulario Nacional*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention.
25. European Medicines Agency (EMA)-Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Vaccinium macrocarpon Aiton, fructus*. Draft-1st version. Doc. Ref.: EMA/HMPC/517879/2016. Ámsterdam: EMA; 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-vaccinium-macrocarpon-aiton-fructus-first-version_en.pdf
26. US Food and Drug Administration (FDA). CFR-Code of Federal Regulations Title 21, 2022 [consultado el 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=101.30>
27. Nohales F, Nohales M. Arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica. *Revista de Fitoterapia*. 2010; 10(1): 5-21.



28. Krenn L, Steitz M, Schlicht C, Kurth H, Gaedcke F. Anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts of berries in food supplements: analysis with problems. *Pharmazie*. 2007; 62(11): 803-812.
29. Kelm MA, Hammerstone JF, Schmitz HH. Identification and quantitation of flavanols and proanthocyanidins in foods: how good are the datas? *Clin Dev Immunol*. 2005; 12(1): 35-41.
30. Fernández Alzueta A. Aplicaciones fitoterapéuticas del arándano rojo. Prevención de las infecciones del tracto urinario. *Offarm*. 2008; 27(9): 71-78 [consultado el 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-aplicaciones-fitoterapeuticas-del-arandano-rojo-13127385>
31. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984; 131(5): 1013-1016.
32. Ofek I, Goldhar J, Zafri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med*. 1991; 324(22): 1599.
33. Piédrola Angulo G. La adherencia bacteriana en la patogenia de las infecciones urinarias. RANME (sesión del 29 de abril de 2003) [consultado el 6 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ranm.es/sesiones-y-actos/archivosesiones/2003/175-sesion-del-dia-29-de-abril-del-2003.html?showall=&start=1>
34. Rafsanjany N, Senker J, Brandt S, Dobrindt U, Hensel A. In vivo consumption of cranberry exerts ex vivo antiadhesive activity against FimH-dominated uropathogenic *Escherichia coli*: a combined in vivo, ex vivo, and in vitro study of an extract from *Vaccinium macrocarpon*. *J Agric Food Chem*. 2015; 63(40): 8804-8818.
35. González de Llano D, Esteban-Fernández A, Sánchez-Patán F, Martín Álvarez PJ, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Anti-adhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic *Escherichia coli* in bladder epithelial cell cultures. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6): 12 119-12 130.
36. González de Llano D, Liu H, Khoo C, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Some new findings regarding the antiadhesive activity of cranberry phenolic compounds and their microbial-derived metabolites against uropathogenic bacteria. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(8): 2166-2174.
37. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J, et al. Antiadhesive natural products against uropathogenic *E. coli*: what can we learn from cranberry extract? *J Ethnopharmacol*. 2020; 257: 112889.
38. Peron G, Sut S, Pellizzaro A, Brun P, Voinovich D, Castagliuolo I, et al. The antiadhesive activity of cranberry phyto-complex studied by metabolomics: intestinal PAC-A metabolites but not intact PAC-A are identified as markers in active urines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Fitoterapia*. 2017; 122: 67-75.
39. Matta-Chuquisapon J, Valencia-Bazalar E, Marocho-Chahuayo L, Gonzales-Escalante E, Sevilla-Andrade CR. Presencia de genes fimH y afa en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2020; 37(2): 282-286 [consultado el 11 de marzo de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000200282&lng=es
40. Luís Á, Domingues F, Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *J Urol*. 2017; 198(3): 614-621.
41. European Medicines Agency (EMA)-Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Vaccinium macrocarpon* Aiton, fructus. Draft-1st version. Doc. Ref.: EMA/HMPC/475726/2020. Amsterdam: EMA; 2021 [consultado el 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/vaccinii-macrocarpi-fructus#documents-section>
42. Ledda A, Bottari A, Luzzi R, Belcaro G, Hu S, Dugall M, et al. Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower urinary tract infections: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(1): 77-80.
43. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. *J Urol*. 2012; 188 Supl 4: 1584-1587.
44. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(3): 340-346.



45. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Afssa-Saisine n.º 2006-SA-0256. Maisons-Alfort: AFSSA; 2007 [consultado el 12 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT-2006sa0256.pdf>
46. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. Lactobacillus by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharm*. 2009; 60 Supl 6: 13-18.
47. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014; 32(1): 79-84.
48. Zhang D, Chia C, Jiao X, Jin W, Kasagi S, Wu R, et al. D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med*. 2017; 23(9): 1036-1045.
49. González de Llano D, Arroyo A, Cárdenas N, Rodríguez JM, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Strain-specific inhibition of the adherence of uropathogenic bacteria to bladder cells by probiotic *Lactobacillus* spp. *Pathog Dis*. 2017; 75(4) [DOI: 10.1093/femspd/ftx043].
50. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: relevant considerations. *Molecules*. 2020; 25(15): 3523.
51. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 1212-1217.
52. Beerepoot MAJ, Ter Riet G, Nys S, Van der Wal WM, De Borgie CA, De Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012; 172(9): 704-712.
53. Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. Effectiveness of a combination of cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and vitamin C for the management of recurrent urinary tract infections in women: results of a pilot study. *Eur Urol*. 2016; 70(6): 912-915.
54. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract: a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(2): 81-90.
55. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Guía española de salud vaginal. Madrid: AEEM; 2014. Disponible en: www.aeem.es/
56. Mas M. Tratamiento de la atrofia urogenital mediante administración intravaginal de estrógenos a bajas dosis, con especial referencia al estriol. Bases fisiológicas y farmacológicas. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56 Supl 2: 1-21.
57. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2: CD005131.
58. Cai T, Anceschi U, Tamanini I, Migno S, Rizzo M, Liguori G, et al. Xyloglucan, hibiscus and propolis in the management of uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 11(1): 14.
59. Kranz J, Schmidt S, Schneidewind L. Current evidence on nonantibiotic prevention of recurrent urinary tract infections. *Eur Urol Focus*. 2019; 5(1): 17-19.





