



CRANBERRIES (ARÁNDANOS) PARA LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Cranberries for preventing urinary tract infections

Ruth G Jepson, Jonathan C Craig

Editorial group: Cochrane Renal Group.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008 Jan 23;(1):CD001321



Los conceptos no son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones de Plamatech Ltda.

Material de uso exclusivo para el cuerpo médico

Urocranplus®, tabletas de 600mg – R.S. INVIMA PFM2014-0002354

Fitoterapéutico

Líneas de servicio al cliente: (1) 736 43 43 – 736 43 42 - (316)8570820 Bogotá, Colombia

CRANBERRIES (ARÁNDANOS) PARA LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

“Cranberries for preventing urinary tract infections”

Introducción

Los cranberries (arándanos) han sido ampliamente utilizados para tratar y prevenir las infecciones del tracto urinario (ITUs). Pero, ¿qué es una infección urinaria? Es la respuesta inflamatoria del urotelio (epitelio del tracto urinario) a la invasión generalmente bacteriana. Según el sitio del tracto urinario que comprometa podemos hablar de infección del tracto urinario bajo (cistitis) o infección del tracto urinario alto o superior (pielonefritis). Generalmente las ITUs afectan con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, con excepción del período neonatal, y existen también ciertas poblaciones más susceptibles a desarrollar ITUs como los ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con lesiones medulares y vejiga neurogénica, pacientes diabéticos y con inmunodeficiencias.

Los cranberries están compuestos principalmente de agua, pero también contienen sustancias orgánicas como son ácido quínico, ácido málico y ácido cítrico, así como glucosa y fructosa. Hasta hace poco se creía que el ácido quínico producía grandes cantidades de ácido hipúrico que era el responsable del efecto antibacteriano. Sin embargo, estudios recientes no han demostrado una diferencia importante en los niveles, poniendo en duda esta teoría. No existe un mecanismo de acción claramente dilucidado; no obstante, el más aceptado es que el cranberry inhibe la adherencia bacteriana a las células uroepiteliales. La fructosa inhibe la adherencia del E-coli con fimbrias tipo 1 (específicas de manosa) y las proantocianidinas que inhiben la adherencia del E-coli con fimbria p (galactosa específica).

Objetivos

Siendo las ITUs unas de las principales causas de consulta médica, el objetivo de esta revisión es determinar la efectividad de los cranberries (arándanos) en la prevención de la infección del tracto urinario en poblaciones susceptibles.

Se quiere probar dos hipótesis fundamentalmente: la primera es que el jugo de cranberry y otros derivados del cranberry son más efectivos que el placebo o no tratamiento en la prevención de las ITUs; y la segunda es que el cranberry es más efectivo que cualquier otra estrategia de tratamiento para prevenir las ITUs.

Métodos del estudio

Desde el punto de vista metodológico, se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados que compararon el cranberry o derivados con placebo, no tratamiento u otro tratamiento. Se incluyeron también estudios pseudoaleatorizados (estudios con sistemas de aleatorización débiles) así como diseños en paralelo o diseños cruzados.

Los participantes incluían hombres, mujeres, o niños con historia de ITUs recurrentes (más de dos episodios en los últimos 12 meses), población anciana, sujetos que requerían cateterismo intermitente, mujeres embarazadas, sujetos con catéteres a permanencia, sujetos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario. Se excluyeron estudios de ITUs sintomática o asintomática (bacteriuria), estudio de otro tipo de cistitis no causada por bacterias.

Los sujetos deberían consumir el cranberry o sus derivados (cápsulas) por lo menos un mes. La cantidad, y el tiempo de consumo es importante para el análisis de subgrupos.

El desenlace primario fue el número de ITUs determinada por una muestra de orina por catéter, muestra del chorro urinario de mitad de micción. El criterio de referencia para el diagnóstico de ITUs fue la confirmación bacteriológica de más de 100.000 unidades formadoras de colonias en cultivo de orina a menudo asociada a piuria (leucocitos en la orina).

Se midieron adicionalmente, con desenlaces secundarios, la adherencia a la terapia y sus efectos secundarios.

Se tomaron los siguientes métodos de búsqueda de la literatura médica para identificar los artículos relevantes: la estrategia de búsqueda desarrollada por el Cochrane Renal Group, el registro de experimentos clínicos controlados de Cochrane (CCTR) y CENTRAL, el registro de experimentos aleatorizados de Cochrane en medicina complementaria, compañías involucradas en la promoción y distribución de preparados de cranberry, y con el fin de obtener información publicada y no publicada, Bases electrónicas como PsycLit, LILACS, CINAHL, MEDLINE, EMBASE, Biological Abstracts y Current Contents.

Se utilizaron también términos de búsqueda que permitieran identificar literatura no inglesa, así como el Internet, listas de referencias de artículos de revisión, resúmenes de congresos médicos y el registro de investigación nacional para estudios que estuvieran en curso.

Esta estrategia permitió obtener los títulos y resúmenes, cuando fue posible, de los artículos potencialmente relevantes para la revisión. Los resúmenes y títulos encontrados fueron evaluados por una persona que retiraba los estudios no elegibles. Dos personas evaluaron copias completas de los artículos determinando si cumplían con los criterios de inclusión. La calidad de los estudios fue evaluada por dos personas según una escala preestablecida y dos autores extrajeron la información de manera independiente utilizando un formato de recolección específico.

Se utilizó el riesgo relativo como medida de efecto en desenlaces dicótomos y se utilizó un modelo de efectos aleatorios.



Resultados

Se incluyeron 10 experimentos que involucran a 1049 participantes. Ocho (8) estudios eran experimentos con un brazo de control que evaluaban la efectividad de cranberry en jugo cocktail o cápsulas. Dos (2) estudios eran cartas de las cuales nunca se recibió información de los autores. Un (1) estudio incluía mujeres con ITUs recurrentes, y un (1) estudio reclutó mujeres con ITU en curso. Tres (3) estudios evaluaron el jugo de cranberry para prevenir ITUs en población anciana. Cuatro (4) estudios evaluaron el efecto del cranberry en población en cateterismo intermitente o cateterismo a permanencia. Un (1) estudio evaluó población pediátrica con vejiga neurogénica.

De los 7 estudios que evaluaron la efectividad del jugo de cranberry, 4 utilizaron placebo en el brazo de control, 1 no utilizó intervención alguna y los otros 2 utilizaron agua. La cantidad de cranberry varía entre 30 mL/día a 300 mL/día. De los artículos que evaluaron cápsulas de cranberry, dos dieron una dosis de 400 mg de sólidos de cranberry. Uno utilizó 2 gramos de concentrado de cranberry y otro utilizó tabletas con 1:30 partes de jugo concentrado.

En general, la calidad metodológica de los estudios fue buena. Cuatro (4) tuvieron un cegamiento en la asignación aleatoria. Cuatro (4) no declararon el método de aleatorización. Dos (2) utilizaron métodos de aleatorización no claros (pseudoaleatorios) y fueron declarados inadecuados. El diseño del estudio fue considerado doble ciego en 7 estudios, y 2 estudios no reportaron pérdidas en el seguimiento. En los otros estudios esta varía entre el 8 y el 55%. Dos (2) estudios reportan el análisis con intención a tratar.

Se realizó un meta-análisis con la información de 4 estudios, excluyéndose los estudios con diseño cruzado y los cuasi-aleatorios.

En resumen, el meta-análisis encontró que el cranberry reduce la incidencia de ITUs a 12 meses (RR 0.66, 95% IC 0.47 a 0.92) comparado con placebo. En estos estudios el cranberry fue más efectivo en reducir la incidencia de ITU en mujeres con infecciones recurrentes, que en hombres o mujeres ancianas, o en personas que requieran cateterismo. Sin embargo, no hubo comparación directa entre estos grupos.

Dentro de los estudios, aquellos que evaluaban personas con ITUs sintomáticas recurrentes, se encontraron 2 estudios que comparados con placebo redujeron el riesgo de ITUs. El riesgo relativo fue de 0.61 (IC95%:0.40-0.91). En personas con bacteriuria asintomática, este desenlace aún no ha sido evaluado.

En cuanto al aspecto económico, un estudio evalúa esta situación. Es más barato hacer profilaxis con tabletas de cranberry que con el concentrado en jugo de cranberry, siendo las tabletas dos veces más costo-efectivas que el consumo de jugo. En el paciente que presenta más de dos episodios de ITUs al año el ahorro en costos es mucho mayor.

Comparación de los productos derivados del cranberry vs placebo/controlado

Desenlace	No. de estudios	No. de sujetos	Riesgo relativo
1. Al menos una ITU sintomática	4	665	0.66 [0.47, 0.92]
1.1 Mujeres con ITU recurrentes	2	241	0.61 [0.40, 0.91]

Conclusión

Existe evidencia que permite concluir que el cranberry es efectivo en prevenir la recurrencia de las ITUs en mujeres y en pacientes mayores ancianos.

La adherencia al tratamiento es mayor con las tabletas de cranberry que con el jugo.

Se requieren experimentos clínicos aleatorizados para determinar la efectividad del cranberry en poblaciones susceptibles; el período de estudio debe ser más largo y se debe estandarizar la dosis a utilizar de manera científica.

Referencias

Referencias a estudios incluidos en esta revisión:

1. **Avorn 1994.** Avorn J, Monane M, Gurwitz J, Glynn R. Reduction of bacteriuria and pyuria with cranberry beverage: a randomized trial [abstract]. *Journal of the American Geriatrics Society* 1993;**41**(10 Suppl):SA13. [CENTRAL: CN-00400148]
Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;**271**(10):751-4. [MEDLINE: 8093138]
2. **Foda 1995.** Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Canadian Journal of Urology* 1995;**2**(1):98-102. [CENTRAL: CN-00433652]
3. **Haverkorn 1994.** Haverkorn MJ, Mandigers J. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice [letter]. *JAMA* 1994;**272**(8):590. [MEDLINE: 8057506]
4. **Kontiokari 2001.** Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberrylingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;**322**(7302):15713. [MEDLINE: 11431298]
5. **Linsenmeyer 2004.** *Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, Kirshblum S, Stock JA, Millis SR. Evaluation of cranberry supplement for reduction of urinary tract infections in individuals with neurogenic bladders secondary to spinal cord injury. A prospective, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Spinal Cord Medicine* 2004;**27**(1):29-34. [MEDLINE: 15156934]
6. **McMurdo 2005.** *McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IK. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age & Ageing* 2005;**34**(3):256-61. [MEDLINE: 15863410]

7. **Schlager 1999.** Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *Journal of Pediatrics* 1999;**135**(6):698-702. [MEDLINE: 10586171]
8. **Stothers 2002.** *Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Canadian Journal of Urology* 2002;**9**(3):1558-62. [MEDLINE: 12121581]
9. **Waites 2004.** *Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, DeVivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine* 2004;**27**(1):35-40. [MEDLINE: 15156935]
10. **Walker 1997.** Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA Jr. Cranberry concentrate: UTI prophylaxis [letter]. *Journal of Family Practice* 1997;**45**(2):167-8. [MEDLINE: 9267377]

Referencias a estudios excluidos de esta revisión:

11. **Jackson 1997.** Jackson B, Hicks LE. Effect of cranberry juice on urinary pH in older adults. *Home Healthcare Nurse* 1997;**15**(3):199-202. [MEDLINE: 9110682]
12. **Schultz 1984.** Schultz A. Efficacy of cranberry juice and ascorbic acid in acidifying the urine in multiple sclerosis subjects. *Journal of Community Health Nursing* 1984;**1**(3):159-69. [MEDLINE: 6569071]

Referencias adicionales:

13. **Foo 2000.** 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;**54**(2):173-81. [MEDLINE: 10872208]
14. **Foxman 2002.** Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine* 2002;**8**(113 Suppl 1A):5S-13S. [MEDLINE: 12113866]
15. **Hellstrom 1991.** Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 1991;**66**(2):232-4. [MEDLINE: 2001110]
16. **Hopkins 1994.** Hopkins WJ, Heisley DM, Jonler M, Uehling DT. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *JAMA* 1994;**272**(8):588-9. [MEDLINE: 8057504]
17. **Howell 2002.** Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002;**287**(23):3082-3. [MEDLINE: 12069670]
18. **Jepson 1998b.** Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. [Art. No.: CD001322. DOI: 10.1002/14651858.CD001322]
19. **Kahn 1967.** Kahn HD, Panariello VA, Saeli J, Sampson JR, Schwartz E. Effect of cranberry juice on urine. *Journal of the American Dietetic Association* 1967;**51**(3):251-4. [MEDLINE: 6035629]
20. **Katz 1994.** Katz LM. Reduction of bacteriuria and pyuria using cranberry juice. *JAMA* 1994;**272**(8):589. [MEDLINE: 8057505]
21. **Kelly 1977.** Kelly J. Clinical syndromes of urinary tract infection. *Current Therapeutics* 1977;**38**(7):15-21.
22. **Kinney 1979.** Kinney AB, Blount M. Effect of cranberry juice on urinary pH. *Nursing Research* 1979;**28**(5):287-90. [MEDLINE: 38439]
23. **Master List 2007.** United States Cochrane Center. Master list of journals being searched. <http://apps1.jhsph.edu/cochrane/masterlist.asp> (accessed May 2007).
24. **McLeod 1978.** McLeod DC, Nahata MC. Methenamine therapy and urine acidification with ascorbic acid and cranberry juice. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1978;**35**(6):654. [MEDLINE: 27096]
25. **Patton 1991.** Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Medical Clinics of North America* 1991;**75**(2):495-513. [MEDLINE: 1996046]
26. **Roberts 1979.** Roberts AP, Phillips R. Bacteria causing symptomatic urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria. *Journal of Clinical Pathology* 1979;**32**(5):492-6. [MEDLINE: 381327]
27. **Schmidt 1988.** Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios* 1988;**55**(224-225):173-81. [MEDLINE: 3063927]
28. **Stapleton 1997.** Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;**11**(3):719-33. [MEDLINE: 9378932]
29. **Winberg 1974.** Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica - Supplement* 1974, (252):1-20. [MEDLINE: 4618418]
30. **Wong 1984.** Wong ES, Fennell CI, Stamm WE. Urinary tract infection among women attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sexually Transmitted Diseases* 1984;**11**(1):18-23. [MEDLINE: 6546811]
31. **Zafri 1989.** Zafri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1989;**33**(1):92-8. [MEDLINE: 2653218]

Referencias de otras versiones publicadas de esta revisión:

32. **Jepson 1998a.** Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. [Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub4]
33. **Jepson 2004a.** Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub2]
34. **Jepson 2004b.** Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub3]

* Indica la mayor publicación para el estudio