

Extracto de arándano americano en la prevención de las infecciones urinarias pediátricas

V. Fernández Puentes⁽¹⁾, A.B. Hidalgo Calero⁽¹⁾, J. Uberos Fernández⁽²⁾
Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio, Granada⁽¹⁾. Distrito Sanitario Granada⁽²⁾.

Artículo de revisión

Se estima que al finalizar la edad pediátrica el 8-10 % de las niñas y el 2-3 % de los niños ha padecido una infección del tracto urinario ITU verificada con cultivo bacteriológico. La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en niños y ha constituido un foco de interés clínico por su frecuencia, por ser la pielonefritis (PNA) un marcador de anomalía nefrourológica, especialmente del reflujo vesicoureteral (RVU), la uropatía obstructiva o la litiasis, y por el riesgo de lesión renal permanente (cicatriz) con posibilidad en el adulto de hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia renal crónica (IRC).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de la ITU en población pediátrica se ha estimado en el 5%, con una incidencia anual de 3,1/1.000 niñas (0-14 años) y de 1,7/1.000 niños (0-14 años), siendo más frecuente en varones en los primeros 6 meses de vida y produciéndose un incremento progresivo de prevalencia en niñas a partir del año de vida. El RVU se detecta en el 30-40% de niños y niñas menores de 2 años tras su primera ITU y en el 20-25% de niñas escolares con ITU recurrente. La recurrencia es frecuente (15-20%), especialmente en el primer año tras el episodio inicial, aumentando el riesgo con el número de episodios previos (hasta el 60-75% de los casos con tres o más episodios). La afectación renal (PNA), estimada por la gammagrafía renal, se produce en el 40-

70% de pacientes menores de 2 años con ITU febril. Son factores de riesgo de lesión aguda la duración de la enfermedad febril antes de la antibioterapia efectiva (>24 h), la intensidad de la fiebre (>39°C) y la existencia de RVU (\geq grado III). Aproximadamente 6-15% de los pacientes < 2 años desarrollarán cicatriz renal tras el primer episodio de ITU febril, siendo excepcional si el primer episodio de PNA se produce después de los 4 años. La edad menor de 2 años, el retraso del tratamiento, la ITU recurrente, el RVU grado III o superior y la uropatía obstructiva son los factores de mayor riesgo para el desarrollo de cicatriz renal. Aunque se requiere confirmación, del 10-20 % de pacientes con cicatriz renal pueden desarrollar HTA, así como proteinuria persistente e IRC en una proporción no bien definida. Algo menos del 30% de niños con insuficiencia renal terminal en España y otros países de la UE y EEUU se deben a pielonefritis asociada a RVU y uropatía obstructiva (1).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El microorganismo que más frecuentemente invade la vía urinaria es *E. coli*, que se aísla en casi el 90% de los casos de ITU no complicada. Ocasionalmente otras enterobacterias, tales como *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococco* y excepcionalmente *Salmonella* y *Shigella*. El estafilococo coagulasa negativo puede originar ITU en recién nacidos y S.

saprophyticus en mujeres jóvenes y adolescentes (< 5% de las ITU sintomáticas)

Se consideran factores de riesgo las anomalías del tracto urinario, la uretra corta, la fimosis en lactantes varones, la disfunción vesical, el estreñimiento y la infestación por oxiuros, la instrumentación de la vía urinaria, la vejiga neurógena y las concentraciones bajas de sustancias antibacterianas en la orina. Se consideran factores de riesgo de infección urinaria recurrente en niños la raza blanca, RVU grado IV-V, y edad entre 4-5 años (2).

Tabla 1. Aislamientos bacteriológicos en niños con ITU no complicada.

Microorganismo	Porcentaje
<i>E. coli</i>	75-90%
<i>Klebsiella</i> sp.	1-8%
<i>Proteus</i> sp.	0.5-6%
<i>Enterobacter</i> sp.	0.5-6%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1-2%
Enterococo	3-8%
Staphilococo	2-5%
Otros	1-2%

Existen una serie de factores favorecedores de la infección y de factores determinantes del daño renal, entre los que se pueden citar:

1) Edad del niño. Los niños menores de 2 años son los que tienen el máximo riesgo de cicatriz renal.

2) Obstrucción al flujo urinario. La obstrucción renal se asocia con un elevado riesgo de desarrollo de cicatrices renales.

3) Reflujo vesicoureteral (RVU). Es la anomalía de la vía urinaria más frecuente en niños con una prevalencia aproximada del 1%. El diagnóstico se realiza generalmente en el estudio de una infección del tracto urinario, tras diagnóstico prenatal de dilatación de la vía urinaria y en otras ocasiones en un estudio familiar de afectos de RVU. No obstante hay casos de RVU diagnosticados en pacientes asintomáticos, lo cual hace

pensar que la prevalencia del RVU en la población general sea más alta a la referida a pacientes con algún tipo de sintomatología.

Existe una estrecha relación entre la existencia de infección urinaria, reflujo vesicoureteral y pielonefritis cicatrizal. Aunque un reflujo estéril a alta presión puede inducir daño renal experimentalmente, la acción nociva se ejerce sobre todo cuando al reflujo se asocia la infección urinaria. La lesión renal parece ser favorecida por la presencia del llamado "reflujo intrarrenal" que ocurre en los grados más altos de RVU y que permite que la orina infectada refluya a través de los colectores papilares al interior del parénquima renal, poniéndose en marcha el proceso inflamatorio parenquimatoso y las reacciones inmunológicas a ese nivel y como consecuencia de ambos factores el desarrollo posterior de cicatrices renales y la atrofia renal. El RVU se diagnostica mediante la cistografía miccional y se valora radiológicamente su intensidad en diferentes grados (I-V) (3).

4) Virulencia del germen. Entre los diversos factores de virulencia bacteriana destacan los antígenos de la pared celular (antígeno O) y los antígenos capsulares (antígeno K). La capacidad de los microorganismos de adherirse a las células uroepiteliales constituye el principal factor condicionante de la colonización inicial de la mucosa vesical. Existen dos tipos principales de adhesinas en *E. coli*: los Pili (o fimbrias) tipo 1 y los pili (o fimbrias) tipo 2; los primeros son causa fundamentalmente de cuadros de cistitis y bacteriuria asintomática, ya que los receptores celulares para estas adhesinas parecen ser más abundantes en la mucosa vesical que en el uroepitelio alto. Las fimbrias tipo 2 reconocen receptores uroepiteliales localizados preferentemente a nivel del parénquima renal.

5) Factores dependientes del huésped. Destaca como factor la mayor

densidad de receptores glucolipídicos en las células epiteliales del tracto urinario (uroepitelio) en algunos individuos y que permiten la unión específica de los gérmenes con fimbrias tipo 2 con las células epiteliales del huésped, incrementándose la adhesión bacteriana. A mayor densidad de receptores uroepiteliales, más posibilidades de adhesión bacteriana y mayor riesgo de infección urinaria.

6) Retraso terapéutico. El retraso en la instauración del tratamiento en el curso de una infección urinaria se acompaña de lesiones renales más frecuentemente que en aquellos casos en los que el tratamiento se instauró precozmente.

La cicatriz renal se puede prevenir si la infección se trata en las primeras 5-12 horas de la llegada de los gérmenes al parénquima renal, antes de que se forme el absceso purulento, y se puede reducir en un 50% el tamaño de la cicatriz si el tratamiento se inicia entre las 12 y 24 horas del inicio de la infección (4).

PROFILAXIS

E. coli continua siendo la causa más frecuente de infecciones urinarias, si bien en los últimos años se ha observado un aumento de sus resistencias a antibióticos betalactámicos. La infección urinaria por *E. coli* requiere una primera fase de adhesión de la bacteria al uroepitelio que se realiza mediante fimbrias (5).

De entre los diversos tipos de fimbrias se han descrito fimbrias manosa sensibles que pueden ser bloqueadas de forma competitiva por la fructosa y fimbrias manosa resistentes que se relacionan con plásmidos de resistencia a antibióticos y pueden ser inhibidas por proantocianidinas (PAC) que se encuentran en altas concentraciones en el fruto del arándano americano (*Vaccinum macrocarpon*).

La otra alternativa utilizada hasta el momento para prevenir la recurrencia de las infecciones urinarias consiste en administrar dosis subletales diarias de antibióticos, que si bien no suponen la destrucción de la bacteria, si alteran su adherencia al uroepitelio. Por desgracia con esta estrategia se incrementan las resistencias bacterianas y se modifica la flora bacteriana que coloniza el tracto urinario desplazándose desde *E. coli* hacia otras enterobacterias, habitualmente resistentes a los antibióticos de uso habitual (6).

Dada la incidencia de infección urinaria recurrente en pediatría y su repercusión en la población infantil, se ha hecho necesaria la utilización de quimioprofilaxis a niños con ITU pertenecientes a alguna de las siguientes categorías: a) en caso de PNA, hasta finalizar los estudios de imagen; b) lactantes con ITU febril y lesión renal aguda, durante el primer año; c) pacientes con RVU; c) bacteriuria asintomática recurrente (≥ 2 episodios en los últimos 6 meses), y d) en niños con anomalías urológicas y riesgo de PNA, hasta la cirugía. Los fármacos empleados han sido preferentemente cotrimoxazol, trimetoprim o nitrofurantoína y, con menor frecuencia y sin una clara justificación microbiológica otros antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de 1ª generación o cefixima). Aunque la nitrofurantoína se ha mostrado más efectiva, los efectos secundarios (intolerancia gástrica, anemia hemolítica en menores de 3 meses) han mermado su popularidad. En los últimos años el empleo de profilaxis antibiótica con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia ha sido cuestionado, incluso en el caso de RVU, por la ausencia de datos sobre su eficacia real y por el riesgo de incrementar las resistencias bacterianas. Tampoco se han definido la dosis baja óptima del antibiótico, la frecuencia de su administración ni el período de tiempo que debe administrarse. En consecuencia, con los

V. Fernández, A. Hidalgo, J. Uberos. Extracto de arándano americano en la prevención de infecciones urinarias pediátricas

datos actuales no parece justificada la profilaxis prolongada de la ITU no complicada, incluso en caso de RVU de bajo grado o de lesión renal aguda sin RVU. Puede mantenerse la recomendación de profilaxis en niños menores de 2 años con ITU febril hasta finalizar los estudios de imagen (CUMS/CID), cuando están indicados, así como en niños con RVU de grado IV-V (7).

Tabla 2. Profilaxis con antimicrobianos en la ITU del niño.

Antibiótico	Dosis (mg/kg/día)	Vía	Observaciones
TMP-SMX Edad.	2 de TMP	v.o	1 dosis nocturna. No < 8 semanas
Trimetoprim Edad.	2	v.o	Una dosis nocturna. No < 8 semanas
Nitrofurantoina Edad.	1-2	v.o	Una dosis nocturna. No < 12 semanas edad.
Cefadroxilo	10	v.o	Una dosis nocturna.

Además según un metaanálisis publicado en la Biblioteca Cochrane en 2006 (8): No hay pruebas fiables que demuestren la efectividad de los antibióticos para prevenir la ITU recurrente. No existen pruebas claras acerca de la dosis baja óptima del antibiótico que debe utilizarse, ni del periodo de tiempo que debe continuar la profilaxis; la nitrofurantoina puede ser más efectiva que otros tipos de antibióticos para prevenir la ITU recurrente, pero los efectos secundarios superan sus beneficios; los estudios publicados hasta la fecha están mal diseñados y cuentan con sesgos que sobreestiman el verdadero efecto del tratamiento.

Por todo esto, no se recomienda la profilaxis con antibióticos de forma sistemática en niños con tracto urinario normal tras un primer episodio de infección urinaria o en niños con reflujo vesicoureteral de bajo grado; la indicación de profilaxis en pacientes con infecciones recurrentes o con reflujos de alto grado debe ser individualizada. Tampoco está

indicada en niños con cicatrices renales en ausencia de reflujo vesicoureteral tras un primer episodio de infección urinaria, y no hay información en la que sustentar las recomendaciones sobre la utilidad de la profilaxis en pacientes ITU recurrentes. De hecho, la profilaxis antibiótica no ha demostrado disminuir la recurrencia de ITU, pero sí el aumento de resistencia a antibióticos.

Dados los efectos secundarios resultantes de la utilización de antibioterapia profiláctica, tales como alteraciones de la flora nasofaríngea y digestiva ha surgido la necesidad de nuevas alternativas en la prevención de infecciones urinarias. En este sentido se ha propuesto el Extracto de Arándano Americano, ya utilizado desde hace más de 100 años, aunque aún no cuenta con una evidencia sólida de su eficacia (9).

EXTRACTO DE ARÁNDANO AMERICANO

Estudios recientes avalan el uso clínico de la fitoterapia con Arándano Americano como profiláctico de las infecciones urinarias. Éste contiene proantocianidinas que producen una menor adherencia bacteriana al epitelio urinario. Este mecanismo para evitar la infección urinaria fue estudiada hace ya más de 30 años por R.A. Gibbons y cols. (10).

Existen diversos tipos de fimbrias bacterianas. Las tipo I o manosa sensibles, típicas del *E.coli*, inhiben su crecimiento con la adhesión de hidratos de carbono a los cultivos. Otro tipo de fimbrias, las P fimbrias, las poseen los *E. coli* más agresivos. La adhesión de estas fimbrias P a los glucoesfingolípidos de membrana a las células renales precede a la invasión parenquimatosa. Estas fimbrias P no son inhibidas por fructosa u otros hidratos de carbono, llamándose también fimbrias manosa resistentes (11).

El Arándano Americano (*Vaccinium Macrocarpon* Aitor) es una baya ácida y astringente en su sabor, que se obtiene de un arbusto perenne de talla baja que crece en zonas pantanosas de suelos arenosos de América.

Su acción se creía inicialmente fruto de la acidificación urinaria causada por su contenido en ácidos orgánicos. Actualmente se reconoce su efecto por su contenido en proantocianidinas (12).

Las proantocianidinas tienen un efecto inhibitorio de fimbrias tipo I y P que conlleva una menor adherencia de las bacterias a las mucosas. Esto ha sido constatado al añadirse en medios de cultivo y en menos de 3 horas de incubación.

Las proantocianidinas son en realidad oligómeros y polímeros de catequina y epicatequina, moléculas clasificadas como taninos, debido a su capacidad de desnaturalizar proteínas. Las del Arándano Americano son de tipo A y B. Las tipo A poseen actividad adhesiva. Las tipo B (presentes en el té verde, la uva y el chocolate) carecen de ella (13). La capacidad antiadhesiva (bioactividad) de las proantocianidinas tipo A presentes en el Arándano Americano, se ha detectado en estudios en la orina de los pacientes tras la ingesta en forma de zumo y en forma de cápsulas de extracto, tras las 4-6 horas y hasta 12 horas más tarde (14).

Hasta la fecha no existe en la literatura una descripción de interacciones con otros medicamentos, ni efectos tóxicos ni taratogénicos del Arándano Americano, con una sola excepción: la posible interferencia con la warfarina (fármaco de escaso uso en Pediatría) si bien faltan pruebas clínicas en este sentido.

La medicina basada en la evidencia demuestra en ensayos realizados con Arándano Americano frente a placebo, la eficacia del primero en el tratamiento y

profilaxis de las infecciones urinarias bajas no complicadas causadas por *E. coli* (15). Existen nuevos estudios clínicos en marcha que intentan demostrar con rigor científico la utilidad y eficacia del Arándano Americano para la mejora del tratamiento y profilaxis de las infecciones urinarias. A este respecto desde Enero del año 2009, nuestro grupo de investigación desarrolla un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego (Nº EudraCT 2007-004397-62) donde se compara la eficacia del extracto de arándano americano frente a trimetoprim en la infección urinaria recurrente infantil y anomalías nefrourológicas subsidiarias de profilaxis de infección urinaria.

REFERENCIAS

- 1.- Hernandez Marco r, Daza A, Marín Serra J. Infeccion urinaria en el niño (1 mes- 14 años). Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. En: <http://www.aeped.es>. Acceso el 12 de Junio de 2009.
- 2.- Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. JAMA 2007 Jul 11;298(2):179-86.
- 3.- Espino Hernandez M, Loris Pablo C. Reflujo vesicoureteral primario. 2008. En: <http://www.aeped.es>. Asociación Española de Pediatría. 12-6-2009.
- 4.- Aristegui Fernandez J, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Infeccion urinaria. Protocolos de la Asociacion Española de Pediatría. En: <http://www.aeped.es>. Acceso el 16 de Junio de 2009.
- 5.- Uberos Fernandez J. Utilidad del extracto de arándano en la prevención de la infección urinaria. www.sepeap.org/archivos/revisiones/nefro/arandanos.htm. Acceso el 16 de Junio de 2009.

- 6.- Ochoa SC, Malaga GS. Recommendations of the consensus conference "diagnostic and therapeutic management of urinary tract infection in childhood". *An Pediatr (Barc)* 2007 Nov;67(5):517-25.
- 7.- Ochoa SC, Brezmes RM. [Recommended antibiotic therapy in episodes of urinary tract infection]. *An Pediatr (Barc)* 2007 Nov;67(5):485-97.
- 8.- Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001534.
- 9.- Kontiokari T, Salo J, Eerola E, Uhari M. Cranberry juice and bacterial colonization in children--a placebo-controlled randomized trial. *Clin Nutr* 2005 Dec;24(6):1065-72.
- 10.- Sellwood R, Gibbons RA, Jones GW, Rutter JM. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: the existence of two pig phenotypes. *J Med Microbiol* 1975 Aug;8(3):405-11.
- 11.- Lavigne JP, Bourg G, Botto H, Sotto A. [Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and urinary tract infections: study model and review of literature]. *Pathol Biol (Paris)* 2007 Nov;55(8-9):460-4.
- 12.- Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000 Sep;63(9):1225-8.
- 13.- Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000 May;54(2):173-81.
- 14.- Di MP, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, 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 Feb;24(1):21-7.
- 15.- Bodet C, Grenier D, Chandad F, Ofek I, Steinberg D, Weiss EI. Potential oral health benefits of cranberry. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2008 Aug;48(7):672-80.