

Tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría con extracto de arándano rojo americano

J.M. Garat Barredo

Unidad de Urología Pediátrica. Fundació Puigvert. Barcelona

Resumen

Introducción: En la búsqueda de alternativas a la quimioprolifaxis antibiótica en la prevención de las infecciones urinarias (ITU) en el niño, hemos comenzado a utilizar un extracto de arándano rojo americano con 118 mg de proantocianidinas. Éstas inhiben la adherencia a la pared de la vía urinaria de *Escherichia coli* fimbriada tipo P.

Objetivos: Observar la eficacia y la tolerancia de un extracto de arándanos en niños con ITU frecuentes.

Material y métodos: Se seleccionan grupos de pacientes con ITU recidivantes frecuentes sin patología orgánica malformativa ni vejiga neuropática, litiasis o insuficiencia renal. El estudio observacional se efectuó durante 1 año en 62 niños de 5-17 años de edad.

Resultados: Se obtuvo un 100% de prevención de la pielonefritis aguda y un 92% de ausencia de infecciones sintomáticas.

Conclusiones: Hemos observado una gran eficacia del producto, ausencia de efectos adversos y una muy buena aceptación por parte de los padres y los pacientes para realizar un tratamiento prolongado, así como una baja tasa de abandonos.

Será necesario realizar estudios prospectivos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo para poder establecer recomendaciones con un alto grado de evidencia.

Palabras clave

Infección urinaria, profilaxis, fitoterapia, arándano rojo americano, estudio observacional

Introducción

Las infecciones urinarias (ITU) son frecuentes en los niños. Su prevalencia en la infancia oscila entre el 2,1 y el 8,7%¹. Aproximadamente el 8% de las niñas y el 2% de los niños tendrán al menos una ITU antes de los 7 años de edad².

En las ITU en la edad pediátrica podemos destacar cuatro características: su elevada frecuencia, las dificultades diag-

Abstract

Title: Treatment of pediatric urinary infections with North American red cranberry concentrated extract

Introduction: In our search for alternatives to antibiotic chemoprophylaxis to prevent pediatric urinary infections, we have started to use a concentrated extract of North American red cranberries containing 118 mg of proanthocyanidins, the before mentioned inhibit the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to the urinary tract wall.

Objectives: To observe the effectiveness and tolerance of a concentrated extract of cranberries in children with frequent urinary tract infections.

Material and methods: We selected groups of patients with frequently recurrent urinary infections, with no malformative systemic pathologies and either neuropathic bladder, lithiasis or renal failure. The observational study was conducted over one year in 62 children from 5 to 17 years old.

Results: The results were quite satisfactory: 100% prevention of acute pyelonephritis, and 92% absence of symptomatic infections.

Conclusions: We have been able to confirm the high effectiveness of the product, the absence of adverse effects, an excellent acceptance by the parents and patients regarding a long-term treatment, and a very low rate of dropouts.

Prospective double-blind randomized and placebo-controlled trials will be required in order to issue recommendations supported by a high degree of evidence.

Keywords

Urinary tract infection, prophylaxis, phytotherapy, cranberry, observational study

nósticas, su tendencia a las recurrencias y la potencial posibilidad de generar cicatrices renales.

El 90% de las ITU suceden en el sexo femenino, salvo en el periodo neonatal, en que hay una predominancia masculina³. Ruggieri et al.⁴, en 1988, pretendieron demostrar que había una población más susceptible de presentar infecciones recidivantes por factores bioquímicos de la mucosa.

Hasta ahora, la conducta habitual ha sido tratar el episodio agudo con antibióticos y, posteriormente, realizar pruebas diagnósticas (ecografía, cistografía, estudio urodinámico, etc.). En algunos casos, como en presencia de un reflujo vesicoureteral, después del tratamiento de un episodio pielonefítico se insta una quimioprofilaxis con antibióticos o antisépticos urinarios en una dosis baja (un tercio de la dosis terapéutica).

Cada vez surgen más evidencias de que no es necesario prolongar la quimioprofilaxis porque puede tener efectos adversos⁵. Recientemente, Velicer et al.⁶ y Friedman et al.⁷ han advertido del riesgo aumentado de cáncer de mama en pacientes sometidas en su día a una pauta de antibioterapia prolongada.

Más del 90% de las ITU están causadas por *Escherichia coli*⁸.

El arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon-Oxycoccus macrocarpus*) es una fitoterapia conocida y probadamente eficaz en los adultos para la prevención de las infecciones urinarias por *E. coli* fimbriada tipo P⁸.

Las proantocianidinas (PAC) contenidas en los frutos de arándano tienen una acción antiadherente sobre las bacterias, con fimbrias P. No tienen acción bactericida⁹. Se han realizado pocos trabajos sobre la prevención de las ITU en niños con extractos de arándanos. Sin embargo, la bibliografía refleja unos efectos adversos muy escasos y una eficacia aceptable. Este hecho nos impulsó a realizar este estudio ante la ausencia de otros métodos más eficaces e inoocuos para prevenir las ITU recidivantes.

El objetivo de este estudio observacional (clínico-bacteriológico) era valorar la efectividad terapéutica de un extracto con 118 mg de PAC en niños con ITU frecuentes.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo (observacional, clínico-bacteriológico) realizado en niños durante 1 año. Se comenzó la inclusión de los participantes en el estudio el 1 de octubre de 2008, y se terminó el 31 de marzo de 2009. El estudio observacional finalizó el 31 de marzo de 2010.

Se incluyeron 70 pacientes de ambos sexos, de 5-17 años de edad (media: 9,3 años). El estudio fue completado por 62 pacientes (51 niñas y 11 niños); 8 pacientes no tomaron con regularidad la medicación, por lo que se consideraron casos de abandono (11,42%).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Más de 2 ITU recidivantes con clínica en el año anterior a la inclusión.
2. Bacteriurias asintomáticas en 4 o más análisis el año previo con presencia de más de 100.000 UFC de *E. coli* en el urocultivo.
3. Reflujo vesicoureteral con o sin quimioprofilaxis.
4. Infecciones recidivantes (más de 2 en el año anterior), con disfunción vesical no neuropática confirmada mediante un estudio urodinámico.

No se incluyeron en el estudio los siguientes casos:

1. Niños con malformaciones orgánicas del aparato urinario (p. ej., ureterocele, extrofia vesical, epispadias-hipospadias, divertículos vesicales, etc.).
2. Niños previamente operados de afecciones en el aparato urinario (p. ej., cirugía antirreflujo, pielolotomía, operaciones uretrales o vesicales, etc.).
3. Pacientes con vejiga neuropática secundaria a mielomeningocele o disrafias espinales (lipomeningocele, etc.).
4. Pacientes con litiasis urinaria.
5. Niños con insuficiencia renal moderada o grave.

Todos recibieron un comprimido diario de extracto de arándano (118 mg de PAC), fragmentado y mezclado con agua o yogur. La dosis administrada fue igual en todos los pacientes, independientemente de su edad y peso. Se controló a los pacientes cada 2 meses, y se realizaron visitas con un análisis de orina previo (sedimento y cultivo).

Solamente 8 pacientes no tomaron con regularidad la fitoterapia, por lo que consideramos un 11,42% de abandonos. Estos pacientes no fueron incluidos en el análisis estadístico posterior.

Resultados

Para analizar los resultados dividimos a los pacientes en seis grupos:

- Grupo 1. Bacteriurias asintomáticas. Se incluyeron en este grupo 18 niños (un 29% del total), 11 mujeres y 7 varones. Ninguno recibió antibioterapia durante 1 año. Todos ellos mantuvieron la bacteriuria. En el 92% de las bacteriurias el agente causal era *E. coli*. En ningún caso (100%) se produjo durante el año de tratamiento ninguna ITU sintomática ni febril.
- Grupo 2. Reflujos vesicoureterales (grados II-III) con quimioprofilaxis con cefadroxilo (un tercio diario de la dosis terapéutica según el peso). Se incluyeron 9 pacientes (8 niñas y 1 niño), que representaban el 14,5% del total del estudio. Ninguno presentó pielonefritis aguda (PNA) ni ITU sintomática en el año de tratamiento (100%).
- Grupo 3. Reflujos vesicoureterales (grados II-III) sin quimioprofilaxis. Se incluyeron 7 pacientes (6 niñas y 1 niño) (11,3% del total). Un niño tuvo una infección sintomática (14,3%). Ninguno (100%) tuvo una PNA febril.
- Grupo 4. Niños con PNA recidivantes (más de 2 episodios por año) sin reflujo vesicoureteral. Cinco niños (8%), todos de sexo femenino, siguieron profilaxis con comprimidos de extracto de arándanos en la dosis indicada. Uno (20%) tuvo una ITU sintomática. Ninguno tuvo una PNA febril (100%). Una de las niñas presentó en un urocultivo una bacteriuria asintomática por *E. coli*.
- Grupo 5. ITU bajas recidivantes (sin fiebre). Este grupo estuvo constituido por 17 pacientes (15 niñas y 2 niños) (27,4% del total). Tres niñas (17,6%) tuvieron una ITU sintomática que requirió antibioterapia, prosiguiendo luego con extracto de arándano; 14 niños (82,3%) no tuvieron ninguna ITU sintomática en el año de tratamiento. Ninguno presentó una ITU febril.

TABLA 1	Resumen de resultados en un año			
	Grupos	n	ITU sintomática	PNA
	Bacteriurias asintomáticas	18	0	0
	Reflujos con quimioprofilaxis	9	0	0
	Reflujos sin quimioprofilaxis	7	1	0
	PNA recidivante sin reflujo	5	1	0
	ITU bajas sintomáticas recurrentes	17	3	0
	ITU con disfunción vesical	6	0	0

ITU: infección urinaria; PNA: pielonefritis aguda.

- Grupo 6. Niños con infecciones recidivantes (más de 2 episodios por año) y disfunción vesical comprobada urodinámicamente (dretrosor hiperactivo). Este grupo estaba constituido por 6 niñas (9,7% del total). Recibieron tratamiento con un anticolinérgico (tolterodina 4 mg/día) más extracto de arándanos, 118 mg de PAC. Ninguna (100%) presentó una ITU sintomática ni febril durante el año de observación.

En un análisis global, mientras los pacientes recibieron tratamiento con extracto de arándanos, ninguno (100%) presentó una PNA y sólo el 8% tuvo una ITU sintomática. En ninguno de los grupos de pacientes hemos constatado efectos adversos durante el año de tratamiento.

Discusión

Los niños tienen una gran tendencia a presentar ITU recidivantes (mismo germen) y/o recurrentes (otro germen), aun en ausencia de patología urológica orgánica o funcional³. Esto ha inducido a emplear quimioprofilaxis: tratamiento profiláctico prolongado con antibiótico en bajas dosis o antisépticos urinarios. En los últimos años se han publicado trabajos⁵ que abogan por la no prolongación de la quimioprofilaxis.

Como alternativa a ésta, hemos iniciado una fitoterapia basada en extracto de arándano rojo americano¹⁰.

El uso del arándano en los adultos es ampliamente conocido y aceptado por los médicos y los pacientes como un «medicamento natural», eficaz en el tratamiento y la prevención de las ITU¹⁰. Desde los años cincuenta¹¹ se han publicado trabajos sobre esta utilización. Inicialmente se pensó que su efecto se debía a la acidificación de la orina por el ácido hipúrico¹². Más tarde la acción antiadherente se atribuyó al contenido en fructosa⁸.

Howell et al.^{10,12}, en 1998, atribuyeron la acción de inhibir la adherencia de las fimbrias de *E. coli* a taninos de naturaleza polifenólica¹³, las PAC. Éstas bloquean la adherencia de *E. coli* fimbriadas tipo P (previenen la expresión de fimbrias P), y así impiden que una bacteriuria se transforme en una ITU. No tienen acción bactericida⁹.

Tanto el «jugo» como los preparados (extractos) de arándano poseen ácido quínico, que tendría una cierta acción acidifican-

te de la orina, evitando la ureolisis que necesita un medio alcalino. Finalmente, algún estudio ha sugerido que el «jugo» de arándano rojo aumenta los salicilatos en la orina, lo que coadyuvaría al efecto antiinflamatorio⁸.

Este estudio observacional y prospectivo realizado en niños corrobora nuestra impresión inicial de la efectividad de este tratamiento profiláctico. Pero también nos ha permitido sacar otras conclusiones que mejoran su utilización. Uno de los aspectos más llamativos es la gran aceptación por parte de los padres de este producto fitoterápico.

El número de trabajos realizados en niños nos llevó a iniciar este estudio con pacientes de 5 años. Sin embargo, no hay referencias sobre la aparición de efectos adversos en niños menores¹⁴, pero tampoco estudios de seguridad suficientes. Ferrara et al.¹ comentan en su trabajo que en los lactantes y niños pequeños puede producirse diarrea y dificultad gastrointestinal. En niños mayores se ha sugerido que puede aumentar la susceptibilidad a las caries dentales por interferencia con la dentina¹⁵. En nuestros 62 casos no constatamos ningún efecto adverso. Se han realizado buenos estudios de seguridad en adultos⁴, que nos animaron a utilizar este producto en niños.

La elección de los pacientes se realizó a partir de grupos con alta frecuencia de ITU recidivantes.

Los resultados no variaron mucho entre los grupos. Cabe destacar que ninguno de los 62 niños tuvo una PNA febril durante el año de tratamiento (100%); 5 niños (8%) tuvieron ITU sintomática que obligó a realizar antibioterapia. Esto confiere un resultado global de eficacia superior al 90%.

En un estudio realizado con «jugo» de arándano (menos concentrado que el extracto), aleatorizado, comparado con *Lactobacillus* y con un grupo control, Ferrara et al.¹ concluyen que el uso de jugo concentrado de 50 mL/día durante 6 meses reduce significativamente ($p < 0,05$) las infecciones sintomáticas en niños de 3-14 años de edad.

Hay trabajos que contraindican el tratamiento con extractos de arándanos en pacientes con litiasis oxálica (aumentaría la oxaluria) y en pacientes en tratamiento con warfarina^{16,17}.

Es especialmente importante el trabajo de Gupta et al.¹⁸ por su rigor y planteamiento. Estos autores aíslan dos modelos de laboratorio: urotelio vesical cultivado y epitelio vaginal. Al ser tratados con PAC, la adherencia de *E. coli* al urotelio descendió de 6,9 a 1,9 bacterias por célula ($p < 0,001$). Otro tanto sucedió con el tejido vaginal. Este efecto fue dosis-dependiente.

Aún no hemos encontrado estudios clínicos que utilicen dosis variables, ni estudios metabólicos y farmacocinéticos de las PAC. Tampoco tenemos bases científicas para saber en cada caso cuánto tiempo se ha de prolongar el tratamiento profiláctico.

En 1999 Schlager et al.¹⁹ realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 15 niños con vejiga neurógena y en cateterismo intermitente. Encontraron bacteriuria en el 70% de los casos, y no hallaron diferencias significativas en su desapa-

rición entre el grupo con arándanos y el placebo. Partieron, a nuestro entender, de un error conceptual: el objetivo no es combatir la bacteriuria, sino evitar las ITU bloqueando la adherencia de *E. coli* al urotelio. Otro tanto sucedió con el estudio multicéntrico de Elliot et al.²⁰, aunque estos autores llegan a preconizar el uso de «jugo» de arándano en todas las vejigas neurógenas.

Fanos et al.²¹ demuestran buenos resultados en 20 niños (entre 18 meses y 14 años de edad) tratados con una cápsula de extracto por la noche, con plena tolerancia y sin efectos adversos. Un trabajo posterior insiste en la seguridad y preconiza estos preparados con garantías en la población pediátrica¹⁴.

Di Martino et al.²² insisten en que el efecto antiadherente es dosis-dependiente y que los estudios farmacocinéticos de las PAC son difíciles de realizar por la complejidad de esta molécula. Encontraron un 19% de la dosis administrada en la orina de ratas, pero no hay estudios que dosifiquen las PAC en orina humana.

Jepson y Craig²³, en una revisión de 2008 realizada para la Cochrane Library, preconizan la elaboración de estudios doble ciego de gran tamaño, con grupos paralelos, controlados con placebo y con una adecuada asignación al azar. La necesidad de estos estudios es mayor en poblaciones vulnerables, como la infantil.

Aparte de su efectividad, debemos destacar la gran aceptación de este tratamiento por parte de los padres y los niños²⁴. Teniendo en cuenta que nuestro trabajo fue realizado con comprimidos que debían ser fragmentados por los padres, con el inconveniente práctico que esto conllevaba, sólo tuvimos en 1 año una tasa de abandonos del 11,42%.

La aceptación de los «productos naturales» por los padres es muy buena, sobre todo si sustituyen a la antibioterapia prolongada, aunque sea en bajas dosis. Desde que finalizamos el periodo de inclusión (marzo de 2009), en nuestros nuevos pacientes hemos utilizado la presentación en sobres, ya que facilita mucho la administración del producto.

Conclusiones

- La fitoterapia a base de extracto de arándano rojo americano ha demostrado su valor como producto natural muy efectivo para prevenir las ITU sintomáticas y las PNA (>90%).
- Carece de acción bactericida, por lo que no suprime la bacteriuria, aunque impide la fijación de *E. coli* a la pared de la vejiga.
- Es muy bien tolerado, y no hemos hallado efectos adversos en nuestra serie tras un 1 año de seguimiento.
- Los padres y adolescentes lo aceptan bien por tratarse de un «producto natural» que evita la antibioterapia. Como consecuencia de ello, se observa una muy buena adhesión al tratamiento, con una tasa de abandonos muy baja.

Bibliografía

1. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infec-

- tions: a randomized controlled trial in children. Scand J Urol Nephrol. 2009; 43: 369-372.
2. Williams G, Craig J. Prevention of recurrent urinary tract infection in children. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 72-76.
3. Kunin C. The natural history of recurrent bacteriuria in school girls. N Engl J Med. 1970; 282: 443-449.
4. Ruggieri M, Levin R, Hanno P, Witkowski B, Gill H, Steinhardt G. Defective antiadherence activity of bladder extracts from patients with recurrent urinary tract infection. J Urol. 1988; 140: 157-159.
5. Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long term antimicrobial therapy. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15: 404-408.
6. Velicer C, Heckbert S, Lampe J, et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. JAMA. 2004; 29(7): 827-835.
7. Friedman G, Jiang SF, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry C, Habel L. Pharmaceuticals that cause mammary gland tumours in animals: findings in women. Breast Cancer Treat. 2009; 116: 187-194.
8. Sobota A. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. J Urol. 1984; 131: 1.013-1.016.
9. Avorn J, Monane M, Gurwitz J, Glynn R. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA. 1994; 271: 751-754.
10. Howell A, Der Marderosian A, Yeap Foo L. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cell surfaces by proantho cyanidin extracts from cranberries. N Engl J Med. 1998; 339: 1.085-1.086.
11. Bodel P, Cotran R, Kass E. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. J Lab Clin Med. 1959; 54: 881-884.
12. Howell A, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. JAMA. 2002; 287: 3.082-3.083.
13. Pigrau Serallach C. Infecciones urinarias recurrentes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23: 28-29.
14. Super E, Kemper K, Woods C, Nagaraj S. Cranberry use among pediatric nephrology patients. Ambulatory Ped. 2005; 5: 249-252.
15. Shamseer L, Vohra S. Complementary holistic and integrative medicine: cranberry. Pediatr Rev. 2007; 28: 43-45.
16. Terris M, Issa M, Tacker R. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. Urology. 2001; 57: 26-29.
17. Gettman M, Ogan K, Brinkley L, Adams-Huet B, Pak C, Pearle M. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol. 2005; 174: 590-594.
18. Gupta K, Chou M, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton A. Cranberry products inhibit adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. J Urol. 2007; 177: 2.357-2.360.
19. Schlager T, Anderson S, Trudell J, Hendley J. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. J Pediatr. 1999; 135: 698-702.
20. Elliot S, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urological evaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicentric survey. J Urol. 2005; 173: 217-220.
21. Fanos V, Atzei A, Zaffanello M, Piras A, Cataldi L. Cranberry and prevention of urinary tract infections in children. J Chemother. 2006; 18: 21-24.
22. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard J, Denys P, et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo controlled cross-over trial. World J Urol. 2006; 24(1): 21-27.
23. Jepson R, Craig J. Arándanos para la prevención de infecciones urinarias. Revision Cochrane traducida. En: la Biblioteca Cochrane Plus, n.º 2. Oxford: Update Software LTD., 2008
24. Kontiokary T, Salo V, Eerola E, Uhari M. Cranberry juice and bacterial colonization in children. A placebo controlled randomized trial. Clin Nutr. 2005; 24: 1.065-1.072.