

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
BASADO EN LA ANTIBIOTICOTERAPIA
TRADICIONAL PARA CASOS DE INFECCIONES
URINARIAS RECURRENTE POR *ESCHERICHIA COLI*
COMPARADA CON LA ADICIÓN DE JUGO DE
ARÁNDANOS COMO COADYUVANTE EN LA
CURACIÓN”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN FARMACIA**

DINIA PATRICIA ZAPATA BUSTOS

Tutor:

Dr. José Fabio Fernández Alemán

Lector:

Dr. Edgar Hernández Mora

SAN JOSÉ, COSTA RICA

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento del Problema	11
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
Justificación	14
Antecedentes	17
Internacionales	18
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL	22
Sistema Renal y Urinario	22
Anatomía y Fisiopatología del riñón	22
Inervación e Irrigación	23
Morfología Externa	24
Morfología Interna	24
Partes del Riñón	26
Nefrona	26
Glomérulo	27
Cápsula de Bowman	28
Sistema Tubular	29
Aparato Yuxtaglomerular	31
Anatomía y Fisiopatología de la vejiga	32
Uréteres	33
Vejiga urinaria	34
Uretra	34
Infecciones Urinarias	35
Definición y epidemiología	35
Etiología	36
Mecanismo de Acción	36
Microorganismos patógenos	37
Factores de riesgo del hospedero	38
Tipo de Infecciones	40
Complicaciones	43

Prevencción	43
Diagnóstico	44
Antibioticoterapia Tradicional o Tratamiento	45
Tipos de Tratamiento	45
Uso racional de los antibióticos	47
Medidas para asegurar el uso racional de antibióticos en los hospitales.....	48
Tipos de Familia antimicrobiana	50
Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana	50
Mecanismo de acción	51
Inhibidores de la síntesis proteica	52
Mecanismo de acción	52
Antibióticos que inhiben la síntesis de ácido nucleicos.....	55
Mecanismo de acción	55
Resistencia de los antimicrobianos.....	56
Prevencción de la resistencia a los antimicrobianos.....	59
Escherichia coli	64
Epidemiología.....	65
Clasificación taxonómica	65
Resistencia Bacteriana	66
Características morfológicas y bioquímicas.....	66
Patogenicidad	67
Mecanismo de virulencia en el tracto urinario	69
Jugo de Arándano	70
Historia	71
Características Generales	72
Mecanismo de acción.....	72
Eficacia contra infecciones urinaria	74
Beneficios para los pacientes	75
Población	75
Mujeres adultas con historia Epidemiológica de infecciones urinarias recurrentes (ITU).	76
Manejo de las infecciones recurrentes	77
Prevencción de la Recurrencia	78

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	79
Método.....	79
Fuentes de Información	80
Categoría de análisis	82
Categoría 1. Infecciones Urinarias.....	82
Categoría 2. E. coli.....	82
Categoría 3. Tratamiento.....	82
Categoría 4. Mecanismo de acción.....	82
Categoría 5. Antibacteriano.....	83
Categoría 6. Población	83
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	83
Variable # 1. Eficacia preventiva	83
Variable # 2. Mecanismo de acción.....	95
Variable # 3. Efecto coadyuvante.....	107
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	113
Conclusiones.....	113
Recomendaciones.....	114
Referencias.....	115

Tablas

Tabla 1. Estructuras anatómicas internas.....	25
Tabla 2. Segmentos del sistema tubular.....	29
Tabla 3. Etiología de microorganismos patógenos.....	37
Tabla 4. Elementos que causan los factores de riesgo del hospedero.....	39
Tabla 5. Tipo de infecciones Urinarias.....	41
Tabla 6. Posología recomendada de antimicrobianos para infección de vías urinarias no complicadas.....	46
Tabla 7. Medida para el uso racional de los antimicrobianos.....	48
Tabla 8. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana.....	51
Tabla 9. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica.....	53

Tabla 10. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácido nucleico.....	55
Tabla 11. Pasos para prevenir la resistencia de los antibióticos.....	59
Tabla 12. Clasificación Científica.....	65
Tabla 13. Tipos de infecciones causadas por <i>Escherichia coli</i>	67
Tabla 14. Causas urológicas de recaída o persistencia bacteriana.....	76
Tabla 15. Métodos preventivos.....	77
Tabla 16. Fuente de información.....	79
Tabla 17. Efecto de las cápsulas de jugo de arándano en el riesgo de infecciones urinarias por catéter.....	87
Tabla 18. Episodios de ITU diagnosticados y tratados con jugo de arándano y placebo durante veinte cuatro semanas.....	90
Tabla 19. Recurrencia y cepas bacterianas que causan ITU.....	93
Tabla 20. . Inhibición del porcentaje de la adherencia de <i>E. coli</i> ATCC®53503™ a células epiteliales mediante compuestos fenólicos.....	104

Figuras

Figura 1. Anatomía Fisiológica del riñón.....	23
Figura 2. Estructura Interna del Riñón.....	26
Figura 3. Tipos de nefronas.....	27
Figura 4. Representación esquemática del Glomérulo.....	28
Figura 5. Cápsula de Bowman.....	29
Figura 6. Sistema tubular.....	31
Figura 7. Aparato yuxtglomerular.....	32
Figura 8. Anatomía Fisiológica de la Vejiga.....	33
Figura 9. Uréteres, Vejiga y Uretra.....	35
Figura 10. Ciclo de actividades y funcionamiento del comité de infecciones y antibióticos.....	49
Figura 11. Antimicrobianos que alteran la síntesis proteica.....	54
Figura 12. Principales clases, blancos y tiempo al reporte de resistencia.....	56
Figura 13. Porcentaje de resistencia por país en infecciones del tracto urinario.....	58
Figura 14. Estructura Enterobacteriaceae de <i>Escherichia coli</i>	66

Figura 15. Adhesividad de <i>E. coli</i> a las células uroepiteliales de la vejiga urinaria.....	69
Figura 16. Jugo de arándano.....	70
Figura 17. Arándano rojo americano.....	71
Figura 18. Monómero de flavona y las tres estructuras de proantocianidina tipo A.....	73
Figura 19. Índice de ITU a los seis meses pre y post consumo de jugo de arándano.....	83
Figura 20. Aumento del tiempo hasta la primera UTI después del consumo de jugo de arándano durante dos semanas.....	84
Figura 21. Especies bacterianas presentes antes y después del consumo de arándano con énfasis en <i>E. coli</i>	85
Figura 21. Actuación en tiempo de los grupos de placebo y arándano en infecciones urinarias.....	88
Figura 23. Microorganismos presentes en algunas pacientes luego de la recolección de orina.....	90
Figura 24. Distribución de los patógenos causantes de ITU recurrente en las participantes del ensayo clínico durante los dos periodos de estudio.....	94
Figura 25. Medición de la fuerza de adhesión de las células <i>E. coli</i>	96
Figura 26. Tiempos de dilución para inhibir la hemaglutinación de <i>E. coli</i>	99
Figura 27. Cambios en la adhesividad <i>E. coli</i> en el epitelio después de la opsonización de la orina.....	100
Figura 28. Capacidad de formación de biopelículas de <i>E. coli</i> después de la opsonización de la orina.....	101
Figura 29. Efecto del tratamiento sobre la población total y cada uno de su sexo.....	108
Figura 30. Línea de tiempo de evolución de episodios de ITU tratado con extracto de arándano..	110

Dedicada principalmente a mis dos pilares más importantes de mi vida que son mis padres, por nunca dejarme caer, a mis dos tías que han sido cómplices de este proceso, y a mis abuelos por estar pendiente de mí siempre, sin ellos nada de esto hubiese sido posible.

Agradezco a Dios, a mi familia, mis amigos y a esa persona especial, por darme fuerzas para llegar a cumplir esta meta y apoyarme en los momentos más difíciles de este camino, también a mi tutor el Dr. José Fabio Fernández Alemán por la ayuda condicional e incondicional de esta investigación.

Resumen

El tema de investigación del siguiente trabajo consiste en la eficacia del tratamiento farmacológico basado en la antibioticoterapia tradicional para casos de infecciones urinarias recurrentes por *Escherichia coli* comparada con la adición de jugo de arándano como coadyuvante en la curación.

El objetivo principal es analizar la eficacia terapéutica de la antibioticoterapia tradicional para casos de infecciones urinarias por *E. coli* en comparación con la adición de jugo de arándano como coadyuvante en la curación. Los objetivos específicos serían, determinar la eficacia preventiva del jugo de arándano en mujeres adultas que presentan infecciones urinarias; describir el mecanismo de acción por el cual el jugo de arándano realiza su efecto en infecciones urinarias recurrentes por *E. coli* y comparar la ventaja del efecto coadyuvante del jugo de arándano como tratamiento en ITU recurrentes, en relación con la antibioticoterapia tradicional. La investigación se realizó por medio de una revisión bibliográfica a través de artículos científicos.

Con base en la documentación escrita, el propósito de este estudio es examinar: ¿Cuáles son los efectos coadyuvantes del jugo o extracto de arándano que aportan gran beneficio en casos de ITU recurrentes por *E. coli* en comparación con la antibioticoterapia tradicional?

Dentro de los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron todos aquellos estudios realizados en humanos y animales en el periodo comprendido del 2010 al 2017, estudios que demuestran los beneficios preventivos del jugo de arándano, también aquellos artículos que se refieran a la antibioticoterapia tradicional y el efecto coadyuvante del jugo de arándano para cepas de *E. coli* y estudios donde han trabajado con muestras de mujeres adultas con infecciones urinarias, dentro de la misma línea de tiempo. Se excluyeron los artículos que no presentaba la población estudiada, ni respaldo bibliográfico y los que no estaban dentro de las fechas de publicación de estudio.

Como conclusión, el jugo de arándano disminuye y previene las infecciones del tracto urinario causados por *Escherichia coli*, lo cual queda demostrado en varios de los análisis realizados. Y la recomendación principal es fomentar a los profesionales de la salud por realizar estudios de aprendizaje sobre las alternativas terapéuticas ya que existen muchas en nuestro país, con el fin de promover una buena atención farmacéutica al paciente apoyado en argumentos científicos.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describirán las generalidades del trabajo de investigación correspondientes al problema que se pretende resolver, así como los objetivos que se cumplirán en el progreso de esta investigación, los motivos en sí para su desarrollo y se facilitará una perspectiva general del proyecto.

Planteamiento del Problema

Dentro del amplio rango de patologías urológicas, la trascendencia que han adquirido las infecciones del tracto urinario (ITU) consisten en que su recurrencia asciende a casi el 50% en el primer año cuando se diagnostica la primera infección, tanto en mujeres como en hombres, y en su mayoría la bacteria que más se aísla de estos casos es *Escherichia coli* (*E. coli*), en al menos 75% a 90% de infecciones recurrentes. La principal relación de este problema con los objetivos de la investigación es la resistencia a los antibióticos que se produce, el gasto de recursos humanos y económicos consecuente con la dinámica diagnóstica y pronóstica que envuelve este tipo de infecciones, por lo cual se va a demostrar, con hechos científicos, que la prevalencia de este fenómeno se puede reducir debido a que existen otras alternativas de uso que no se relacionan con la terapia basada en el uso de antibióticos tradicional (curativa y profiláctica), sino con productos naturales, siendo el extracto de arándano uno de los coadyuvantes más investigado, impulsado y recomendado en este tipo de infecciones. (Greenberg et al, 2015, pp.95-389).

Con base en la problemática de estudio el objetivo es lograr demostrar que el extracto de arándano o jugo de arándano inhibe la adherencia que necesitan las bacterias de la especie *E. coli* a las células epiteliales de la vía urinaria y poder reducir, a un período curativo más corto las infecciones o prevenir que éstas recurran e, inclusive, se originen, con el fin de satisfacer la salud del paciente y disminuir los procesos de generación de resistencia de los microorganismos a los antibióticos. (Ruz, et al, 2009, p. 513)

La revisión bibliográfica es viable, pues se muestra suficiente evidencia en ella de que el jugo o extracto de arándano *versus* placebo causa impacto en la resolución y prevención de ITU recurrentes e incluso a nivel profiláctico, es decir, tal como en el 2012, en la revista Nutrición y Salud, los investigadores compararon productos que contenían arándano adicionados a la antibioticoterapia tradicional o empírica, utilizando una prueba de sensibilidad a los antibióticos (PSA) para establecer cuál era resistencia bacteriana, lo cual resultó beneficioso ya que se comprobó que los productos de arándano de diferentes casas comerciales, otorgan más protección.(Mora, 2012, p.1)

Para el tratamiento con jugo o extracto de arándano, la literatura reporta que el efecto va a depender de la cantidad que se administre y de la duración con que el producto llegue al sitio de acción para ejercer su efecto, por lo que se recomienda en una ITU recurrente por *E. coli* la toma de 10 onzas (240-300ml) por día en presentación líquida y en cápsula, una dosis inicial de 108 mg, es decir, tres cápsulas y luego una cápsula al día. Una de las limitaciones de este tratamiento es que la administración se debe realizar durante un período de 3 a 12 meses, siendo este intervalo de tiempo el que demuestra mantener a los pacientes libre de infecciones recurrentes. (Sibaja y Vargas, 2013, p.3)

La población que se ve más afectada ante esta problemática son las mujeres adultas, población dentro de la cual se presenta una incidencia de 15% de infecciones anualmente. Esta adhesión o unión microbiana al epitelio de la uretra, puede estar relacionada con factores genéticos de la mujer, ya que la deficiencia de estrógenos que se pierde con la edad, alteran la nutrición genital, la biota indígena del tracto urinario y, por consiguiente, favorece la colonización de bacterias uropatógenas como *E. coli*. Otros factores que se incluyen en el incremento de las infecciones, es la orina residual, que se debe a problemas de inmovilidad pélvica o por la retención voluntaria de la micción y, también, debido a la actividad sexual, ya que el coito puede favorecer la colonización del tracto urinario por microorganismos. (Wurgaft, 2010, p.2)

La magnitud de los problemas a la adherencia terapéutica se debe a la ausencia de síntomas una vez empleado y/o transcurrido una parte del tratamiento que de pronto es abandonado por los pacientes, y a la efectividad de los medicamentos, por lo que el abandono e incumplimiento de la terapia hace que se dé una nueva colonización del patógeno que causa las infecciones, en presencia de reservorio como riñón o próstata; sin embargo, algunos estudios han revelado que es posible hacer modificaciones en el curso terapéutico para mejorar la adherencia al tratamiento, lo cual se logra plenamente en unos pocos años con la ayuda de nuevas alternativas que tienden a ser más rápidas y eficientes. (Sanahuja, Martínez et al., 2012, p.2)

Dentro de los efectos adversos el consumo de jugo o productos de arándano se encuentran la generación de problemas gastrointestinales como molestias digestivas, dolor abdominal, cólicos, diarreas leves, náuseas, vómitos y las no relacionadas a problemas digestivos como micción frecuente y reacciones alérgicas a los componentes, siendo éste uno de los principales factores por lo que los pacientes abandonan el tratamiento o consumo de arándanos por no tolerar los síntomas adversos que ocurren, por lo general, en muy poca frecuencia. (Jerson y Craig, 2007, p.9)

Una de las tantas problemáticas que se presentan a la hora de elegir una farmacoterapia para mejorar los síntomas y enfermedades, es la falta de información acerca del uso de productos naturales, ya que estos pueden mejorar la salud de las personas y aumentar el conocimiento del profesional en Salud. Esta investigación es, sin duda, una contribución a la práctica médica, ya que con ello se pretende reducir el uso de los productos que no ejercen un efecto positivo en la salud de los pacientes, y que, por lo tanto, son necesarias otras alternativas para los medicamentos de uso tradicional a través de tratamientos convencionales o coadyuvantes, con el fin de mejorar la salud de las personas y el grado de conocimiento de los profesionales bajo evidencia científica. (Díaz, Morales, et al, 2016, p.9)

Por lo tanto, el propósito de este estudio es examinar: ¿Cuáles son los efectos coadyuvantes del jugo o extracto de arándano que aportan gran beneficio en casos de ITU recurrentes por *E. coli* en comparación con la antibioticoterapia tradicional?

Objetivo General

Analizar la eficacia terapéutica de la antibioticoterapia tradicional para casos de infecciones urinarias por *E. coli* en comparación con la adición de jugo de arándano como coadyuvante en la curación.

Objetivos Específicos

Determinar la eficacia preventiva del jugo de arándano en mujeres adultas que presentan infecciones urinarias.

Explicar mediante estudios clínico el mecanismo de acción por el cual el jugo de arándano realiza su efecto en infecciones urinarias recurrentes por *E. coli*.

Comparar la ventaja del efecto coadyuvante del jugo de arándano como tratamiento en ITU recurrentes, en relación con la antibioticoterapia tradicional.

Justificación

Esta investigación es conveniente ya que permite ofrecer alternativas de uso de extracto de arándanos en tratamientos para infecciones urinarias recurrentes por *E. coli*, una opción que se basa en un producto natural y que se apoya en evidencia científica, la cual podría resultar muy beneficiosa y más aceptada en la población debido a la disminución de los síntomas a corto plazo y una mejor conexión terapéutica que los tratamientos tradicionales, sabiendo que, en su mayoría, a los pacientes no les gusta tomar terapias o regímenes a largo plazo por lo que prefieren y optan por medicina natural.

Por esta razón, es que los pacientes buscan otras medidas para disminuir o eliminar los síntomas causados por las infecciones urinarias, lo cual se ha demostrado en diferentes estudios clínicos, que el jugo de arándano en comparación con un placebo o ningún tratamiento, tiene un actividad preventiva debido a su mecanismo de acción donde evita que los microorganismo se unan a las

paredes de la uretra o vejiga, y resulta beneficioso para impedir la reanudación de una nueva infección o la propagación de ésta; es por esto que se estudia la medicina natural con el fin de contrarrestar los medicamentos sintéticos que hoy en día causa resistencia ante ciertos patógenos infecciosos. (Jepson, Williams y Craig, 2012, p. 2)

Dentro de la población que se vería beneficiada con los resultados de esta investigación serían las mujeres adultas ya que son el grupo que con más frecuencia realizan consultas a las farmacias y centros clínicos con este tipo de infecciones, de tal modo, que ayudaría a reducir la prevalencia de este microorganismo en los casos de ITU recurrentes con la ayuda de información obtenida sobre productos que realizan una función similar a los antibióticos, pero de forma natural y con menos efectos secundarios que la terapia tradicional.

De este modo el trabajo se efectúa por medio de una revisión bibliográfica para evidenciar la información que puede conllevar a una mejor adherencia a tratamientos, dando a conocer estas alternativas de uso y evitar una reaparición del microorganismo patógeno, causando una nueva infección, y por consiguiente, un aumento de casos en la estadística de las recidivas; por otro lado, se continuarán dando interrupciones de los tratamientos generando mecanismos de resistencia bacteriana, tiempos muy prolongados sin la resolución del problema infeccioso en sí, ante la posibilidad de mejorar la calidad de vida de las personas y su rutina diaria.

Los productos a base de arándanos se consideran seguros y útiles en la población de estudio y buenas contrapartes en la resistencia de *E. coli* en la generación de ITU, sin embargo, sería conveniente que exista evidencia suficiente que respalde su uso preventivo ante infecciones urinarias y estudios prospectivos que evalúen el enfoque beneficioso cualitativo contra *E. coli*, utilizando este tipo de tratamiento como método alternativo o coadyuvante. (Aranda, 2016, p.3)

De esta manera se ayudaría a resolver este tipo de problemas y reducir la incidencia de consultas y la prevalencia de casos relacionados con ITU en un período más corto. Esta investigación es

trascendental para la sociedad, ya que el uso de este tipo de producto natural posee poca fuente informativa o no se ha investigado bien, por lo que se quiere recopilar amplios datos que motiven a la población el uso de productos de arándano como coadyuvante en la curación y prevención de infecciones urinarias y de esta manera evitar la falta de adherencia a los tratamientos que se originan por la aparición de reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

Los estudios sobre el uso de arándanos demuestran que, en su gran mayoría, aquellos realizados en mujeres adultas, comprueban una disminución de las recurrencias de infección de la vía urinaria en un período de seis meses, por lo tanto, el consumo de productos de arándanos en pruebas aleatorias demuestra, una vez más, que es eficiente y seguro en este grupo de población, pues sus resultados arrojan datos positivos que evidencian el efecto coadyuvante de este producto, lo cual es un tratamiento más factible y más rápido para la curación y prevención en este grupo de pacientes . (Ruz et al., 2009, p.3)

Con esta investigación también se pretende llenar vacíos de conocimiento, tanto en la sociedad como en la práctica diaria de los profesionales de la salud, ya que, en su mayoría, la ausencia de este tipo de información no los hace optar por alternativas más viables para el tratamiento de ITU recurrentes, por lo que se procura con este estudio que dichos profesionales brinden una evidencia sólida que puedan facilitarle al paciente para su curación y prevención en períodos más breves. De este modo, será posible alimentar el conocimiento acerca de los usos que se le puede dar a los productos naturales basados en arándanos que se encuentran disponibles en el mercado y en distribuidoras farmacéuticas, siempre y cuando estas compañías usen de manera racional el extracto que contiene el principio activo para las preparaciones a base de este producto y no se pierda la parte más efectiva del fruto.

Antecedentes

A lo largo de la historia, las infecciones urinarias han ido en incremento, siendo parte de las consultas médicas más frecuente en los centros de salud, tanto en hombres como en mujeres, lo cual ha conllevado al conocimiento de la existencia de especies muy comunes de bacterias patógenas del tracto urinario que infectan la uretra, la vejiga, el riñón y próstata, provocando infecciones de tracto urinario o ITU. La infección recurrente corresponde a tres episodios sintomáticos de ITU no complicada, con al menos un cultivo positivo en un periodo de doce meses el cual puede ser causado por una reinfección (cuando la infección se ha erradicado de forma exitosa y un nuevo organismo se introduce en ausencia de reservorio) o recidiva (reaparición de un organismo proveniente de un reservorio, por lo general, la próstata o el riñón, poco después de haber terminado el tratamiento). En conjunto, las recurrencias suelen aparecer de un 25% a 50% de ITU tratadas con antibióticos, y dentro de ellas se encuentran las ITU adquiridas en la comunidad en el primer lugar, siendo *Escherichia coli* la bacteria patógena más aislada, en por lo menos un 75% a 90% de los casos. (Greenberg et al, 2015, pp.95-389)

Actualmente, se buscan terapias alternativas que se han vuelto herramientas útiles en la lucha contra las infecciones urinarias ya que el extenso uso de los antibióticos ha hecho que las bacterias, también, se adapten al factor negativo del entorno y desarrollen lo que se llama mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos. Sin embargo, la mayor parte de la recurrencia se relaciona con el continuo contacto de la fuente infecciosa, sin que hasta la fecha haya un agente farmacológico profiláctico diferente a los antibióticos. Como consecuencia, las casas farmacéuticas invierten mucho dinero anualmente en la creación de nuevas combinaciones de antibióticos e inhibidores de actividad enzimática para contrarrestar los mecanismos de resistencia que se han descubierto, sin lograr erradicar completamente la recurrencia por reinfección o recidiva. (Pérez et al, 2011, p. 4)

Se ha utilizado desde 1914 el jugo de arándanos como coadyuvante en la prevención de infecciones urinarias, no obstante, Blatherwick fue quien publicó por primera vez que el fruto contenía gran cantidad de ácido benzoico, por lo cual en 1984 es cuando Sobota publica los

beneficios del arándano por su capacidad de inhibición de la adhesión bacteriana, principalmente, por *E. coli*, debido a que sus componentes impiden que las adhesinas y flagelos de las bacterias se unan a las paredes de la uretra, previniendo así dicha infección. Por otra parte, numerosos estudios clínicos se han llevado a cabo para evaluar el efecto preventivo del arándano contra infecciones urinarias la cual incluyen varios metaanálisis recientes. Cabe mencionar que se puede encontrar extracto de arándano en diferentes presentaciones como Cysticlean® del laboratorio Vita Green Europa SA, que contiene 118 mg de proantocianidinas de tipo A (PACs) por comprimido o sobre, la cual muestra una importante inhibición de la adherencia de *E. coli* a las células uroteliales en estudios realizados. (Risco et al, 2010, p.3)

Internacionales

A nivel internacional se ha investigado mediante fuentes bibliográficas el contenido de información valiosa proveniente de diferentes países, el cual conlleva a enfatizar y abordar de manera más precisa la recolección de datos importantes que suplementen el tema que se requiere investigar para redactar de forma clara lo que se pretende comunicar e incluir las diferentes citas y referencias bibliográficas para contextualizar, justificar y verificar los siguientes antecedentes.

En Italia, el estudio de Ledda, Bottari et al., en 2015, denominado “*Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower urinary tract infections: a pilot study*” (La administración de suplementos de arándano en la prevención de infecciones no graves del tracto urinario inferior: un estudio piloto), se evaluaron los efectos profilácticos mediante un suplemento con extracto de arándano en pacientes con ITU durante un seguimiento de 2 meses. Se tomó a un grupo de individuos y se les administró una cápsula con extracto de arándanos durante sesenta días, los resultados clínicos se compararon entre los pacientes que no tomaron este suplemento. Se concluyó que el extracto de arándanos resultó ser eficaz y seguro en la prevención de infecciones urinarias.

Anteriormente, en España, Salo, Uhari, et al., en 2012, publicaron el estudio “*Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-*

controlled trial” (Jugo de arándano para la prevención de recurrencias de infecciones del tracto urinario en niños: un ensayo aleatorizado controlado con placebo), en el cual se evaluó si el zumo de arándanos puede prevenir las ITU en niños mediante un ensayo clínico aleatorio en bloques de cuatro donde unos recibían el zumo y otros el placebo, se obtuvo como resultado la reducción absoluta de riesgos y se concluyó que el zumo de arándanos disminuye el número de episodios totales de ITU por *E. coli* en los individuos muestreados. En microbiología de alimentos, se conoce como zumo al jugo de una fruta; es decir, que en este estudio los resultados son extrapolables al jugo de arándanos o a su extracto.

Nuevamente en España, Barnoiu, Sequeira, et al., en 2014, se publica el estudio “*American cranberry (proanthocyanidin 120mg): Its value for the prevention of urinary tracts infections after ureteral catheter placement*” (Arándano americano (proanthocyanidin 120mg): su valor para la prevención de infecciones del tracto urinario después de la colocación del catéter ureteral), en el que el objetivo fue demostrar la eficacia del jugo de arándano como coadyuvante en un tratamiento profiláctico, a través de un ensayo prospectivo en pacientes que presentaban catéter doble J y se concluyó que el arándano (120 mg) tiene un efecto adyuvante en la prevención de la ITU en pacientes portadores de catéteres doble J tras la cirugía.

Wang, Cheng, et al., 2012, en China, publican el estudio "*Cranberry-Containing Products for Prevention of Urinary Tract Infections in Susceptible Populations*". (Productos que contienen arándano para la prevención de infecciones del tracto urinario en poblaciones susceptibles). El objetivo de esta investigación fue evaluar los productos que contengan extracto de arándano para la prevención de ITU y examinar los factores que influyen en su eficacia, se realizó de forma aleatoria comparando la prevención de los productos *versus* placebos o no placebos y como resultado se observó la efectividad en aquellos que consumieron jugo de arándano y productos de arándanos. En esta ocasión, se concluyó que los productos de arándanos se asocian a un efecto protector contra infecciones urinarias.

MacMurdo, et al., en 2008, en el Reino Unido, redactan el artículo "*Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections. A randomized controlled trial in older women*". (Arándano o trimetoprim para la prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario. Un ensayo controlado aleatorizado en mujeres mayores). El artículo planteó como objetivo comparar la efectividad del extracto de arándano utilizando trimetropim en dosis bajas en mujeres adultas, para lo cual se tomó un grupo de ciento treinta y siete mujeres por muestreo aleatorio y un grupo se trató con trimetropim, otras con extracto de arándano, y como resultado se obtuvo que, en las mujeres tratadas con el extracto de arándanos, el tiempo de recurrencia fue menor en comparación con el grupo tratado con trimetropim. La conclusión que se obtuvo fue que trimetropim presentaba una ventaja muy limitada con respecto del extracto de arándanos, lo cual permitiría que éste fuese una alternativa como tratamiento coadyuvante ya que la mayoría de los antibióticos presenta resistencia.

Amador, Barajas, et al., en 2014, publicaron en España el artículo: "*Efectividad de la ingestión de arándano rojo sobre las infecciones del tracto urinario en embarazadas*". Este artículo tuvo como objetivo evaluar la efectividad del jugo de arándanos en infecciones urinarias recurrentes en una población especial: las mujeres embarazadas, mediante un estudio aleatorio de triple ciego. Como resultado se observó que la bacteriuria presente durante la gestación iba en disminución, así las complicaciones causadas por ésta, es decir, en él se logró probar una disminución de la morbimortalidad maternofoetal y como consecuencia de la economía en la salud pública.

Para Juthani, Peter, et al., en 2016, en Connecticut, Estados Unidos, en su estudio: "*Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial*". (Efecto de las cápsulas de arándano en la bacteriuria más piuria entre las mujeres mayores en hogares de ancianos: un ensayo clínico aleatorizado); se comprobó el efecto del arándano mediante capsulas orales en un grupo de pacientes mujeres adultas mayores que presentaban bacteriuria con piuria.

En 2011, en España, González, Palacios, et al., publican el estudio *"Las infecciones urinarias y su prevención."* El objetivo de este estudio fue analizar las nuevas medidas de prevención en infecciones urinarias mediante una revisión de los diferentes aspectos microbiológicos, fisiopatológicos y factores de virulencia de *E. coli*, en relación con los polisacáridos del grupo sanguíneo ABO expresados en células del tracto urinario. Aquí se observó que existe escasa evidencia científica al respecto del uso de dichos azúcares característicos de los grupos A, B o AB que forman parte también de la pared de la bacteria y que estaría encaminado a la búsqueda de vías alternativas, siendo una de ellas el uso de inhibidores de adherencia bacteriana como posible método preventivo.

También en el 2011, Garat, en Barcelona, realiza un estudio llamado *"Tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría con extracto de arándano rojo americano."* El propósito de este estudio fue examinar la eficacia y tolerancia de extracto de arándano en niños con ITU frecuente valorando un grupo de pacientes sin otra patología orgánica, observándose un 100% de prevención y un 92% de ausencia de síntomas, por lo que se puede concluir que existe una gran eficacia del producto y que no presenta efectos secundarios al respecto.

Otro grupo de científicos, Marielle, Beerepoot et al., en el 2012, publicaron el artículo titulado: *"Eficacia del uso de arándanos para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario."* La meta de este artículo fue realizar una comparación entre el jugo de arándano y la profilaxis antibiótica en la prevención de infecciones urinarias, realizando un ensayo de doble ciego en un grupo de mujeres premenopáusicas empleando trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y jugo de arándanos. Se concluyó que hubo un número notablemente menor de ITU sintomáticas en el grupo al que se le administró jugo de arándanos, en comparación con el grupo que recibió TMP-SMX únicamente, sin embargo, la eficiencia de la antibioterapia no desplaza la resistencia bacteriana.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

En el siguiente capítulo se expondrán términos y conceptos que ayudarán a entender los resultados obtenidos durante la presente investigación. De igual manera será de gran ayuda y ventaja para quienes quieran tener conocimiento sobre el uso de jugo o extracto de arándano para las infecciones urinarias recurrentes por *E. coli*.

Sistema Renal y Urinario

Al considerar las infecciones urinarias del tracto urinario, la anatomía humana es fundamental para lograr una mejor comprensión. De esta forma se expondrá, a continuación, una explicación de los puntos más importantes de ello. (Hemstreet, 2008a, p.2)

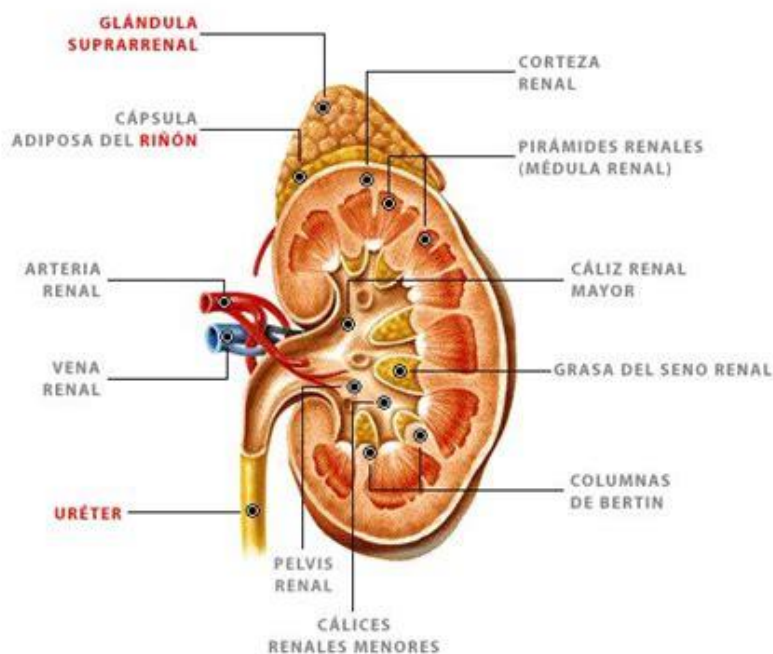
Anatomía y Fisiopatología del riñón

El riñón consta de tres capas: la corteza (capa exterior), la médula y la pelvis renal. La sangre fluye a la corteza y a la médula a través de la arteria renal, que se divide en arterias más pequeñas. Los riñones se sitúan a ambos lados de la columna vertebral en la parte inferior de la espalda. La función del riñón consiste en filtrar los productos residuales de la sangre para eliminarlos por la orina, y los dos riñones, además de esta función desempeñan otras funciones vitales, como el mantenimiento de la homeostasia (equilibrio interno del cuerpo), la regulación de la presión arterial, la presión osmótica y el equilibrio ácido-básico del organismo. (Hemstreet, 2008b, p.2)

Por otro lado, el riñón presenta la nefrona una estructura que está formada por el glomérulo rodeado por la cápsula de Bowman que desemboca en el túbulo contorneado. Las nefronas son conductos largos compuestos por varios segmentos, donde cada uno desempeña diversas funciones relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis del organismo y cada segmento de la nefrona tiene un aporte sanguíneo que regula el gradiente iónico. (Hemstreet, 2008c, p.2)

Hemstreet (2008), describe al glomérulo como una estructura que se encuentra entre las arteriolas aferentes y eferentes, y que permite durante la filtración el paso de proteínas de un tamaño determinado con una carga definida, esta filtración está controlada por un equilibrio de las presiones oncótica e hidrostática. Por otra parte, la membrana basal glomerular presenta numerosos podocitos que aumentan la superficie de absorción y forman los poros por los que pasa el filtrado. Una lesión en la membrana basal o del endotelio capilar puede producir el paso de grandes cantidades de albumina a la orina. La presencia de albumina en la orina o de otras microproteínas es un indicador de lesión glomerular o tubular. (p.3)

Figura 1. Anatomía Fisiológica del riñón



Fuente: (Ariznavarrera, Cardinali, Gil, Mora, Tamargo, Cachofeino, Escrich, Cahera y Romano, 2005a, p 404)

Inervación e Irrigación

Según Cutillos (2012) los riñones están formados por nervios renales que son parte del ganglio celiaco, estructura que forma parte del sistema nervioso autónomo simpático. Los nervios renales forman el plexo renal dentro del riñón, acompañado de las arterias renales de modo que regulan el flujo sanguíneo renal. Las arterias renales derecha e izquierda al penetrar por el hilio renal llegan a formar parte del pedículo renal, asegurando así un aporte de sangre suficiente, favoreciendo entre un 20-25% del gasto cardiaco. (p.2)

Dentro de cada riñón las arterias renales sufren de divisiones, originando ramas de menor calibre, denominadas arterias segmentarias y éstas, a su vez se ramifican en arterias interlobulares, y éstas dan origen a las arterias arciformes que rodea las pirámides, la corteza y la medula, aquí se ramifican las arterias interlobulillares, que dan paso a las arteriolas aferentes y éstas a los capilares del glomérulo en la cápsula de Bowman. (Cutillas, 2012a, p.4)

Morfología Externa

Los riñones son de un color rojizo, tienen forma de habichuela o de frijol, en el adulto pesan entre 130 g y 150 g cada uno y miden unos 11cm aproximadamente. Cada riñón cuenta con un polo superior e inferior, dos caras, la anterior y posterior, además cuenta con dos bordes el convexo y el cóncavo, en donde presenta en la porción central el hilio renal. En el parénquima renal se encuentra la cápsula fibrosa, por fuera la cápsula adiposa y en la parte más externa se encuentra la aponeurosis renal. (Cutillas, 2012b, p.3)

Morfología Interna

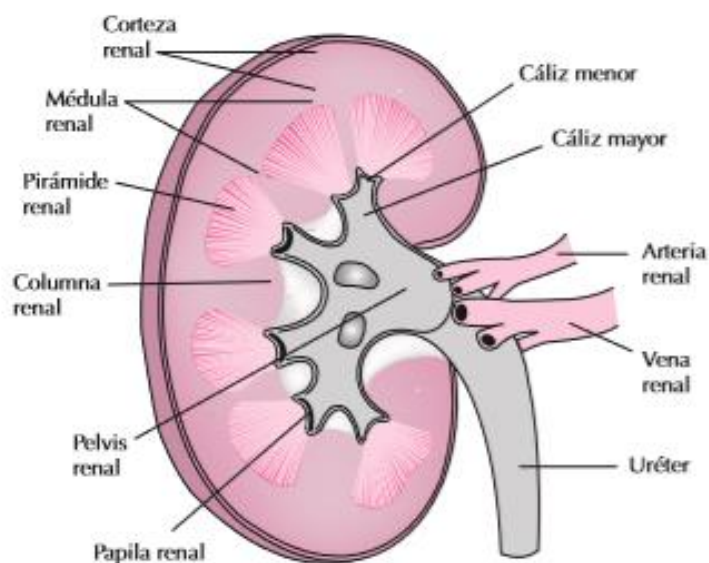
En la corte frontal del riñón se observan diferentes elementos que conforman esta estructura anatómica, dentro de ellas se encuentra las siguientes:

Tabla 1. Estructuras anatómicas internas

Estructura Anatómica	Características
Seno Renal	Es una cavidad del riñón que se forma después del hilio renal, las cuales presenta las arterias y venas renales, es decir, los cálices menores y mayores y la pelvis renal.
Parénquima Renal	El parénquima renal es la parte que asegura las funciones renales, constituidas por las nefronas, cada una con una parte en la corteza y otra en la médula renal.
Corteza Renal	Es una zona del parénquima que se encuentra situada por debajo de la cápsula fibrosa, con un aspecto liso y rojizo. Además, aquí se dispone de los corpúsculos renales y los conductos contorneados de las nefronas.
Médula Renal	La médula presenta un color marrón y una textura enfriada, la cual presenta estructuras cónicas, denominadas pirámides renales, cuyos vértices son llamados papilas.

Fuente: (Cutillas, 2012c, p. 3)

Figura 2. Estructura Interna del Riñón



Fuente: (Ariznavarrera et al, 2005b, p 405)

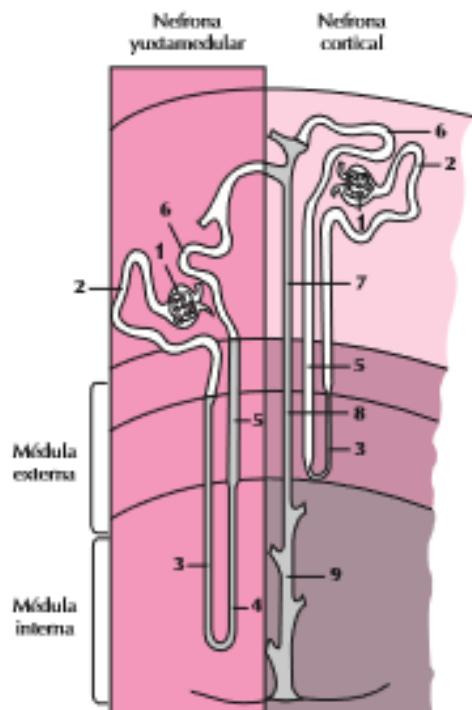
Partes del Riñón

A continuación, se presentan las estructuras que conforman la anatomía del riñón, con sus respectivas características y definiciones conceptuales.

Nefrona

Según Ariznavarreta et al (2005) hace referencia de que la nefrona es la unidad funcional del riñón y que contiene alrededor de un millón de ellas repartidas por toda la corteza, reduciéndose con la edad. Esta estructura es la responsable de la formación de orina, presenta un grupo especializado de células que filtran la sangre y que modifica de manera selectiva el líquido filtrado a través de la reabsorción y la secreción de diversas sustancias. Cabe mencionar que la cápsula de Bowman es parte de la nefrona, engloba el glomérulo y por un espacio se recoge el líquido filtrado, esta cápsula también consta de células epiteliales modificadas. (p.405)

Figura 3. Tipos de nefronas

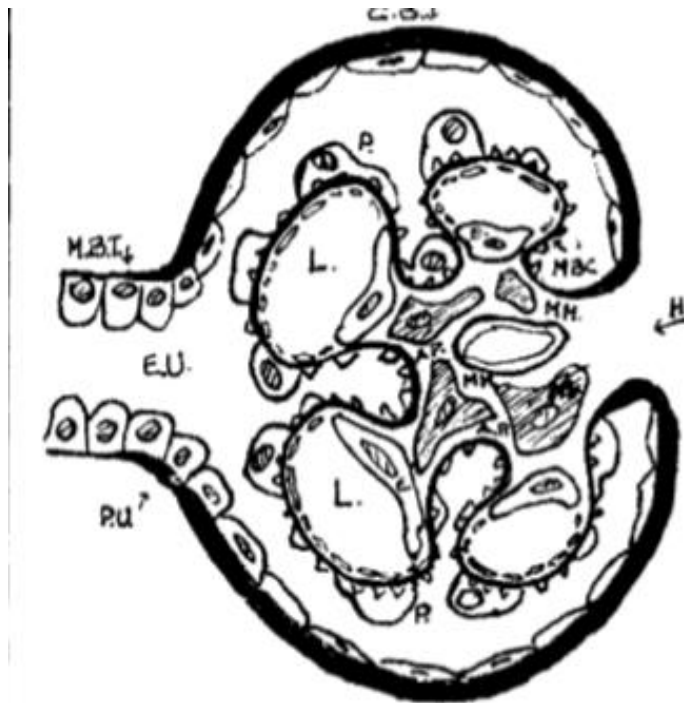


Fuente: (Ariznavarrera et al, 2005c, p.406)

Glomérulo

El glomérulo está constituido por tres estructuras: mesangio, compuesto de células y la matriz, y es la unidad anatómica que da lugar a la depuración y la filtración del plasma sanguíneo como una de las primeras etapas para la formación de orina. Este aparato consiste en un conjunto de capilares que se encuentra sostenido por tejido conectivo, que sería el mesangio, la cual está recubierta por una estructura doble llamada membrana epitelial. La capa interna se asocia a la recubierta doble y el mesangio dando origen a la pared capilar, por otra parte, la capa externa se relaciona con la estructura doble, la membrana basal y el epitelio del túbulo contorneado proximal, formando de esta manera la cápsula de Bowman. Esta última junto con el glomérulo constituyen el corpúsculo renal en donde ocurre la filtración básica del riñón. (Acosta y Verdaguer, 2006a, p.1)

Figura 4. Representación esquemática del Glomérulo

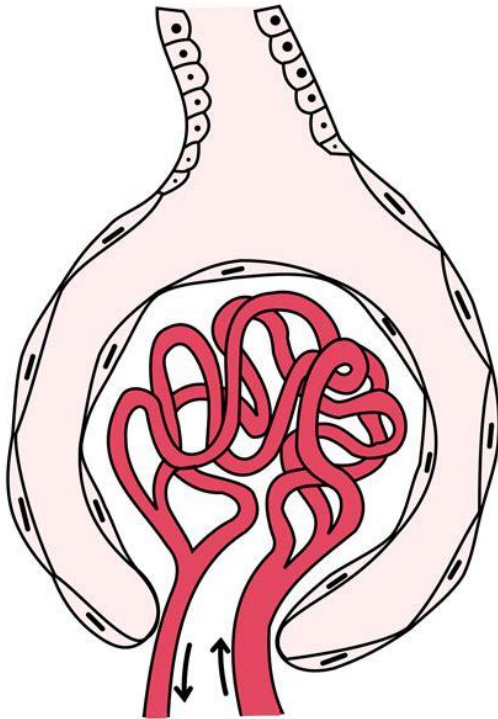


Fuente: (Acosta y Verdaguer, 2006b, p.1)

Cápsula de Bowman

Según Acosta y Verdaguer (2006), se refiere a la cápsula de Bowman como una estructura constituida por un epitelio plano de un seno del ovilleo en la arteriola y que irriga en el glomérulo, que luego se divide y se reúne con la arteriola eferente. En la parte externa del corpúsculo se encuentra un espacio llamado espacio capsular de Bowman, luego el polo urinario del epitelio de la capa parietal se relaciona con el epitelio cúbico del túbulo contorneado distal mientras que por otro parte el polo vascular continua con la capa visceral, que se ha invaginado y envuelve la pared de los capilares del glomérulo. La capa visceral de la cápsula de Bowman está formada por unas células llamadas podocitos. (p.2)

Figura 5. Cápsula de Bowman



Fuente: (Acosta y Verdaguer, 2006c, p.2)

Sistema Tubular

Se encuentra formada por una capa de células epiteliales que se encuentran en la membrana basal. Dentro de ellas la porción tubular se divide en diferentes segmentos:

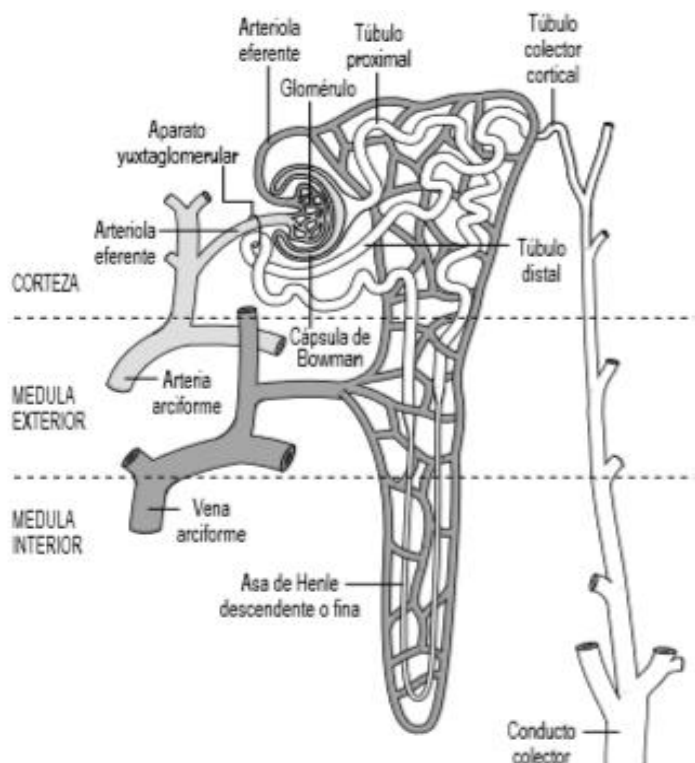
Tabla 2. Segmentos del sistema tubular

Segmentos tubulares	Características
Túbulo proximal	Se encuentra seguido del corpúsculo renal y en él se distinguen dos zonas: la cortical y la medular, la porción recta. Las paredes del túbulo se encuentran formado por

	mitocondrias y en ellas millones de microvellosidades que ayuda en la reabsorción de los nutrientes.
Asa de Henle	Esta estructura está formada por la rama descendente delgada, en donde las células son aplanadas y presentan pocas microvellosidades y pocas mitocondrias, también constituidas por células cúbicas similares a las del túbulo proximal. Los glomérulos situados en la parte más profunda de la corteza, cerca de la médula, presentan un asa de Henle larga que se interna en la médula e incluso puede llegar a la papila
Túbulo Distal	Este túbulo es más corto y más delgado en comparación con el túbulo proximal, presenta numerosos doblamientos similares a los del túbulo proximal. Por otra parte, estos se entremezclan con los túbulos colectores a través de los túbulos de conexión.
Túbulo Colector	Esta estructura es corta y en ellos se pueden encontrar varias células de los túbulos distales y de los túbulos colectores. En cada túbulo colector cortical se drenan 8 a 10 nefronas, que continúan hacia la médula por medio del túbulo colector medular externo

Fuente: . (Ariznavarrera et al, 2005d, p.406)

Figura 6. Sistema tubular

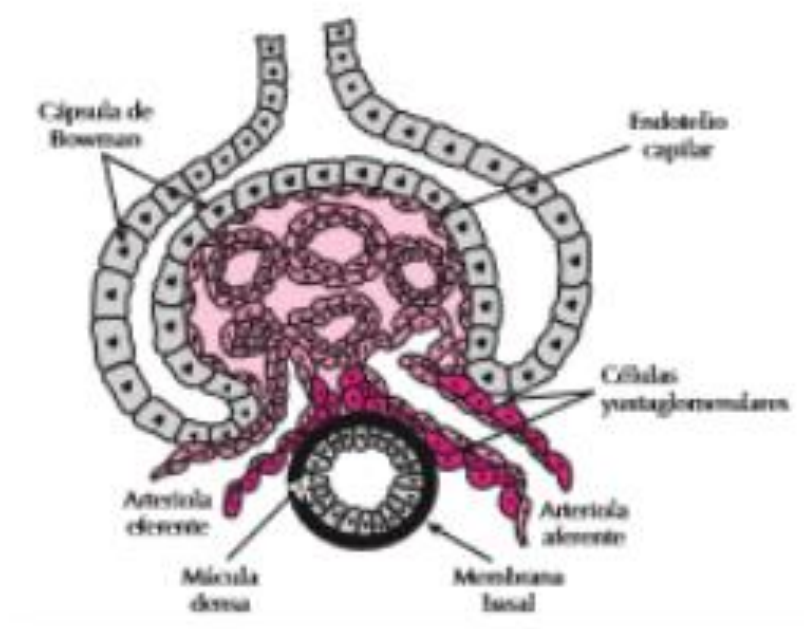


Fuente: (Hemstreet, 2008d, p.2)

Aparato Yuxtaglomerular

Según Ariznavarrera (2005) esta estructura es la encargada de relacionar los polos vasculares de los glomérulos con una porción del túbulo distal de la nefrona. Estos elementos vasculares están formados por células yuxtaglomerulares, la mácula densa y las células de la región mesangial extraglomerular. Las células yuxtaglomerulares presentan características típicas o similares a las células epiteliales secretoras y contienen, además miofilamentos típicos de las células musculares lisas, por lo que se las conoce también como células mioepiteliales. (p.407)

Figura 7. Aparato yuxtaglomerular



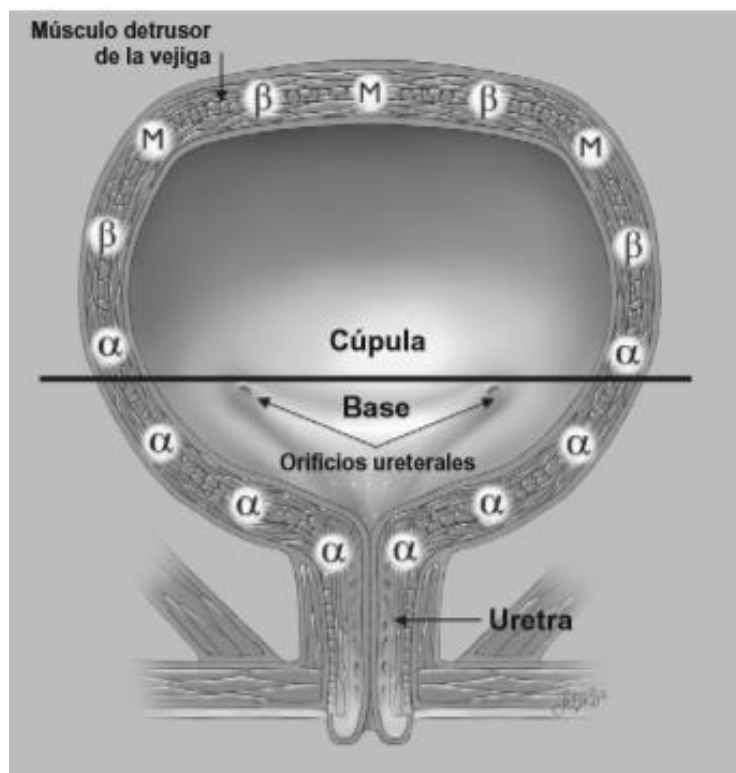
Fuente: (Ariznavarrera et al, 2005e, p.407)

Anatomía y Fisiopatología de la vejiga

La vejiga urinaria es una bolsa en la que se almacena la orina; normalmente, se contrae para su vaciado controlado a través de la uretra. La vejiga está situada en la parte anteroinferior de la cavidad pélvica, y unida por ambos lados a los riñones mediante los uréteres. La pelvis renal, los uréteres y la vejiga están recubiertos por epitelio de transición. La capa externa del urotelio está formada por células en sombrilla recubiertas por una capa de glucosaminoglucano (GAG), lo cual es un carbohidrato. Las células de transición llegan hasta la membrana basal de la vejiga; de este modo, las células basales profundas quedan protegidas por las células en sombrilla, pero si se daña la capa protectora de GAG, las células basales quedan expuestas a la agresión de los componentes urinarios. (Hemstreet, 2008e, p.3)

Según Hemstreet (2008), hace constar que las infecciones crónicas son debido a un vaciado incompleto por causas neurógenas u obstructivas, como la fractura de pelvis u otros traumatismos uretrales. Las infecciones bacterianas persistentes o la formación de cálculos que dan lugar a procesos inflamatorios crónicos y malignos de la vejiga pueden deberse a una disminución de la resistencia, es decir, una mayor sensibilidad, a las exposiciones exógenas en la vejiga. (p.4)

Figura 8. Anatomía Fisiológica de la Vejiga



Fuente: (Rahn y Rosharavan, 2010, p.2)

Uréteres

La pelvis renal de cada riñón está formada por el uréter correspondiente, los cuales son dos finos conductos músculo membranosos. Ellos se apoyan sobre la pared muscular abdominal y en el hombre pasan por debajo de los conductos deferentes y en la mujer por debajo de las arterias uterinas. De este modo los dos uréteres llegan al fondo vesical donde desembocan. Se debe

mencionar que la pared de los uréteres presenta tres capas siendo las siguientes: la mucosa, músculo intermedio y la serosa externa. (Cutillas, 2012d, p6)

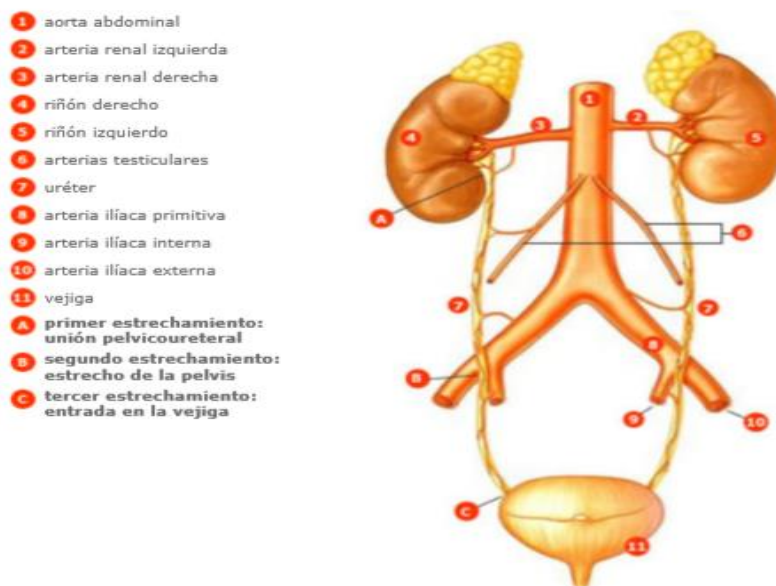
Vejiga urinaria

Cutillas (2012) se refiere a la vejiga urinaria como un órgano hueco situado en la cavidad pélvica con una capacidad fisiológica de hasta 800 ml en una persona normal. Cuando se encuentra vacía adopta una forma de triángulo. Si embargo, la cara superior (sobre la cual se apoya el útero en la mujer) es ligeramente cóncava, por lo contrario, si no fuese de esta manera, la cara superior forma una cúpula que sobrepasa la sínfisis púbica. (p.7)

Uretra

La uretra está rodeada por dos esfínteres formado por haces de músculo pubovesical que sería la parte involuntaria y el músculo transverso profundo del periné que sería la parte voluntaria. Ahora bien, la uretra femenina es de aproximadamente de 3-4 cm de longitud con el objetivo de conducir la orina, mientras que la uretra masculina es de 20-25 cm más grande que la de la mujer y, además, de esto se encuentra dividida en tres segmentos: uretra prostática, la membranosa y esponjosa. (Cutillas, 2012f, p7)

Figura 9. Uréteres, Vejiga y Uretra



Fuente: (Cutillas, 2012f, p.6)

Infecciones Urinarias

Las infecciones del tracto urinario es uno de los padecimientos más frecuentes en el ser humano, desde sus primeros días hasta la vejez. Por lo tanto, a continuación, se mostrará las definiciones y características correspondientes a este cuadro.

Definición y epidemiología

Las infecciones urinarias es una infección bacteriana de la orina, la cual varía desde una bacteriuria sin síntomas, cistitis (infección de vejiga), pielonefritis (infección renal) y urosepticemia (síndrome inflamatorio sistémico). La epidemiología abarca desde una infección asintomática no complicada en personas con vías urinarias normales, hasta infecciones urinarias complicadas en pacientes con anomalías en las vías urinarias. Más de la mitad de las mujeres cursan con episodios de infección a lo largo de su vida sumándole la recurrencia que llegan a tener luego de su primer diagnóstico. La infección urinaria es, una de las infecciones de comunidad e

intrahospitalarias más comunes, siendo un 80% de ellas producidas por sondas vesicales permanentes. (Cohen y Swygard, 2017, p.1)

Etiología

Cisnero (2015), menciona que el microorganismo que mayor predominancia tiene en este tipo de infecciones es *Escherichia coli* (*E. coli*) el resto de las infecciones las originan otros tipos de patógenos. Cabe mencionar que la mayoría son gram positivos, estos aparecen, por lo general, en el recién nacido, sin embargo, los gram negativos predominan, pero en menor incidencia. Por otro lado, la flora fecal anaerobia rara vez produce infección urinaria, a pesar de ser muchísimo más abundante que el *E. coli* en las heces, por lo que hay que tener cuidado con medicamentos que inclusive pueden alterar esta flora y facilitar la propagación de los microorganismos causantes de infecciones genito-urinarias en el ser humano. (p.2)

Mecanismo de Acción

Las infecciones del tracto urinario comienzan con una contaminación periuretral producto del uropatógeno que radica en el intestino, propagándose la colonización en la uretra, hasta llegar a la vejiga, una vez que llega a este sitio, las consecuencias de las complejas interacciones huésped-patógeno determinan finalmente si los patógenos urinarios tienen éxito en la colonización o si se eliminan. Sin embargo, los uropatógenos de *E. coli* sobreviven al invadir el epitelio o pared de la vejiga, produciendo la liberación de toxinas y proteasas en las células del hospedero, al multiplicar y superar la inmunidad del huésped, los uropatógenos pueden ascender posteriormente a los riñones, uniéndose mediante adhesinas o pili para colonizar el epitelio renal y luego producir toxinas que dañan los tejidos y como consecuencia atraviesan la barrera epitelial tubular ingresando al torrente sanguíneo e iniciando la bacteriemia. (Flores, Walker, Camparon y Hultgrens, 2015a, p. 3)

Microorganismos patógenos

Según la etiología los microorganismos que más se relacionan a la obtención de infecciones urinarias, se presentarán a continuación, con la cual se detalle cada especie y su respectiva característica.

Tabla 3. Etiología de microorganismos patógenos

ORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS	
<i>Escherichia Coli</i>	Típica
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Reinfección frecuente
<i>Enterobacter spp.</i>	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Proteus spp.</i>	Posible indicación de cálculos; frecuente en dispositivos.
<i>Providencia stuartii</i>	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Morganella morganii</i>	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Serratia marcescens</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Burkholderia spp.</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente.

BACTERIAS GRAMPOSITIVAS	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Más habituales al final del verano y en otoño.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias.
<i>Enterococcus spp.</i>	Reinfección frecuente.
Otras bacterias grampositivas	Mayoritariamente contaminantes o colonizadoras.
HONGOS	
<i>Candida spp.</i>	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias.

Fuente: (Lindsay, Nicolle y Ragnar, 2017, p.2)

Lindsay et al (2017), señala que, de todos los tipos de infecciones urinarias, el microorganismo que es más dominante es *E.coli* con un 85% global en mujeres, mientras que le sigue la cistitis no complicada causada por *Staphylococcus saprophyticus*. Seguidamente, en una ITU complicada las especies más habituales son: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, las de los géneros *Klebsiella* y *Proteus*, *Providencia stuartii* y *Morganella morganii*. En los centros médicos, la vía urinaria sondada es una de las principales regiones localizadas en donde se da el aislamiento de organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, como las enterobacteriáceas productoras de β -lactamasas. También la candida ocasiona infecciones urinarias fúngicas que afecta principalmente a los pacientes diabéticos y aquellos que tienen sonda urinaria permanente. (p.2)

Factores de riesgo del hospedero

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran los siguientes:

Tabla 4. Elementos que causan los factores de riesgo del hospedero

FACTORES DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS
ACTIVIDAD SEXUAL	La actividad sexual en la mujer favorece la entrada de microorganismos al tracto genitourinario. El empleo de espermicidas, diafragmas o elementos de uso sexual alteran considerablemente la flora bacteriana vaginal normal, produciendo de este modo infecciones a nivel del tracto urinario. Por otra parte, en los hombres, el sexo anal insertivo favorece la presentación de ITU recurrente en la realización de esta actividad
ANATÓMICOS	En las mujeres debido a la longitud corta de la uretra favorece la colonización por bacilos colónicos gramnegativos y, por lo tanto, el desarrollo de ITU. Por otro lado, en los niños, la fimosis (orificio del prepucio estrecho), favorece la colonización bacteriana del meato urinario y la uretra, es por ello que, en estos casos, la falta de circuncisión es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones urinarias.

PATOLÓGICOS	La vejiga neurogénica favorece una alta incidencia de infecciones en el tracto urinario, debido a que está asociada a otros factores de riesgo, tales como reflujo vesicoureteral (RVU), litiasis renal o vesical, divertículos y pseudodivertículos, estenosis uretral y uso de catéteres vesicales permanentes o intermitentes. También los cálculos renales son un factor de riesgo, debido a que obstruyen el flujo de orina, y estos se pueden formar gracias al proceso infeccioso u otras circunstancias.
INTRAHOSPITALARIO	Las infecciones se pueden generar por la contaminación durante la instalación de un catéter vesical, entre el 10 y 15 % sufren de bacteriuria con un riesgo de infección que varía de 3-5% cada día en que permanece con la sonda. Este factor representa la principal causa de ITU nosocomial y septicemia por bacterias gramnegativas.

Fuente: (Pemberthy, Gutiérrez, Arango, Monsalve, Giraldo, Gutiérrez y Amariles, 2011, p.5)

Tipo de Infecciones

En la actualidad, existen diferentes tipos de microorganismos formadores de colonias que dan origen a las patologías infecciosas con sus respectivos síntomas y complicaciones. De esta manera se mostrará cada uno de ellos, con sus características propias.

Tabla 5. Tipo de infecciones Urinarias.

TIPO DE INFECCIONES	SÍNTOMAS Y CARACTERÍSTICAS
Bacteriuria asintomática	Se define por la presencia de más de 100,000 unidades formadoras de colonias de un mismo microorganismo por mililitro (10 ⁵ UFC/mL) de orina y en ausencia de síntomas. En embarazadas o en niños, se define por la presencia de más de 100,000 UFC/mL de la misma especie en dos cultivos subsecuentes en ausencia de síntomas.
Infección de vías urinarias no complicada	Los síntomas característicos son disuria, ardor con la micción, polaquiuria en la frecuencia de la micción, tenesmo vesical, dolor suprapúbico, nicturia y hematuria. Dichos síntomas corresponden habitualmente a infecciones de tracto urinario bajo. Se presenta en pacientes que tienen un tracto urinario normal (anatómica y fisiológicamente) que no presentan datos de afección sistémica (fiebre, toxicidad, vómito persistente, deshidratación) y no tienen antecedentes de enfermedades renales o comorbilidades (diabetes, inmunocomprometidos). Es decir, no existen condiciones que predispongan a la ITU ni a la falla de su tratamiento.
Infección de vías urinarias complicada	Implica la infección recurrente o el involucramiento de la vía urinaria alta con

	fiebre, náusea, vómito, dolor lumbar y ataque al estado general.
Pielonefritis aguda	Es una infección del parénquima renal, secundaria a una ITU baja. El paciente presenta ataque al estado general, polaquiuria, disuria, hematuria, dolor en región lumbar y en el flanco, fiebre mayor a 39 °C y que dura más de 48 horas y signo de Giordano positivo.
Reinfección	Dos cuadros de ITU ocasionados por diferentes microorganismos en un lapso menor de 6 meses.
Infección recurrente	Más de 3 cuadros de ITU en un lapso de 12 meses o 2 episodios en menos de 6 meses.
Persistencia bacteriana	Es la evidencia microbiológica de crecimiento bacteriano a pesar de un tratamiento apropiado.

Fuente: (Calderón, Casanova, Galindo, Gutiérrez, Landa, Moreno, Rodríguez, Simón y Valdez, 2013a, p.2)

Las ITU son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial. En el ser humano, las infecciones más importantes establecen un problema de salud que afectan a millones de personas cada año, no obstante, se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año, con al menos 7 millones de consultas solicitadas, siendo las mujeres jóvenes las más afectadas que los hombres. (Echeverría, Sarmiento y Osóres, 2006,p.2)

Complicaciones

Según González et al (2011), menciona “si la infección no se controla las bacterias responsables pueden alcanzar por vía intraluminal la pelvis renal y los riñones” lo anterior, describe que si no se trata a tiempo los síntomas persistentes a esta infección la propagación de los patógenos puede llegar a desarrollar complicaciones múltiples como una pielonefritis, las cuales trae consigo la aparición de cicatrices renales, y como consecuencia una insuficiencia renal crónica que puede agravar la salud del paciente.(p.2)

Una de las secuelas más graves que incluye las infecciones recurrentes o frecuentes son los daños renales en niños pequeños que comprometen la defensa del tracto urinario o del huésped y cuya complicación sería el nacimiento prematuro, acompañada de obstrucción urinaria o retención urinaria a causa de anomalías neurológicas, lo cual es causado por el uso frecuente de antimicrobianos y por la presencia de *Clostridium Difficile* durante la gestación. (Flores, Walker, Camparon y Hultgrens, 2015, p.2)

Prevención

La prevención es un método aplicado para llevar a cabo la posibilidad de aplicar medidas que pueden erradicar o al menos disminuir el número de síntomas asociados a cistitis o de infección urinaria, ahora bien, la aplicación de medidas higiénicas-dietéticas es fundamental para la prevención ya que una adecuada limpieza por parte de las personas una vez de ir al baño y de tener relaciones sexuales, así como un buen hábito alimenticio, lavando los alimentos adecuadamente; son claves para evitar el desarrollo de enfermedades. (González, Palacios, Alcover, Campos y Damáso, 2011a, p.2)

Otras de las medidas que se utilizan para reducir los riesgos de sufrir infecciones a nivel del tracto urinario es la acidificación de la orina utilizando ácido hipúrico o vitamina C, lo cual logra bajar el pH de la orina y, por lo tanto, el crecimiento de las bacterias en la vejiga, sin embargo, el

único inconveniente de este método es la ingesta de cantidades tan elevadas que suele ser inalcanzables para llegar a disminuir los síntomas. Por lo que se considera la utilización de profilaxis con algunos antibióticos, cuyo único problema es la resistencia a los mismos, y que para esto han desarrollado vacunas para combatir este inconveniente relacionado a los antibióticos, siendo uno de estos ejemplos la Uro-Vaxom, cuyo objetivo es el control de la ITU en todas las poblaciones en especial las mujeres. (González et al, 2011b, p.3)

Según el autor mencionado anteriormente otro de los métodos preventivos es la ingesta de zumo de arándano por el alto contenido de flavonoides y por su gran poder de acidificar el pH de la orina, impidiendo de tal manera la adherencia de los microorganismos al epitelio. Esta última medida presenta estudios clínicos que demuestran su capacidad de disminuir los síntomas y prevenir la aparición de estos, siendo considerada una buena alternativa terapéutica para la resistencia microbiana encontrada en la mayoría de los antibióticos y para aquella población de alto riesgo como los adultos mayores y las mujeres embarazadas. (p.3)

Diagnóstico

Flores et al (2015), hace referencia en los niños de que los tipos de diagnóstico se realizaría mediante un examen de orina y urocultivo. En lactantes y niños recién nacidos las muestras se toman a través de catéter uretral. El examen de orina consta en una tira reactiva que indica la presencia de esterasa leucocitaria y nitritos, por otra parte, en un análisis microscópico el recuento de cinco o más leucocitos y bacteriuria confirma la presencia de ITU. En el urocultivo un recuento de más de cien mil unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro se considera positivo ante una infección urinaria. (p.4)

El diagnóstico en adultos para ITU no complicadas se realiza mediante el cuadro clínico que actualmente presente. En caso de síntomas leves el médico le sugiere al paciente en ese mismo momento un examen de orina con tira reactiva para detectar la presencia o ausencia de esterasa

leucocitaria y nitritos. El examen general de orina y el análisis microscópico solo se realiza aquellos que presentan fiebre por más de 72 horas una vez iniciado el tratamiento. El urocultivo se recomienda en casos de sospecha de pielonefritis, síntomas persistentes o que recurren dentro de las primeras 2 a 4 semanas de haber concluido el tratamiento y en caso de síntomas atípicos. (Flores et al, 2015b, p. 5)

Según Flores et al (2015) se refiere “el diagnóstico diferencial más importante se realiza con las infecciones vulvovaginales” lo anterior, se relaciona a que se debe de hacer descartes con síntomas parecidos a las de una infección urinaria como la urgencia miccional y la incontinencia urinaria, ya que además de eso, por lo general, las mujeres confunden la disuria con ardor vulvar, la cual es ocasionada por la irritación de orina y causa la inflamación de ésta. También, se debe tomar en cuenta que la vejiga hiperactiva es otro de los diagnósticos diferenciales que se deben realizar.(p.5)

Antibioticoterapia Tradicional o Tratamiento

Al pasar el tiempo la susceptibilidad de las bacterias ha cambiado por la resistencia progresiva del uso de antimicrobianos, y para poder considerar un antibiótico como tratamiento empírico el punto recomendado debe ser de acuerdo con las guías de tratamiento para este tipo de padecimiento. Basado en esto se mostrará algunos de ellos junto con su buen uso racional y los beneficios que se obtiene en la terapia. (Calderón et al, 2013b, p. 6)

Tipos de Tratamiento

A continuación, se presenta los tipos de antibióticos que se utilizan como tratamiento tradicional para la mejoría de síntomas y curación en los diferentes grupos de población susceptible.

Tabla 6. Posología recomendada de antimicrobianos para infección de vías urinarias no complicadas.

Antibiótico	Niños	Adultos		Nivel de Evidencia
		Hombre y Mujeres	Embarazadas	
TMP-SMX	10mg/kg/día 2 dosis	160/800 mg cada 12 horas	Contraindicada	IA
Nitrofurantoína	7mg/kg/día 3 o 4 dosis	100 mg cada 6-8 horas	100 mg cada 6-8 horas	IIA
Fosfomicina trometamol	2g vía oral dosis única	3 g VO dosis única	3 g VO dosis única	IA
Ácido nalidíxico	No aplica	1 g VO cada 6 horas	Bajo estricta supervisión médica.	IA
Ciprofloxacina	No aplica	500 mg cada 12 horas.	-----	IA
Norfloxacino	No aplica	400 mg cada 12 horas.	Contraindicada	IA
Ofloxacino	No aplica	400 mg cada 24 horas.	-----	-----
Rufloxacina	No aplica	200 mg cada 12 horas	Contraindicada	IB
Cefuroxima	10 mg/kg/día en 2 o 3 dosis.	No aplica	500 mg cada 12 horas.	IA
Ceftibuten	9 mg/kg/día en una dosis.	400 mg cada 24 horas.	400 mg cada 24 horas.	IA
Cefixime	8 mg/kg/día en una dosis.	400 mg cada 24 horas.	400 mg cada 24 horas.	IA

Fuente: (Calderón et al, 2013c, p. 6)

Debido a la alta resistencia mostrada por *E. coli* en nuestro medio, no se recomienda el uso de ampicilina como primera elección en forma empírica. Por otro lado, debido a las repercusiones del tratamiento antimicrobiano en el embrión y el feto, además de la resistencia mostrada a ciertos antibióticos, las opciones terapéuticas se restringen, ya que trimetoprima no debe emplearse en el primer trimestre por su acción sobre el metabolismo del ácido fólico. (Calderón et al, 2013d, p.6)

Según Calderón et al (2013) “ En la población adulta, la elección del antibiótico empírico se basa, sobre todo, en las tasas de resistencia de aislamientos en la comunidad” esto se refiere a que en los últimos años se ha observado un incremento importante en la resistencia de *E. coli* para ampicilina, amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y quinolonas que incluye el ácido nalidíxico. Es, por esta razón, que se sugiere el manejo de cefalosporinas de segunda o tercera generación, ya que son seguras y bien toleradas. (p.6)

Uso racional de los antibióticos

En la actualidad, el uso inadecuado de los antibióticos, tanto en la comunidad como en las instituciones médicas (Hospitales), se asocia al aumento de costos en la atención y a la aparición de gérmenes multirresistentes con todas las complicaciones asociadas a su presencia. Sin embargo, si se tienen en cuenta los altos perfiles de resistencia encontrados en los diferentes hospitales del mundo se puede asociar estos resultados al mal uso racional de los medicamentos, y de esta manera se ha originado una serie de recomendaciones con el fin de detener el avance de la resistencia bacteriana, con el buen uso racional de los antibióticos como medida para ello, basándose en guías y evidencia científica disponible. (Morenos, Zambrano, Martínez, González y Henríquez, 2008a, p.15)

Morenos et al (2008) menciona que las guías proponen recomendaciones para favorecer la prescripción de antimicrobianos, así como también, los elementos esenciales para establecer una política de uso adecuado de antibióticos, según la patología que el paciente presente. Estas recomendaciones han sido elaboradas por profesionales expertos de medicina interna y de

enfermedades infecciosas, proporcionando y tomando en cuenta el soporte económico para cada persona. Ahora basado en la evidencia científica los autores proponen, qué es lo que pueden plantearse los médicos en el momento de evaluar la toma de decisiones de cual antibiótico es adecuado para el control de las infecciones según la etiología bacteriana.(p.16)

Los mismos autores describen que para que se dé un apropiado uso racional de los antibióticos los centros médicos debe de presentar estrategias y directrices como protocolos que encaminen al mejoramiento de la escogencia, esto con el fin de seleccionar los antimicrobianos disponibles en cada centro de hospitalización, las condiciones para el empleo de cada uno de ellos y la formación continua en aprendizaje de los prescriptores, así como el estudio de la evolución del consumo de los antibióticos y de las resistencias que estos llegan a presentar y, finalmente, la implementación de intervenciones específicas para modificar las prescripciones. (p.29)

Medidas para asegurar el uso racional de antibióticos en los hospitales

Se presentarán algunas medidas que han ayudado en la modificación a la hora de realizar una prescripción de antimicrobianos, con el objetivo de disminuir el consumo global teniendo en cuenta que la mayoría son complementarias con el fin de implementar una forma de administración íntegra. (Morenos et al, 2008b, p.34)

Tabla 7. Medida para el uso racional de los antimicrobianos.

Vigilancia de la resistencia antimicrobiana.
Laboratorio de microbiología.
Gestión antibiótica.
Conformación de comités terapéuticos hospitalarios.
Comité de farmacia.
Comité de infecciones y antibióticos.

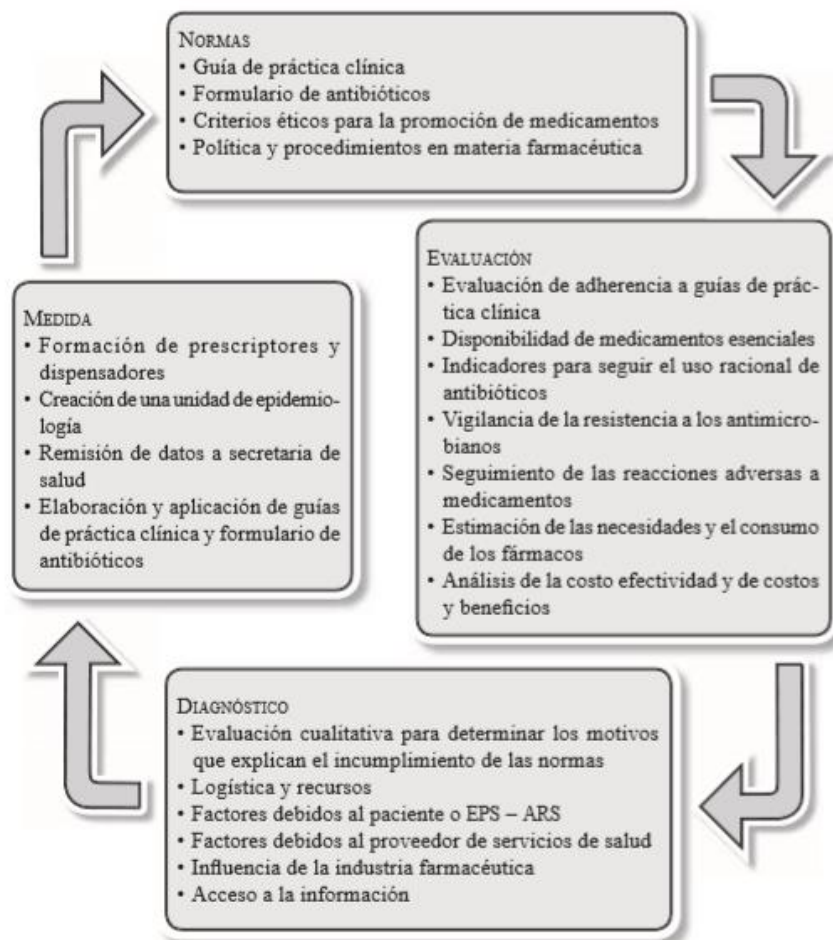
Formulario de antibióticos.
Guías de práctica clínica y política de antibióticos.
Restricción de antibióticos: medidas impositivas frente a no impositivas.
Estrategias educativas.

Fuente: (Morenos et al, 2008c, p.34)

Los autores demuestran que la existencia de un formulario de antibióticos, junto con un comité multidisciplinar farmacológico y terapéutico y un activo programa educativo sobre el uso de antibióticos y la resistencia a los mismos conducía a un menor consumo de estos y una disminución en la aparición de cepas resistentes, resolviendo de esta manera la problemática ya existente desde tiempo atrás.(p. 35)

Por otra parte, a continuación, se va a mostrar una secuencia de señales acerca de una serie de actividades y funciones de un comité de infecciones y antibióticos que los escritores consideran como parte de un protocolo para la buena toma de decisiones ante un tratamiento.

Figura 10. Ciclo de actividades y funcionamiento del comité de infecciones y antibióticos.



Fuente: (Morenos et al, 2008d, p. 46)

Tipos de Familia antimicrobiana

Los antibióticos actúan inhibiendo diferentes procesos metabólicos esenciales para la supervivencia de los microorganismos, por lo que se va a desarrollar seguidamente las diferentes familias de fármacos y sus respectivas actividades antimicrobianas.

Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

Martínez y Sánchez (2007), exponen que las bacterias poseen una pared externa con dos capas en su estructura denominada peptidoglucano. En la síntesis de este compuesto participan al menos

30 enzimas, que ejercen su función en compartimientos celulares distintos. De esta manera, en un medio hipoosmótico, se puede producir la lisis de los microorganismos, cuando falta la pared celular. Es, por esta razón, que se consideran los antibióticos de gran seguridad, ya que las células eucariotas carecen de pared bacteriana. (p.1)

Mecanismo de acción

La unidad básica es sintetizada en el citoplasma, la cual está constituida por un disacárido denominado N-acetil-glucosamina y por el ácido N-acetil-murámico en cuyo residuo de ácido murámico va enlazado un pentapéptido de terminación D-ala-D-ala, esta molécula se transporta a la superficie externa de la membrana del citoplasma por medio del fosfato de undecaprenilo. Una vez en afuera las transglucosilasas enlazan el NacMur al nuevo precursor NaGlu, luego las cadenas polisacáridas se unen entre sí mediante una reacción de transpeptidación que crea un enlace peptídico entre el cuarto residuo de D-alanina de los pentapéptidos y un grupo amino libre del tercer aminoácido de los pentapéptidos, y en estas dos últimas residen los centros catalíticos. Los antibióticos actúan en el centro catalítico de las transpeptidasas, es decir, en el último paso de la formación de la pared y las carboxipeptidasas formando un enlace covalente con los anillos de las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, e impiden que el sustrato D-ala se una a la serie, determinando la inhibición irreversible de la enzima. (Martínez y Sánchez, 2007, p.1)

Existen varios componentes que forman parte de este tipo de inhibición mediante el bloqueo directo o por la formación de complejos que tienen como resultado la propagación de las infecciones. Seguidamente, se nombrarán algunos de estos fármacos que actúan en esta área.

Tabla 8. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana

Tipos de antibióticos	Mecanismo de acción
------------------------------	----------------------------

Fosfomicina	La fosfomicina inhibe la enzima murA y, por tanto, afecta el primer paso en la síntesis del peptidoglucano.
Betalactámicos	Actúan en el último paso de la síntesis del peptidoglucano, e inhiben las reacciones de transpeptidación.
Gluco péptidos	Se unen al dipéptido terminal D-ala-D-ala e impiden el acceso a las transglucosilasas y transpeptidasas.

Fuente: (Martínez y Sánchez, 2007a, p.2)

Inhibidores de la síntesis proteica

La mayoría de los antibióticos que actúan en esta parte se unen a distintas bases nitrogenadas del ARN ribosomal que forma parte del centro de decodificación de los enlaces peptídicos y se pueden clasificar en tres criterios distintos: Según la unidad ribosomal a la que se unen: 30s o 50s, según sus efectos sobre la síntesis proteica: inhibidores de la iniciación, de la elongación o inductores de la síntesis de proteínas anómalas y, según sean bactericidas o bacteriostáticos. (Vives, Ventriglia, Medvedousky, Oyarbide, Pérez, Gacitua, Poggi y Rathlin, 2010a, p.3)

Mecanismo de acción

Martínez y Sánchez (2007), explican que el centro de decodificación se encuentra en el ribosoma en la región de la subunidad 30s y la formación de péptidos está constituida por la subunidad 50s. El ácido fusídico se une al factor de elongación G, lo cual impide que el ARNt pueda desplazarse desde el centro de decodificación al centro de formación de enlaces peptídicos. (p.4)

A continuación, se mostrará los antimicrobianos que actúan en este nivel con sus respectivos mecanismos de acción.

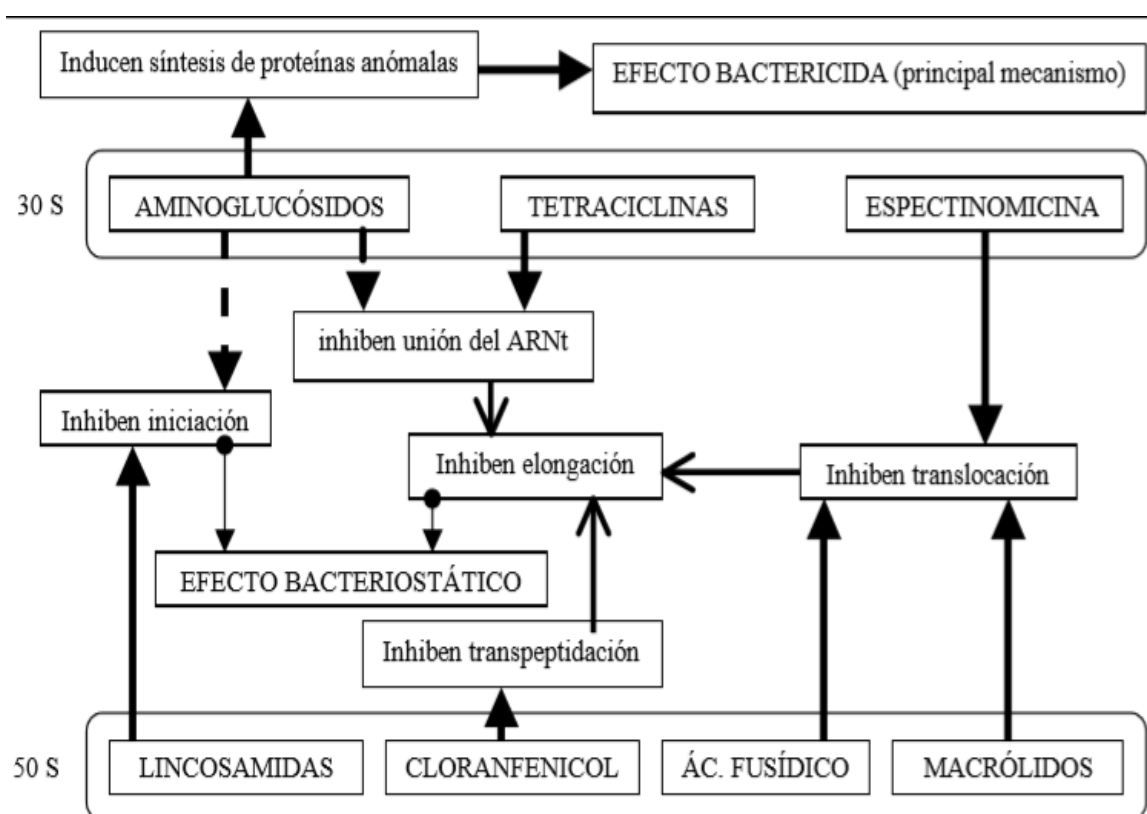
Tabla 9. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica

Antibiótico	Mecanismo de acción
Aminoglucósidos	Se unen a un lugar próximo al sitio catalítico del centro de decodificación, y originan un cambio de conformación de éste en virtud del cual aumenta su afinidad por moléculas de ARNt. El resultado es una traducción errónea que posibilita la incorporación de aminoácidos equivocados.
Tetraciclinas	Actúan de igual forma que los aminoglucósidos uniéndose al centro de decodificación, pero en un lugar distinto, e impiden la incorporación del ARNt o promueven su eliminación una vez fijado.
Macrólidos	Los macrólidos se unen a 2 bases de adenina situadas en la entrada del túnel de salida del péptido, cuyo bloqueo determina el desprendimiento del peptidil-ARNt.

Fuente: (Martínez y Sánchez, 2007b, p.4)

Según Martínez y Sánchez (2007), mencionan que "la actividad antibacteriana de los distintos antibióticos que inhiben la síntesis proteica es variable" lo anterior, hace referencia a que se quiere exponer una ilustración que ejemplifique y explique más claramente la actividad de cada uno de ellos y en que sitios de la formación de síntesis proteica ejercen su labor, esto con el fin de observar más detalladamente sus funciones y que el lector pueda entender lo que se ha descrito anteriormente. (p.4)

Figura 11. Antimicrobianos que alteran la síntesis proteica



Fuente: (Vives et al, 2010b, p.4)

Antibióticos que inhiben la síntesis de ácido nucleicos

Algunos antibióticos actúan bloqueando la síntesis del ADN, ARN, ribosomas, ácidos nucleicos o las enzimas que participan en la síntesis de las proteínas, obteniendo como resultado proteínas defectuosas. Las quinolonas y las rifampicinas tienen como dianas varias enzimas que se encuentran involucradas en los ácidos nucleicos. Sin embargo, las quinolonas inhiben la actividad de las topoisomerasas de tipo 2 bacterianas después de que éstas se han unido al ADN. Mientras que, por otra parte, las sulfonamidas inhiben la síntesis de bases púricas- pirimidínicas. (Martínez y Sánchez, 2007c, p.5)

Mecanismo de acción

Seguidamente, se describirá más detalladamente los tipos de antimicrobianos que forman parte de esta familia, con su consiguiente mecanismo de acción y cómo estos actúan inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos.

Tabla 10. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácido nucleico

Antibiótico	Mecanismo de acción
Quinolonas	Impiden la reparación del ADN, y como consecuencia la muerte rápida de la bacteria.
Rifampicina	Se une en la subunidad beta de la polimerasa del ARN y bloquea la elongación de ARNm.
Sulfamidas y Trimetoprima	Estos dos antibióticos intervienen de manera diferente, es decir, las bacterias son incapaces de obtener ácido fólico del entorno y, por lo tanto, deben sintetizarlo. Es aquí donde las sulfamidas y

	trimetoprima actúan impidiendo la realización de esa síntesis.
--	--

Fuente: (Martínez y Sánchez, 2007d, p.5)

Resistencia de los antimicrobianos

En los últimos años el desarrollo de la resistencia a los antibióticos ha ido un proceso natural e inevitable, no obstante, esto se debe a que los microorganismos han ingeniado estrategias que les permite sobrevivir. En el mundo son múltiples los reportes del aumento en la resistencia alcanzando niveles alarmantes, esta situación es tan grave que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha considerado como emergencia mundial y ha hecho un llamado en tomar medidas y búsqueda para el desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas. Esta misma organización ha realizado actividades de diferentes niveles, la cual incluye compartir información epidemiológica, medidas de prevención de infecciones, uso racional de los antibióticos sobre el consumo. (Ponce de León, Arredondo y López, 2015a, p.2)

Figura 12. Principales clases, blancos y tiempo al reporte de resistencia

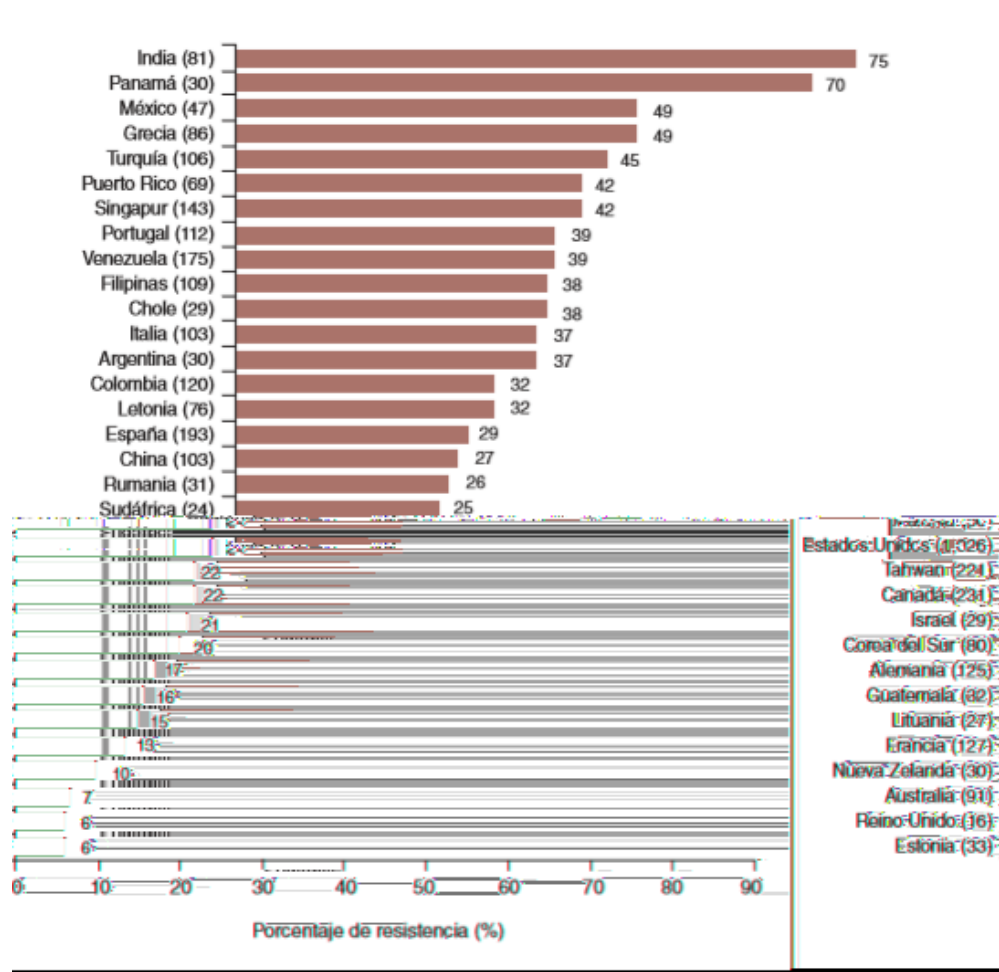
Blanco/Clase estructural	Antibiótico	Resistencia	Años hasta la identificación de resistencia
Pared celular			
β-lactámicos	Penicilina	β-lactamasas, mutantes de PBP	3
	Cefalosporina		
	Carbapemenes		
	Monobactámico		
Desorganizadores de membrana/			
Polipéptidos	Polimixina	Sustitución por D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser	36
	Vancomicina		
Síntesis de proteínas			
Aminoglucósido	Estreptomina	Modificación del antibiótico	16
	Kanamicina		12
Rifamicina	Rifampicina		
Nitroimidazol	Metronidazol		
Oxazolidinona	Linezolid	Desconocido	2
Tetraciclina	Tetraciclina	Eflujo	5
Cloranfenicol	Cloranfenicol		16
Macrólidos	Eritromicina	Metilación rRNA/bombas de eflujo	36
Inhibidores competitivos de la síntesis de ácido fólico			
Sulfonamidas	Cotrimoxazol	Otros	
Síntesis de ADN			
Floroquinolonas		Mutaciones en la DNA girasa	

Fuente: (Ponce de León, Arredondo y López, 2015b, p.3)

Según Ponce de León et al (2015), expone anteriormente los diferentes grupos de antibióticos en relación con su estructura y un resumen sobre la situación global de la resistencia que se genera en la actualidad. En su mayoría son compuestos derivados de las moléculas obtenidas naturalmente en las investigaciones, en donde cada una estructura puede presentar diferentes modos de acciones contra las bacterias, pudiendo ser de actividades bactericidas o bacteriostática. Actualmente, sabemos que cada investigación y formulación de nuevas estructuras vienen acompañados de las posibles apariciones de resistencias y con potencia de actividad unas más desarrollas que otras. (p.3)

Una de las tendencias que ínsita a la búsqueda de alternativas cuando se presentan las resistencias a lo antimicrobianos son las infecciones de las vías urinarias, ya que es uno de los casos más comunes en la comunidad de diferente país y de consulta diaria. De esta manera se presentará una evaluación de cómo estos microorganismos infecciosos generan resistencias en los diferentes países del mundo y ratificar lo que los autores han mencionado anteriormente sobre la problemática de la gravedad que esto llega ser. (Ponce de León, Arredondo y López, 2015c, p.4)

Figura 13. Porcentaje de resistencia por país en infecciones del tracto urinario



Fuente: (Ponce de León, Arredondo y López, 2015d, p.4)

Los autores ya mencionados, también, se refieren a los estudios sobre los nuevos blancos tecnológicos, se debe enfatizar en el diseño de moléculas que tengan más de un sitio de acción con

el fin de evaluar los casos de resistencia que conllevan a la falla terapéutica. Queda claro que se debe estudiar mucho al respecto sobre como preservar la eficacia y efectividad de los antibióticos de primera elección, basados en un esquema de resistencia, conocimiento microbiológico y el tipo de infección. (p.5)

Prevención de la resistencia a los antimicrobianos

Debido al inapropiado uso de los antibióticos, así como la resistencia que, en la actualidad, existen ante los diversos microorganismos infecciosos, se va a señalar una serie de pasos que podrían ser de mucha ayuda para mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar la transmisión o propagación de estas enfermedades. (Morenos et al, 2008d, p.30)

Tabla 11. Pasos para prevenir la resistencia de los antibióticos

Estrategias	Pasos	Observaciones
Prevenir la infección.	Paso 1. Vacunación.	<ul style="list-style-type: none"> • Suministrar vacuna para la influenza al personal de salud. • Se recomienda vacuna para influenza y <i>S. pneumoniae</i> para pacientes de alto riesgo después del egreso hospitalario.
	Paso 2. Uso adecuado de catéteres.	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de catéter solo cuando sea necesario. • Uso correcto del catéter. • Aplique los protocolos adecuados para inserción y cuidado de catéteres.

		<ul style="list-style-type: none"> • Remueva el catéter cuando ya no sea necesario.
Diagnóstico y tratamientos eficaces.	Paso 3. Adapte el tratamiento al agente patógeno.	<ul style="list-style-type: none"> • Es necesario diagnosticar correctamente el agente patógeno causal para asegurarse de administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado. • Se recomienda hacer cultivos al tratar a adultos hospitalizados con infección conocida o presunta. • Es preciso seleccionar el tratamiento antimicrobiano empírico en relación con los agentes patógenos probables y sea compatible con los datos locales sobre sensibilidad a los antimicrobianos. • El tratamiento definitivo debe concentrarse en los agentes patógenos conocidos una vez que se identifiquen y se den a conocer los resultados del antibiograma.
	Paso 4. Acceso a expertos	<ul style="list-style-type: none"> • Varios estudios señalan que el aporte de

		<p>especialistas en enfermedades infecciosas puede mejorar el resultado del tratamiento del paciente y el uso de antimicrobianos y disminuir el costo del tratamiento y el periodo de hospitalización.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La consulta debe considerarse necesaria en casos de pacientes con enfermedades subyacentes complicadas, con regímenes de tratamiento antimicrobiano complejos, que no responden al tratamiento de la forma prevista y que tienen mayor riesgo de interacción medicamentosa u otros efectos adversos relacionados con el tratamiento.
Uso adecuado de antibióticos	Paso 5. Practique control antimicrobiano.	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe comprometer con programas locales de uso apropiado de antimicrobianos.
	Paso 6. Use datos locales.	<ul style="list-style-type: none"> • Conocer la sensibilidad y la resistencia bacteriana en su institución.

		<ul style="list-style-type: none"> • Conocer el formulario antibiótico institucional. • Conocer la población de pacientes.
	Paso 7. Trate la infección, no la contaminación.	<ul style="list-style-type: none"> • Usar antisepsia apropiada para tomar hemocultivos. • Evite cultivar puntas de catéter aisladas. • Evite cultivar catéteres periféricos.
	Paso 8. Trate la infección, no la colonización.	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe tratar la neumonía, no el aspirado traqueal. • Trate la infección del tracto urinario, no la colonización del catéter. • Trate la bacteriemia, no el cultivo de la punta de catéter. • Trate la infección ósea, no la flora de la piel.
	Paso 9. Conozca cuándo no usar Vancomicina.	<ul style="list-style-type: none"> • El <i>S. aureus</i> meticilino resistente, puede ser sensible a otros antimicrobianos.

	Paso 10. Suspnda el tratamiento antibiótico.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando la infección ya está tratada. • Cuando la infección no se ha diagnosticado • Cuando la infección no es probable.
Prevenir la transmisión	Paso 11. Aislar el patógeno.	<ul style="list-style-type: none"> • Es necesario tomar medidas lógicas para aislar los microorganismos resistentes de los antimicrobianos antes de que se transmitan a otros pacientes o causen una epidemia en un establecimiento de atención de salud. • En caso de duda sobre los procedimientos apropiados de aislamiento, se recomienda consultar a un especialista en control de infecciones. • Evite el contacto con fluidos corporales contaminados.
	Paso 12. Rompa la cadena de contagio.	<ul style="list-style-type: none"> • El personal de salud es un elemento importante de la cadena de transmisión en los hospitales, por lo que debe usar una vestimenta apropiada cada vez que

		<p>ingrese a la sala de los pacientes infectados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los agentes patógenos resistentes a los antimicrobianos se transmiten de un paciente a otro cuando hay lapsos de lavado de las manos y en otras prácticas de control de infecciones.
--	--	--

Fuente: (Morenos et al, 2008e, pp.30-32)

En las instituciones de salud es necesario que se adopten o desarrollen programas del uso conveniente de antibióticos, para reducir la presencia de infecciones intrahospitalarias y de comunidad, mediante la buena toma de decisiones en los procesos terapéuticos. Lo anterior, requiere de un plan de capacitación, tanto del personal como de los profesionales de la salud, así mismo proyectos de apoyo terapéuticos, que comparara los costos económicos y de salud pública asociados a la mala prescripción. (Morenos et al, 2008f, p.33)

Escherichia coli

Escherichia coli es el microorganismo que causa más infecciones del tracto urinario a nivel de comunidad. Su diseminación en todo el mundo es debido al espectro extendido resistente a varios fármacos por lo que ha limitado las opciones de tratamiento, no obstante, debido a esta situación se han realizados diversos estudios e investigaciones sobre cómo combatir este problema y lograr que este patógeno deje de generar múltiples resistencias. De esta manera se describirá todo lo relacionado a su mecanismo de virulencia, clasificación y características en general. (Soraas, Sundsfjord, Bakken, Liestol y Jenum, 2014, p.1)

Epidemiología

El principal reservorio en humanos es el tracto digestivo y se trasmite mediante el tacto con las manos y también mediante el consumo de alimentos de origen animal que se encuentren contaminados. Sin embargo, no se conoce la prevalencia total de las bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por lo que actualmente la atención se centra en el cambio epidemiológico en cuanto a los tipos de BLEE más prevalentes y su distribución, con mayor presencia en *E. coli* procedente del medio extrahospitalario. (García A, García E, Hernández, Ruiz, Yague, Herrero y Gómez, 2011, p.4)

Clasificación taxonómica

Escherichia coli pertenece a la familia enterobacteriáceae la cual está formada por bacilos y cocobacilos gramnegativos. Por su naturaleza de propagación se puede encontrar en el agua, tierra, animales y en el ser humano en piel, uretra e intestino. Se considera un microorganismo de flora normal, pero hay cepas que pueden causar daños produciendo cuadros diferentes. (Merino y Losch, 2010a, p. 1)

A continuación, se describirá la taxonomía completa del microorganismo.

Tabla 12. Clasificación Científica

Reino	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Clase	Gammaproteobacterio
Orden	Enterobacteriales
Familia	Enterobacteriaceae
Genero	<i>Escherichia</i>
Especie	<i>E. coli</i>
Nombre Binominal	<i>Escherichia coli</i>

Fuente: (Merino y Losch, 2010b, p.2)

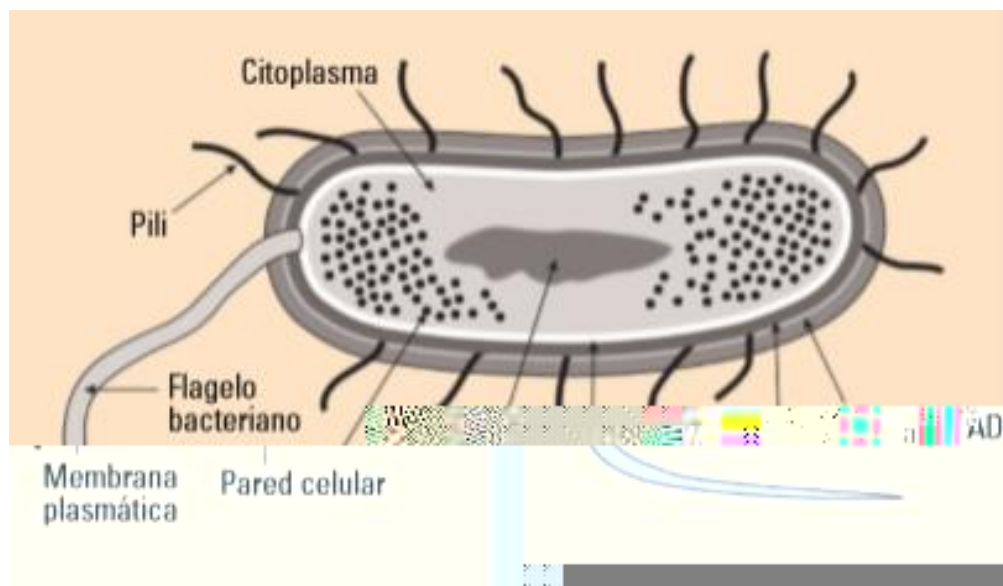
Resistencia Bacteriana

Los mecanismos de resistencia que desarrolla este patógeno se da mediante la inactivación enzimática, alteración del sitio blanco y a través de las alteraciones de la permeabilidad. La primera inhibe los aminoglucósidos por el acetil transferasa, luego por la producción de beta lactamasas son bloqueados los grupos de beta lactámicos, el segundo realiza una modificación en el sitio de anclaje del antibiótico y el último se produce por una disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana con modificación en los canales de entrada. (Mosquito, Ruiz, Bauer y Ochoa, 2011, p.1)

Características morfológicas y bioquímicas

Escherichia coli es un microorganismo en forma de bastón con una medida de 1-3 μm de largo y 0,5 μm de diámetro. Su envoltura celular se caracteriza por una estructura multilaminar, con una membrana interna de doble fosfolípidos y una membrana externa de igual manera de doble fosfolípidos con lipopolisacáridos y lipoproteínas. De tal modo que pueden multiplicarse, tanto en condiciones aerobias como anaerobias y son fácilmente cultivables en medios nutritivos sencillos. (García y Mateos, 2010a, p.2)

Figura 14. Estructura Enterobacteriaceae de *Escherichia coli*.



Fuente: (García y Mateos, 2010b, p.2)

Patogenicidad

Según García y Mateos (2010) señala que *Escherichia coli* puede causar infecciones intestinales y extraintestinales generalmente grave, ya que son bacterias que pueden ser móviles o inmóviles capaces de fermentar la lactosa produciendo su toxina y, por lo tanto, el cuadro infeccioso. Debido a sus múltiples funciones se puede clasificar en diferentes patogenicidades con síntomas y diagnóstico distinto. (p.3)

Dentro de las principales infecciones entéricas causadas por *E. coli* se encuentran las siguientes:

Tabla 13. Tipos de infecciones causadas por *Escherichia coli*

Patogenicidad	Características Generales
---------------	---------------------------

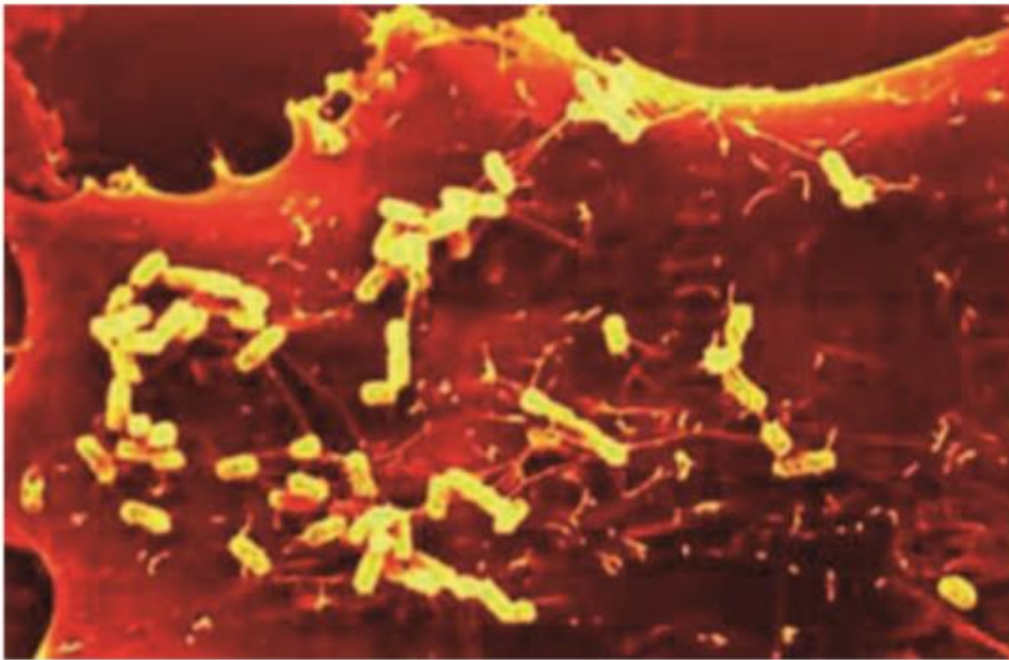
<i>Escherichia coli</i> enterotoxígeno	En niños es una de las causas más frecuente de deshidratación y la causa más común de la diarrea del viajero que, por lo general, ocurre cuando un individuo visita otro país que no es el de su origen natal. Los síntomas son leves y las diarreas son acuosas, se puede agravar con la presencia de fiebre, escalofríos y vómitos.
<i>Escherichia coli</i> enteropatógeno	Principal causa en neonatos en países subdesarrollados y siendo muy rara en los adultos. Produce una lesión en la mucosa con pérdidas de microvellosidades, se caracteriza por producir diarrea acuosa acompañada de poca fiebre y vómito.
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica	Son toxinas de tipo shiga que producen la lisis de las células del huésped, estas toxinas pueden generar diarrea acuosa y sanguinolenta, colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico y la muerte.
<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva	Invade la célula y presenta un cuadro similar a la disentería bacteriana, con fiebre elevada y diarrea sanguinolenta. El diagnóstico se detecta mediante el cultivo con colonias lactosa-negativas, y se confirman por sondas de ADN.
<i>Escherichia coli</i> enteroagregativo	Se agrega al cultivo en medio celular y se considera una infección emergente, según estudios se han clasificado su tipo de diarreas en diarrea aguda y crónica en los países en vías de desarrollo y diarrea aguda en países desarrollados. Se ha relacionado como una de las causas de la diarrea del viajero.

Fuente: (García y Mateos, 2010c, pp 2-3)

Mecanismo de virulencia en el tracto urinario

Los mismos autores señalan que otras de las infecciones que produce *E.coli* son las denominadas extraintestinales, las cuales ocasionan cuadros de virulencia a nivel urinario. Las cepas de *E. coli* uropatogenas tiene más posibilidades de formar fimbrias tipo P, uniéndose a los receptores de glucolípidos en la superficie del huésped, encapsulándose y produciendo la toxina citolítica hemolisina. Uno de los factores más importantes que se ven involucrado en una infección urinaria complicada es la obstrucción del flujo de evacuación de orina o la presencia de cuerpos extraños generado por un sondaje vesical. (p.4)

Figura 15. Adhesividad de *E. coli* a las células uroepiteliales de la vejiga urinaria.



Fuente: (Fernández, 2010b, p.5)

Jugo de Arándano

El jugo de arándano es una bebida con muchos beneficios, ya que contienen nutrientes como vitaminas y agentes antioxidantes, que favorecen las funciones del organismo. Su fruto es muy apreciado debido a que se le atribuyen diferentes acciones terapéuticas, siendo la más descritas las infecciones urinarias, pues debido a esta propiedad que se le confiere se creía que la acidez en la orina originada por el ácido hipúrico disminuía el pH urinario, sin embargo, esta disminución no era suficiente como para eliminar las bacterias, por lo que en 1984 aparecieron los primeros estudios publicados en cuanto a su verdadero mecanismo de acción y la dosis reportada para tratar las infecciones es de 240-400 ml diarios, aproximadamente. Para saber más sobre la eficacia de este producto se presentará, a continuación, su mecanismo de acción principalmente en el patógeno de estudio, la historia en general y sus características propias, así como los beneficios que se obtendría en los pacientes. (De León, Ovadia, Vásquez y Fainsod, 2009a, p.2)

Figura 16. Jugo de arándano.

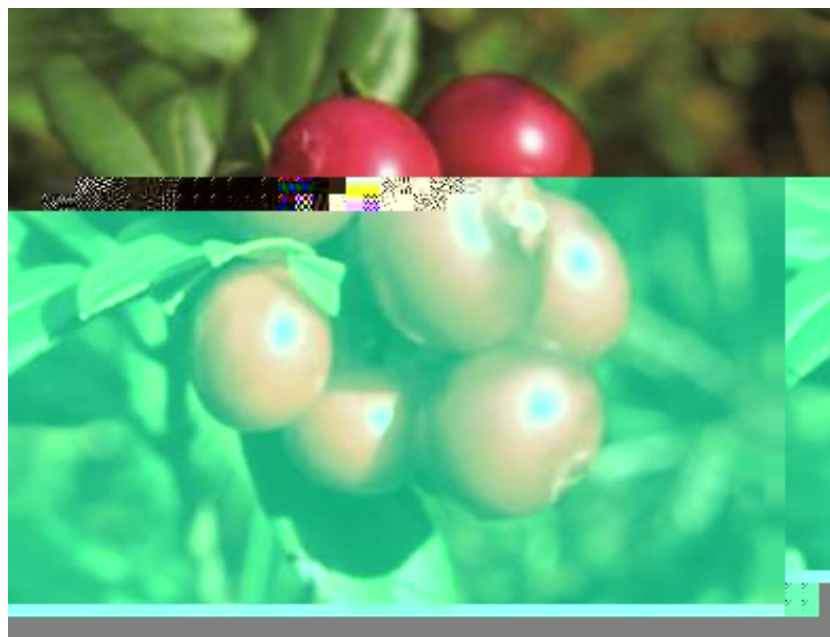


Fuente: (Fernández, 2010c, p.1)

Historia

El arándano americano bajo su nombre científico *Vaccinium macrocarpon* es un fruto del Noreste Americano. Se ha utilizado durante muchas décadas para el tratamiento y prevención de infecciones del tracto urinario, mediante su extracto o zumo a nivel farmacológico. Cabe destacar que este fruto presenta otros usos a nivel cardiovascular, la cual disminuye el colesterol, aumentando el flujo sanguíneo, evitando o reduciendo los riesgos de enfermedad cardiovascular, también, actúa en infecciones respiratorias, dentales y bucales. Debido a estas propiedades el arándano forma parte de la dieta en muchos países durante años convirtiéndose en un fruto muy popular. (Silió, 2015, p.2)

Figura 17. Arándano rojo americano



Fuente: (Fernández, 2010d, p.2)

Características Generales

Está compuesto por 90% de agua, y presenta una composición química de sustancias como ácidos orgánicos, fructosa, vitamina C, flavonoides y proantocianidinas-taninos. Crece en los terrenos cenagosos y pantanosos y su baya roja tiene un sabor ácido de 1-2 cm de diámetro, además de su uso para combatir las infecciones urinarias, también, era ampliamente utilizado en medicina popular para el tratamiento de heridas. Su cultivo exige condiciones especiales, ya que el fruto madura justo antes del invierno siendo una de las pocas bayas disponibles durante esta estación. El jugo de arándano ha demostrado reducir las infecciones del tracto urinario en mujeres de edad reproductiva reduciendo un 50% de la bacteriuria. (Fernández, 2010b, p.3)

Las preparaciones a base de arándanos incluyen las frutas frescas, bayas enteras, productos gelatinizados y jugos que generalmente son de 10-20% del extracto, el jugo puro es demasiado ácido (pH, 2.5) y con sabor desagradable incluso con la adición de edulcorantes, generalmente se recomienda su consumo antes o dos horas después de las comidas. El jugo de arándano es predominante en forma de una bebida de cóctel con aproximadamente 25% de jugo de arándano, ha sido la opción tradicional de la mayoría de las mujeres que buscan prevenir las infecciones urinarias. (Hisano et al, 2012, p.1)

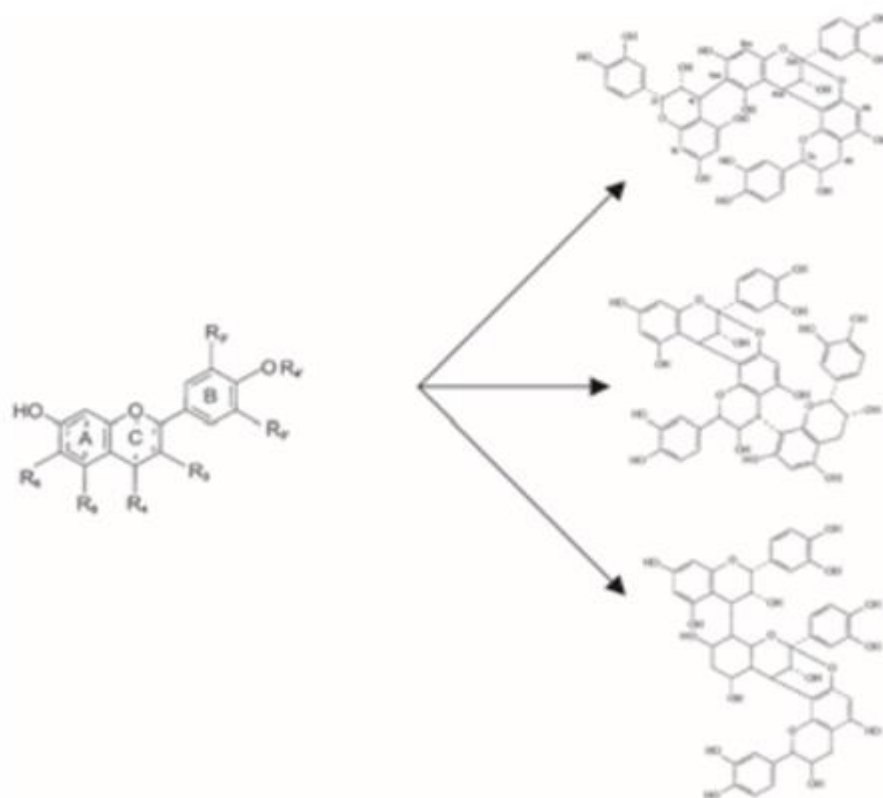
Mecanismo de acción

Dentro de su estructura bioquímica los flavonoides están compuestos por tres anillos aromáticos (A, B y C), conocidos genéricamente como flavanos. El estado de oxidación del anillo C y los enlaces que forma con el anillo B, forman los oligómeros. Cuando los monómeros están unidos entre sí por un solo enlace en el anillo B, los oligómeros formados se denominan proantocianidinas de tipo B y cuando están unidos entre sí por dos enlaces en el anillo B se denominan proantocianidinas de tipo A, siendo estas últimas el principio activo responsable de las actividades

biológicas atribuidas a los arándanos. (Neri, Celis, Jaén, Gutiérrez, Kunhardt, Ovadia, Salazar y Velásquez, 2009a, p.2)

El principal efecto antibacteriano del jugo de arándano consiste en inhibir la adherencia de bacterias a las células epiteliales de la vía urinaria. Si embargo, tiene dos compuestos que previenen la adhesión bacteriana, es decir, un monosacárido de la fructuosa y la proantocianidina, resultado de la condensación de los taninos. La fructuosa del arándano, inhibe la adhesión de las fimbrias tipo 1, mientras que las proantocianidinas inhiben la adhesión de las fimbrias tipo P, la cual se le concede el principal mecanismo de acción para la cepa de *E. coli*, ya que este microorganismo presenta fimbrias tipo P por lo que el bloqueo de la adhesión de estas fimbrias impide la virulencia bacteriana y la colonización en la vejiga y el tracto urinario, este compuesto es el responsable de la prevención de infecciones urinarias para este tipo de uropatógenos y no se han reportado hasta el momento resistencia bacteriana ante este fruto. (De León et al, 2009b, p.3)

Figura 18. Monómero de flavona y las tres estructuras de proantocianidina tipo A



Fuente: (Neri et al, 2009b, p.2)

Eficacia contra infecciones urinaria

Según Fernández (2010), menciona que se han observado efectos beneficiosos en diferentes estudios clínicos en donde el zumo o jugo de arándano reduce significativamente la recurrencia, la bacteriuria y el consumo de antibióticos, es decir, realizando un efecto preventivo y eficaz que el de los productos sintéticos, la cual representa una alternativa para combatir ITU recurrente, siendo un complemento coadyuvante o sinergista usado como estrategia para disminuir la resistencia a los antimicrobianos y el uso inadecuado de los mismos. (p.5)

Neri et al (2009), señala que las mujeres jóvenes entre las edades de 29 a 32 años y son las que tienen mayor propensión a obtener infecciones repetidas en las vías urinarias, casi siempre originadas por *Escherichia coli*. Una opción para disminuir la incidencia de infección es el jugo de arándano, que evita que la bacteria se adhiera al epitelio transicional vesical y de esta manera reduce las recurrencias en un periodo corto. (p.3)

Beneficios para los pacientes

Monroy y Macías (2009), consideran que desde hace mucho tiempo el jugo o extracto de arándano es una alternativa terapéutica para el manejo y prevención de ITU, aunque la resistencia que hoy presentan los antibióticos hace atractivo el uso de este fruto, sin embargo, aún existen controversias entre los clínicos. Por otra parte, los efectos benéficos del arándano son independientes de la acidificación de la orina como ya se explicó anteriormente en su mecanismo de acción, dejando claro que los beneficios de consumir jugo de arándanos puede ser un buen aliado diario para evitar el padecimiento de afecciones como la cistitis, la uretritis o la pielonefritis. (p.2)

Los efectos secundarios reportados son pocos, solo se ha descrito alergia a algunos de los componentes con enrojecimiento de la piel y prurito. Se debe recalcar que aquellos pacientes que forman litiasis renoureteral de oxalato de calcio no deben de consumir más de un litro diario de jugo de arándano, esto ya que se produce una alternación incrementando las concentraciones de calcio, la filtración renal de oxalatos y ácido ascórbico, lo cual estarían formando al final litos de oxalato de calcio y de ácido úrico. (Neri et al, 2009c, pp 3-4)

Población

Dentro de la población que más se ve afectada con infecciones de las vías urinarias son las mujeres adultas ya que tienen una mayor susceptibilidad a la colonización vaginal con uropatógenos de *E. coli*, debido a la alta propensión en que se adhieran a las células epiteliales.

Considerando esta incidencia se va a presentar la historia epidemiológica, el manejo en la recurrencia y la prevención, con énfasis en este último punto. (Valdevenito, 2008a, p.1)

Mujeres adultas con historia Epidemiológica de infecciones urinarias recurrentes (ITU).

Las infecciones urinarias recurrentes incluyen recaídas sintomáticas por el mismo microorganismo después de un tratamiento, lo cual se le denomina reinfección. Estas son normales entre mujeres jóvenes y con vías urinarias fisiológicamente normales y que se encuentran sanas, puede ocurrir posterior al coito, o por alguna sintomatología a pielonefritis. Las infecciones ascienden debido a lo que se mencionó en temas anteriores por la resistencia a los antibióticos, de tal forma que se origina la necesidad de una terapia prolongada con nuevas alternativas. (Gupton, 2010, p.1)

En mujeres, las infecciones urinarias recurrentes aumentan con la edad, la cual presenta entre 50-70% de ITU durante la vida y un 20-30% de riesgo en que se repita. Con un seguimiento de seis meses se muestra una prevalencia de 27% en el primer episodio con recurrencia y de 2,7% con una segunda recurrencia. De esta forma, se han realizado exámenes y se ha observado una incidencia en la bacteriuria de 1% en niñas escolares entre los 5 y 14 años, sin embargo, después de iniciada la actividad sexual la incidencia aumenta en un 4% en la mujer adulta joven y posteriormente, sube entre 1 y 2% por cada década de vida. (Valdevenito, 2008b, p.2)

Para informarse del porque es que ocurren estas reinfecciones en las mujeres durante el año se expondrá algunas de las causas de su reaparición.

Tabla 14. Causas urológicas de recaída o persistencia bacteriana

Litiasis infecciosas
Riñón atrófico unilateral infectado
Duplicación ureteral y uréter ectópico
Cuerpos extraños

Divertículo uretral y glándulas peri-uretrales infectadas
Riñón esponjoso medular unilateral
Muñón ureteral infectado después de nefrectomía
Quiste del uraco infectado
Quistes de los cálices renales comunicantes infectados
Necrosis papilar
Absceso perivesical fistulizado a vejiga
Exposición a la bacteria resistente a los antibióticos
Cateterismo urinario permanente
Cateterismo Intermitente
Reflujo Vesicouretral
Obstrucción congénita
Vejiga Neurogénica

Fuente: (Valdevenito, 2008c, p.1)

Manejo de las infecciones recurrentes

Al-Bard y Al-Shaikh (2013), indican que las mujeres que presentan infecciones urinarias recurrentes deben de ser informadas sobre las posibles reapariciones de infección y recaídas con una correcta práctica de micción postcoital, evitar el inadecuado uso de ropa ajustada y la utilización de duchas vaginales que sirve para garantizar la higiene, orientándolas al empleo de anticoncepción en lugar de espermicidas (geles, cremas y espumas), ya que estos no reducen la posibilidad de una infección más bien las aumenta. (p.3)

Los mismos autores mencionan que evitar múltiples parejas, además del uso de los espermicidas ya mencionados pueden disminuir la colonización de bacterias en el tracto urinario al igual que los alérgenos que se encuentran en la piel debido a que estos pueden alterar la flora vaginal y, por consiguiente, la reaparición de infecciones. Además, las mujeres deben tener presente la correcta limpieza después de ir al baño para evitar la propagación de *E. coli* desde el área perigenital hasta la uretra. (p.3)

Prevención de la Recurrencia

Según Valdevenito (2008), se refiere que el método preventivo para controlar el aumento de infecciones urinarias recurrentes en las mujeres es mediante algunas terapias como las siguientes: profilaxis antimicrobiana, terapia de reemplazo de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, vacunas e ingesta de arándano. (p.3)

Tabla 15. Métodos preventivos

Método Preventivo	Características
Profilaxis antimicrobiana	Puede ser continua a dosis bajas o postcoital. Utilizando Nitrofurantoina, B-lactámicos o Fluoroquinolonas.
Terapia de reemplazo en mujeres postmenopáusicas	El uso de estriol como metabolito final tendría la ventaja, de baja potencia, con acción urogenital específica y que no produciría proliferación endometrial.
Vacunas	Oral: Uro-Vaxom es una vacuna de extractos proteicos liofilizados provenientes de 18 cepas de <i>E. coli</i> uropatógenas.
Ingesta de arándano	Estudios in vitro han demostrado la actividad inhibitoria de la adherencia bacteriana del jugo de arándano a través de sus dos compuestos que ya se ha descrito con anterioridad, siendo la fructosa y la proantocianidina, este efecto ha demostrado buen resultado en microorganismo resistentes como <i>E. coli</i> .

Fuente: (Valdevenito, 2008d, pp.3-6)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se presenta la metodología empleada para realizar el trabajo de investigación, el método desarrollado y el procedimiento seguido.

Método

En esta investigación, se realizó una revisión bibliográfica de las principales fuentes de información y bases de datos importantes, como Pubmed, Elsevier, la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) y Scielo. Se aceptaron los documentos más destacados publicados en los últimos años comprendidos desde 2010 al 2017, que se relacionan con el mecanismo de acción antiadherente del jugo de arándano. Son incluidos, principalmente, aquellos artículos que refieren sobre el beneficio antibacteriano del jugo de arándanos, así como los que discuten su eficacia en relación con la antibioticoterapia tradicional. También, se abordaron estudios sobre el efecto a la resistencia bacteriana de muchos antibióticos a cepas de *E. coli*. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda de información fueron: Jugo de arándanos efecto antibacteriano, extracto de jugo de arándano, resistencia a los antibióticos, Infecciones Urinarias por *E. coli*.

Se han incluido todos los estudios clínicos brindados por el BINASSS y aquellos realizados en humanos y animales dentro de la misma línea de tiempo, estudios que demuestran los beneficios preventivos del jugo o extracto de arándano, también, aquellos artículos que se refieran a la antibioticoterapia tradicional y el efecto coadyuvante del jugo de arándano para cepas de *E. coli* y estudios donde han trabajado con muestras de mujeres adultas con infecciones urinarias. Por otro lado, se han excluido los artículos que se encuentran dentro del periodo de estudio, pero que incluyen otro tipo de población y no la estudiada, aquellos estudios incompletos que solo presentaban resumen e introducción, artículos que se refieran al jugo de arándano, pero que no hablen del efecto estudiado, también los artículos que no están dentro del periodo de publicación investigado y documentación que no presentaba respaldo bibliográfico.

Fuentes de Información

En este estudio se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

Tabla 16. Fuentes de información.

Artículo	Resumen
2010. Tao et al. Oral Consumption of Cranberry Juice Cocktail Inhibits Molecular-Scale Adhesion of Clinical Uropathogenic <i>Escherichia coli</i> . Estados Unidos.	Este artículo trata sobre la administración de un coctel de jugo de arándano a un solo individuo a quien se le recolectó muestras en tiempos diferentes, utilizando distintas cepas de <i>E. coli</i> con y sin fimbrias tipo P y posterior a la última hora de recolección se analizan los datos sobre cómo actúa el mecanismo de acción del jugo de arándano frente al patógeno nombrado.
2013. Burieigh et al. Consumption of sweetened, dried cranberries may reduce urinary tract infection incidence in susceptible women – a modified observational study. Estados Unidos.	El artículo se basa en un estudio con 20 participantes de sexo femenino con antecedentes de episodios de ITU recurrente en los últimos 6 meses y 3 años. Se evalúa el efecto preventivo que este producto tiene frente a estas infecciones y para el patógeno de <i>E. coli</i> antes y después de la administración.
2013. Chen et al. Urine post equivalent daily cranberry juice consumption may opsonize uropathogenicity of <i>Escherichia coli</i> . China.	Este artículo tiene como objetivo analizar el mecanismo de acción por el cual actúa el jugo de arándano en infecciones urinarias por <i>E. coli</i> , utilizando un grupo de ratas a las que se les administraron dosis por sonda

	del producto en comparación con un grupo control.
2014. Barnoiu et al. Valor preventivo adyuvante del arándano rojo americano (Proantocianidina 120 mg) en las infecciones del tracto urinario tras la colocación de catéter ureteral. España.	El objetivo de estudio se basa en la utilización del arándano rojo como método coadyuvante preventivo para disminuir las infecciones urinarias que se originan por la colocación de catéter y la inmovilidad del paciente.
2015. González et al. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic <i>Escherichia coli</i> in Bladder Epithelial Cell Cultures. España.	En este ensayo se probaron los componentes del arándano mediante la evaluación científica de cada uno, para determinar la capacidad de inhibir la adherencia de <i>E. coli</i> al epitelio de la vejiga.
2015. Foxman et al. Cranberry Juice capsule and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. Estados Unidos	El estudio tiene como objetivo evaluar el efecto preventivo del jugo de arándano mediante cápsulas que contienen extracto de jugo de arándano en pacientes que fueron sometidos a operaciones ginecológicas con catéter.
2016. Maki et al. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. Estados Unidos.	El estudio trata del efecto preventivo en la incidencia de ITU recurrente en mujeres sanas usando jugo de arándano en comparación con placebo por 24 semanas. Las mujeres analizadas presentaban síntomas de infecciones en los últimos 6 meses antes de ser evaluadas.
2016. Aranda. Infección del tracto urinario por <i>Escherichia coli</i> resistente a antibiótico tratada	El objetivo de este estudio es evaluar a una mujer adulta con episodios activos de infecciones urinarias por <i>E. coli</i> con un

con <i>Vaccinium macrocarpon</i> (arándano rojo): reporte de caso. Perú.	tratamiento de producto de arándano por 20 días y lograr observar los resultados que éste puede llegar a tener sobre los síntomas.
2017. Rizwan. Role of Cranberry Juice in Improving Symptoms of Recurrent UTI in Women of Reproductive Age Group. India.	Este ensayo evalúa la eficacia del jugo de arándano para mejorar los síntomas urinarios en mujeres que presentan infección recurrente del tracto urinario (ITU).

Categoría de análisis

En la presente investigación se expondrán las categorías de análisis:

Categoría 1. Infecciones Urinarias

Es un espectro clínico que va desde una bacteriuria asintomática hasta pielonefritis, con la consiguiente septicemia. Es la infección bacteriana más común. (Greenberg A. et al, 2015, p. 406).

Categoría 2. E. coli

Es una bacteria que se encuentra normalmente en el intestino del ser humano y animales, transmitida a través del alimento y es productora de toxina shiga, causando graves enfermedades e infecciones urinarias. (Organización Mundial de la Salud (OMS),2017).

Categoría 3. Tratamiento

Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad. Erradicar la presencia del agente causal, prevenir las complicaciones y evitar el contagio. (García J et al, 2003, p.6.)

Categoría 4. Mecanismo de acción

Es la unión de la molécula de un medicamento o producto natural a los receptores específicos del cuerpo en el sitio de acción para ejercer su efecto farmacológico. (Smerilli A y Sacot N, 2004, p. 2).

Categoría 5. Antibacteriano

Un antibacterial es un compuesto o sustancia que mata o hace más lento el crecimiento de bacterias. (Ramírez D y Palacios L., 2011)

Categoría 6. Población

Es el grupo de personas que vive en un área o espacio geográfico y se divide en adultos, jóvenes y niños. (Reques P, 2014, p. 86)

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se expondrá el análisis de los resultados obtenidos a partir de los artículos encontrados con respecto de los objetivos que se plantearon en esta investigación.

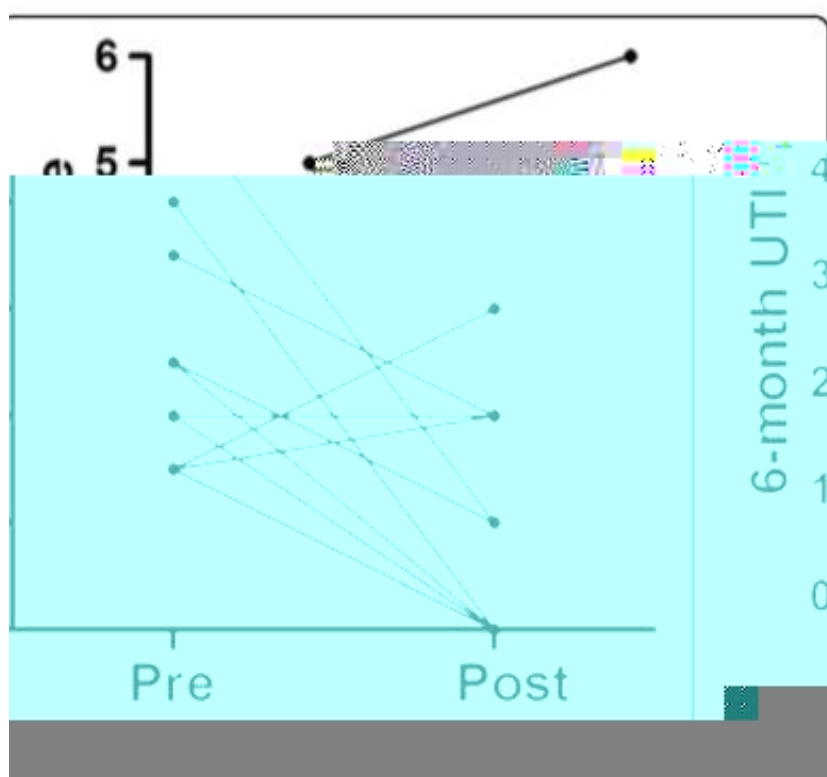
Variable # 1. Eficacia preventiva

Los siguientes autores Burieigh A., Benck S., MacAchrsn S., Reed J., Krueger C. y Hopkins W. (2013) ejecutaron un ensayo bajo el nombre "Consumption of sweetened, dried cranberries may reduce urinary tract infection incidence in susceptible women a modified observational study" con un grupo de 20 mujeres con episodios de 2-3 de ITU recurrente en los últimos 6 meses y 3 años. Se les administró una porción equivalente a 42 gramos de jugo de arándano por dos semanas. Se estudió el efecto preventivo del jugo de arándano hasta la primera ITU desde el comienzo del estudio. También, se analizaron los números de cepas de *E. coli* reportadas en el grupo de pacientes antes y después del consumo.

Los resultados muestran una reducción significativa en la incidencia de las infecciones urinarias y el tiempo hasta la primera recurrencia de ITU en las mujeres que consumieron jugo de arándano, según lo determinado por dos análisis estadísticos, en donde se comparó la tasa de infecciones urinaria seis meses antes y después del consumo. Dentro de estos datos estadísticos se excluyeron tres mujeres, ya que estaban con profilaxis de antibiótico lo cual variaba los resultados, por lo tanto, una vez fuera del análisis la tasa de ITU a los seis meses disminuyó aún más. Hubo nueve pacientes de los 17 que no demostraron infecciones en los seis meses posteriores al inicio del ensayo y la tasa media de recurrencia disminuyó después de esos seis meses de 2.4 a 1.1.

En la siguiente figura, se observa los datos reflejados a los seis meses pre y post consumo de jugo de arándano en relación con los resultados obtenidos previamente acerca de las ITUs.

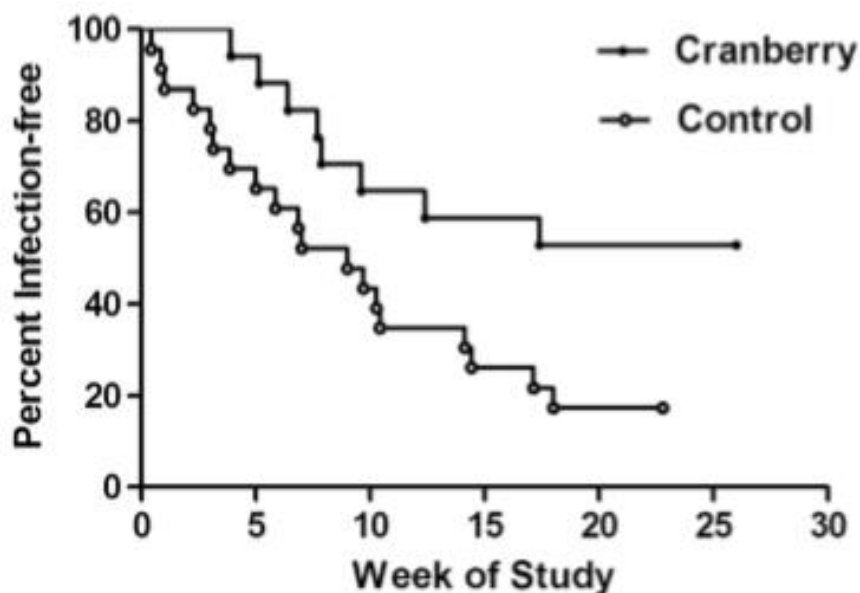
Figura 19. Índice de ITU a los seis meses pre y post consumo de jugo de arándano.



Fuente: (Burieigh et al, 2013a, p.3)

Como segundo lugar, se comparó el análisis con dos estudios previos de vacunas para infecciones del tracto urinario con un mes de duración. En donde el 53% del grupo de mujeres que consumió jugo de arándano no se vio afectada en contraer las infecciones luego de las dos semanas de consumo del producto y durante seis meses de seguimiento posterior a esas semanas, en comparación con el 20% de las que recibió el placebo. Este estudio mostró una reducción de contraer nuevamente la infección en pacientes que se les administró jugo de arándano.

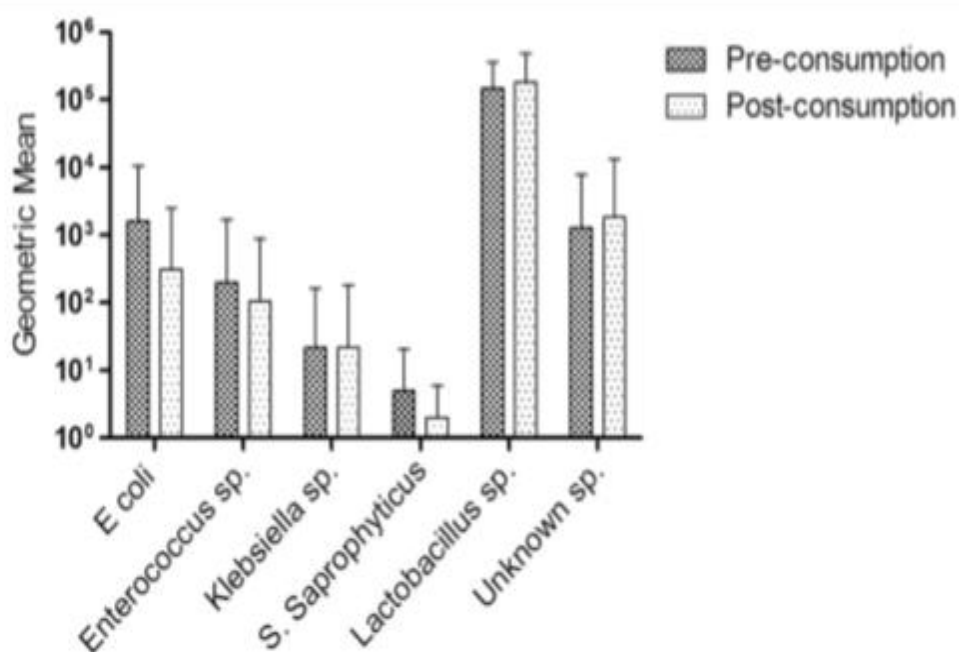
Figura 20. Aumento del tiempo hasta la primera UTI después del consumo de jugo de arándano durante dos semanas.



Fuente: (Burieigh et al, 2013b, p.4)

Con base en el análisis microbiológico positivo para *E. coli*, el consumo de jugo de arándano determinó que hubo una disminución importante en la media geográfica de esta cepa antes y después del consumo, como se muestra a continuación.

Figura 21. Especies bacterianas presentes antes y después del consumo de arándano con énfasis en *E. coli*.



Fuente: (Burieigh et al, 2013c, p.5)

Usando dos métodos diferentes para determinar la eficacia del jugo de arándano y con los resultados obtenidos el producto demostró ser beneficioso para reducir la aparición de infecciones urinarias en mujeres susceptibles. La disminución significativa en las tasas de ITU a seis meses para cada paciente y la comparación de un grupo de control previo de mujeres con historias de ITU recurrente, proporcionan evidencia del efecto profiláctico potencial del jugo.

Los autores examinaron si la reducción de las infecciones urinarias se relacionaba con la prevalencia de *E. coli* y otras especies como se observó en la figura anterior después de la administración del jugo de arándano, y solo este microorganismo fue el que demostró un descenso significativo en el estudio que los demás patógenos. La falta de toxicidad de los arándanos, también, se vio reflejada ya que no se observaron cambios de las otras bacterias intestinales. Por lo tanto, el jugo no afecta el crecimiento de los otros microorganismos, pero si *E. coli* no se viera

combinado con otras especies este fruto podría proporcionar un beneficio potencial disminuyendo la probabilidad de ITU recurrentes en un número a un menor a lo reportado.

Aunque el consumo de jugo de arándano no previno todas las infecciones urinarias de los pacientes, ninguno presentó efectos adversos. Entonces, se puede sugerir el uso del producto como un suplemento profiláctico para pacientes con infecciones urinarias recurrentes, ya que los beneficios potenciales superan en gran medida los riesgos. Se necesita un estudio más grande, aleatorizado y controlado con placebo para confirmar que el consumo diario de jugo es beneficioso en la reducción de ITU recurrentes.

Foxman B., Cronenwett A., Spino C., Berger M. y Morgan D. (2015) realizaron un estudio llamado "Cranberry Juice capsule and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial." en el cual se realizó un estudio doble ciego con 160 participantes de sexo femenino y que no se encontraban embarazadas con edades de 18 años en adelante sometidas a cirugías ginecológicas electivas con catéter y que después de la operación presentaron síntomas de infecciones urinarias, sin antecedentes de alguna patología urológica o con alergia al producto de arándano. El ensayo constó de la utilización de 2 cápsulas que contenían extracto de arándano, administradas 2 veces al día, con un equivalente de 28 onzas de jugo de arándano, controlado con placebo durante 6 semanas, con el fin de medir la eficacia preventiva del jugo de arándano.

En la tabla a continuación, se presentan el efecto preventivo de las cápsulas de jugo de arándano en el riesgo de ITU en pacientes que se cateterizaron y las que usaron catéter permanente.

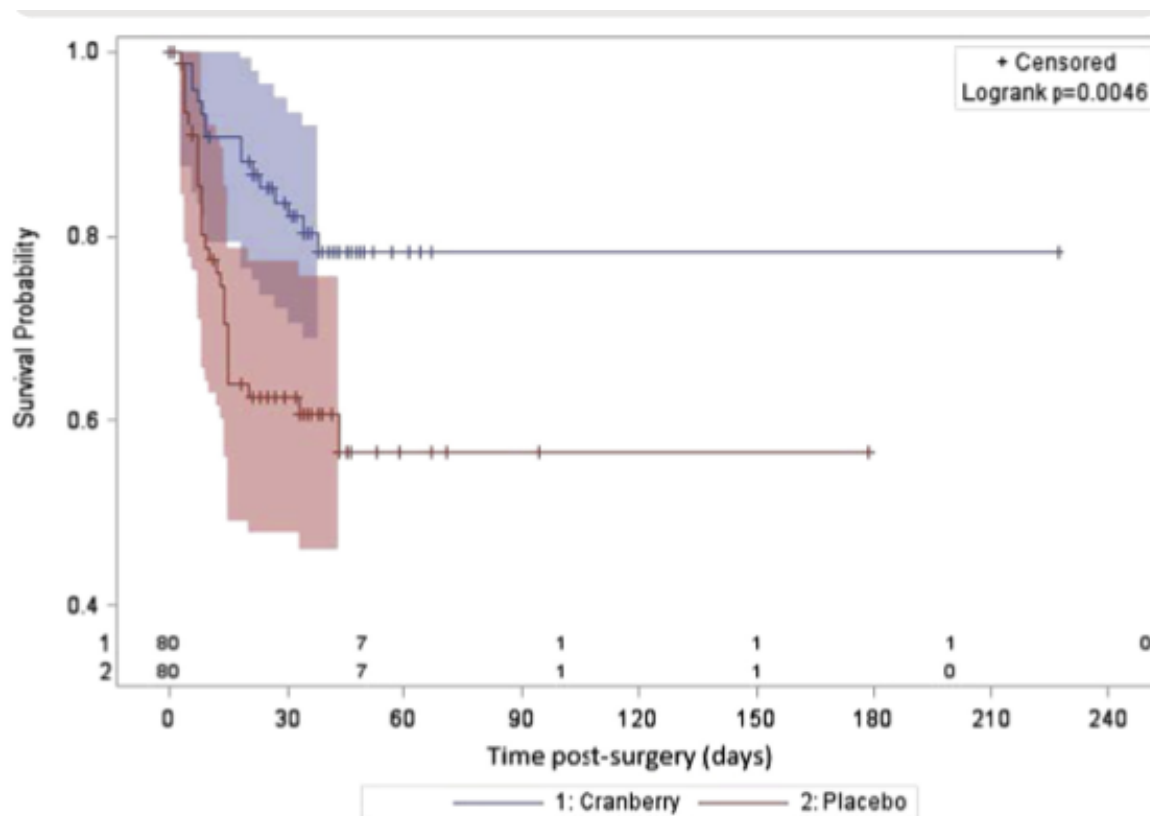
Tabla 17. Efecto de las cápsulas de jugo de arándano en el riesgo de infecciones urinarias por catéter.

Parámetros	Probabilidad en proporción (OR)	Tasa de incidencia (CI) 95%
Catéter permanente	7.30	14. 2%- 42%

Frecuencia de riesgo de auto cateterización	1.80	14.8%-24%
--	------	-----------

Fuente: (Foxman et al, 2015a, p. 7)

Figura 22. Actuación en tiempo de los grupos de placebo y arándano en infecciones urinarias.



Fuente: (Foxman et al, 2015b, p.6)

Dentro de los resultados obtenidos en la tabla anterior se evaluó el contenido del extracto de jugo de arándano en las cápsulas, la prevención de ITU en los pacientes que utilizaron catéter permanente y los que usaron auto cateterización en las operaciones en relación con un intervalo de confianza de 95%, lo cual representa el grado de incidencia para cada parámetro. Debido a esto se logró observar que las cápsulas utilizadas presentaron el 94% del extracto de jugo de arándano.

Seguidamente, los pacientes con catéter permanente durante y después de la cirugía, demostraron que las cápsulas del extracto del jugo de arándano realizaron su efecto preventivo en la reducción de incidencia en un 42%, evitando la aparición de episodios repetitivos de infecciones luego de las cirugías. Por otra parte, las participantes que usaron auto cateterización durante las operaciones también se observaron con disminución de ITU en un 24% posteriormente, dejando claro la efectividad que posee el jugo de arándano en estas circunstancias.

Con lo anterior, se determina que hubo una historia importante asociada a las infecciones urinarias antes y después de las cirugías en cuanto al grado de riesgo de contraer nuevamente la reinfección, de tal forma que el jugo de arándano deja nuevamente en evidencia el potente efecto preventivo ante este grupo de pacientes que son las que más sufren de sucesos en volver a contraer síntomas urinarios luego de ser sometidas a operaciones quirúrgicas que comprometen su sistema genitourinario.

La figura anterior arroja resultados significativos en cuanto al tiempo de reducción y prevención de ITU en relación con el grupo de placebo que corresponde a la línea roja y los que se les administró las cápsulas de extracto de jugo de arándano que se representa con la línea azul. El periodo de reducción de las infecciones fue menor en el grupo de arándano que el de placebo, atribuyendo su efecto preventivo en la aparición posterior al tratamiento, ya que como se observó anteriormente el efecto de las cápsulas se mantuvo incluso luego de las operaciones.

Este es uno de los informes de los muchos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que demuestra un beneficio estadísticamente y clínicamente significativo de tomar jugo de arándano para prevenir ITU después de una cirugía ginecológica electiva durante la cual se coloca un catéter urinario. Esta reducción en el riesgo de contraer nuevamente ITU es similar en la magnitud obtenida al administrar antibióticos en el momento de la extracción del catéter, además el jugo de arándano evita el daño colateral asociado con el uso de antimicrobianos, y a las resistencias de estos.

En el estudio "Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection" ejecutado por Maki K., Kaspar K., Khoo C., Dering L., Schild A. y Gupta K. en el año 2016, tuvo como objetivo evaluar los efectos preventivos del consumo de jugo de arándano en mujeres sanas con episodios de ITU recurrente controlado con placebo en un periodo de 24 semanas en una clínica. En el ensayo se incluyeron mujeres entre las edades de 20-70 años con antecedentes recientes de infecciones del tracto urinario recurrente en los últimos 6 meses. La dosis administrada fue de 240 ml por día y el grupo final a valorar fue de 322 pacientes.

Tabla 18. Episodios de ITU diagnosticados y tratados con jugo de arándano y placebo durante veinte cuatro semanas.

	Grupo Arándano (n = 185)	Grupo placebo (n=188)	Tasa de incidencia 95% total
Infecciones urinarias, densidad de incidencia anualizada (IC 95%)	0.48 (0.33, 0.63)	0.75 (0.56, 0.94)	0.62 (0.42, 0.92)
Infecciones urinarias con piuria, densidad de incidencia anualizada (IC 95%)	0.40 (0.39, 0.41)	0.59 (0.58, 0.61)	0.63 (0.41, 0.98)

Fuente: (Maki et al, 2016a, p.6)

Figura 23. Microorganismos presentes en algunas pacientes luego de la recolección de orina.

Species	UTIs positive for the microorganism, <i>n</i>	
	Cranberry group (<i>n</i> = 185)	Placebo group (<i>n</i> = 188)
<i>Escherichia coli</i>	27	23
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1
<i>Enterococci</i>	0	3
<i>Klebsiella</i> spp.	0	2
<i>Enterobacter</i> spp.	1	0
<i>Citrobacter</i> spp.	0	2
Group B <i>Streptococcus</i>	0	2
Other gram-negative rods (<i>Escherichia vulneris</i>)	1	0
<i>E. coli</i> and <i>Enterococci</i>	0	1
Sum	30	34

Fuente: (Maki et al, 2016b, p.7)

Para los pacientes que presentaron infecciones urinarias sin piuria en el grupo de arándano y placebo la densidad de incidencia fue de 33%-63% y 56%-94% respectivamente, en cuanto al grupo que sí presentaba piuria los resultados arrojaron un 39% -41% y 58%-61% de igual manera para el grupo de arándano y placebo. Con respecto de estos datos se analizó que el jugo de arándano una vez más actuó reduciendo la incidencia de las infecciones durante esas 24 semanas de estudio en comparación a la tasa de incidencia, pues está en manifiesto la tendencia preventiva que este producto llega a originar.

Al final del periodo de las 24 semanas se destacaron 33 participantes pertenecientes al grupo de arándano que presentaron un episodio de ITU recurrente una vez finalizado el estudio, en relación con el grupo placebo en donde 50 participantes de igual forma con un episodio de infección al finalizar el ensayo con la diferencia de la cantidad de personas, ya que, aunque ambas tuvieron un solo episodio el número de personas que consumió el jugo de arándano fue menor en la prevalencia

que las del grupo placebo. Lo anterior, se debió al consumo diario de las bebidas de arándano el cual redujo en 39% de los episodios clínicos y un 37% en los pacientes con piuria.

Este estudio tuvo mayor poder estadístico que estudios previos debido a la muestra evaluada que fue más grande, el uso de la densidad de incidencia para explicar la tendencia de los eventos clínicos de ITU fue valiosa para agrupar a los individuos que dejan ver el cumplimiento que ambos grupos mostraron, en especial los que consumieron el producto (98%). Además de esto el ensayo logró abordar las limitaciones que otros no consiguieron evaluar como el seguimiento de consumo del jugo y los abandonos.

Una revisión de Cochrane en el 2008 informó que el consumo de los productos de arándano en tabletas o jugo redujo significativamente la incidencia de infecciones urinarias comparada con el placebo que es una reducción similar en magnitud al efecto informado en el presente estudio. Otro metaanálisis de 13 ensayos informó un efecto protector o preventivo del consumo de arándano contra las recurrencias de la ITU con índice de incidencia de 33%-83% (IC=95%), también, semejante a este ensayo.

Stapleton et al (2012), en su estudio aleatorizado controlado demostró que el consumo de jugo de arándano tuvo resultado casi idénticos en la reducción y prevención a la observada en el ensayo actual, y lo que significa para el rendimiento de la densidad de incidencia primaria. Por lo tanto, los resultados de la investigación actual son consistentes en dirección y magnitud con los de la mayoría de los estudios previos sobre los efectos del consumo de arándano en la prevención de infecciones urinarias clínicas en mujeres.

En este estudio, el microorganismo que estuvo presente en 90.0% (arándano) y 70.6% (placebo) en ambos grupos fue *Escherichia coli*, datos similares a los resultados reportados por Barbosa C et al en el 2011, en los que *E. coli* estuvo presente en 93.3% (arándano) y 58.3% (placebo) en ITU con cultivo positivo. Debido a que estos dos estudios han sido uno de los más

grandes el uso de arándano para reducir los episodios de ITU no mostraron ninguna evidencia de una diferencia en la incidencia del microorganismo presente y los mecanismos responsables pueden no haber influido en este resultado. Una posible explicación es que el consumo de arándano puede reducir la proporción de episodios de bacteriuria asintomática que progresan a infecciones urinarias sintomáticas.

El estudio que fue llevado a cabo por Rizwan F. (2017) denominado "Role of Cranberry Juice in Improving Symptoms of Recurrent UTI in Women of Reproductive Age Group " en donde participaron 100 mujeres premenopáusicas con edad entre los 20 a 45 años con historia de tres o más infecciones urinarias en el último año. El ensayo tuvo un periodo de 2 años, en el primero los pacientes fueron sometidos como de costumbre a un periodo de lavado de dos semanas y luego se les prescribió el zumo o extracto de arándano con una dosis de 250 mg en pequeñas bolsas que representaban el 40% del jugo de arándano y se procedió al análisis durante un año. Cada paciente era su propio control.

En la siguiente tabla, se muestra los detalles acerca de la recurrencia de las ITU y los patógenos causales previo y durante la administración del arándano.

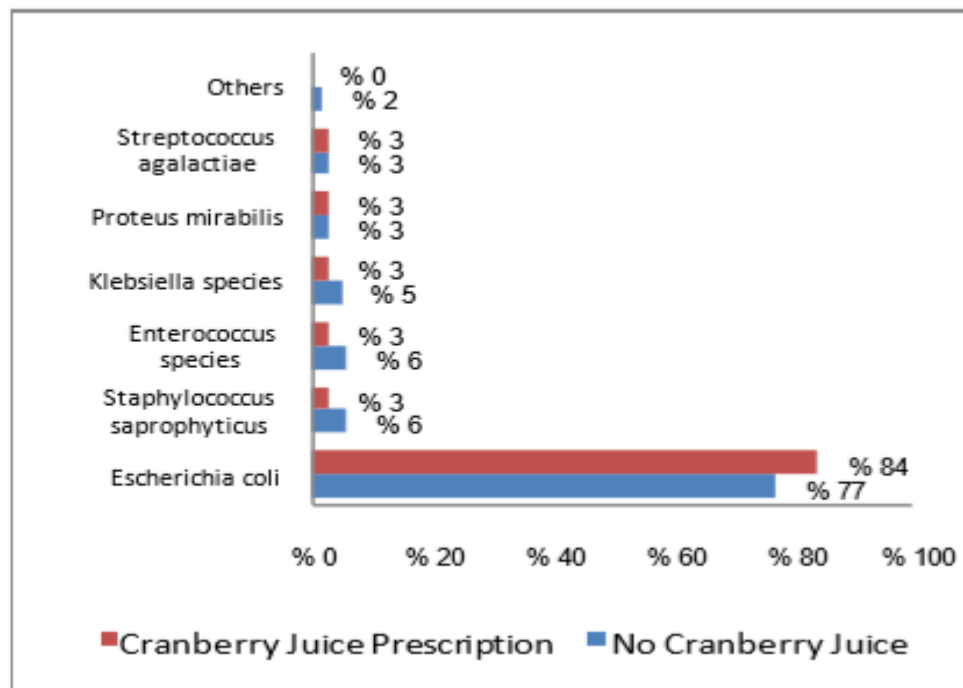
Tabla 19. Recurrencia y cepas bacterianas que causan ITU

Infecciones recurrentes en el tracto urinario.	Pre-jugo de arándano. (n=100)	Post- jugo de arándano. (n=100)
Recurrencia general en % en el primer año de seguimiento.	50 (50%)	30 (30%)
Número promedio de episodios de ITU	4.1 ± 1.7	2.5 ± 1.3
	Microorganismo causante	
<i>E. coli</i>	44 (77%)	25 (84%)
Otras bacterias	6 (12%)	5 (16.5%)

Fuente: (Rizwan, 2017a, p.4)

A continuación, se presenta la recurrencia de los microorganismos causantes de ITU antes y después del consumo de jugo de arándano entre las participantes.

Figura 24. Distribución de los patógenos causantes de ITU recurrente en las participantes del ensayo clínico durante los dos periodos de estudio.



Fuente: (Rizwan, 2017b, p.4)

En la tabla anterior se observa la recurrencia de ITU en las pacientes que se les administró la dosis de jugo de arándano el cual fue de un 30% en comparación con el 50% antes de la prescripción del jugo, con una reducción importante en el primer año de estudio, lo cual demuestra que la ingesta de este producto logra combatir este tipo de infecciones de manera rápida y eficaz en un tiempo corto, estos resultados prueban el método preventivo por el cual actúa este fruto.

En la figura se demuestra una disminución valiosa durante los dos periodos, indicando que la administración de jugo de arándano sí funciona en la reducción del patógeno de estudio en este grupo de mujeres. Se observa que *E. coli* antes de la ingesta del producto la incidencia era de un

77%, siendo también el principal microorganismo con más ITU reportadas, una vez que se suministró el jugo la prevalencia se redujo en un 84% de efectividad, dejando claro ante estos resultados que el jugo de arándano combate el patógeno de manera positiva.

En este estudio, además de la reducción de la recurrencia, se observó que, también, hubo un descenso en el número de episodios recurrentes en los periodos pre y post arándano, es decir, de un $4,1 \pm 1,7$ y $2,5 \pm 1,3$ respectivamente, con lo que se manifiestan una vez más su efecto preventivo en las infecciones urinarias. Cabe destacar que la mayoría de las participantes no mostró efectos adversos significativos como ya se ha descrito, pero las que sí presentaron solo fue a nivel gastrointestinal y no graves.

Los autores compararon el ensayo realizado con estudios clínicos estándares, como confirmación de que el jugo de arándano sí reduce entre un 20-34% las ITU en relación con el placebo (32%) durante los primeros 12 meses de seguimiento. Por lo que es de suma importancia que las pacientes que se sometan a este tratamiento continúen con la ingesta de arándano en el tiempo que se les prescribe, ya que este cumplimiento es primordial para acortar la aparición de infecciones recurrentes y evitar la propagación del microorganismo.

Variable # 2. Mecanismo de acción

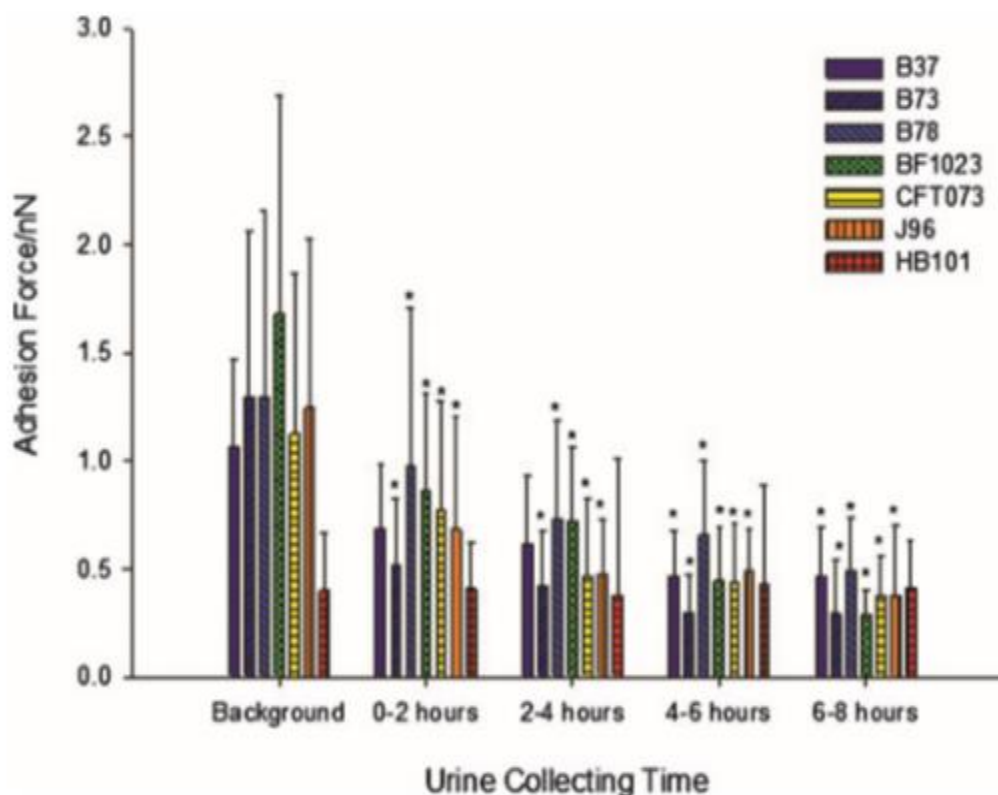
El ensayo clínico realizado por Tao Y., Pinzón P., Howell A. y Camesana T. (2010) llamado "Oral Consumption of Cranberry Juice Cocktail Inhibits Molecular-Scale Adhesion of Clinical Uropathogenic *Escherichia coli*" consistió en un diseño cruzado al azar con un solo voluntario de 42 años, al cual se le suministró 16 oz equivalentes a 473 ml de coctel de jugo de arándano. Posterior a eso se recolectó muestras de orina a las 0,2,4,6 y 8 horas. Para el análisis se usaron diferentes cepas de *E. coli*, es decir, dos al cual se les denominó B73 Y B78 que demuestran hemoaglutinación, pero no a las fimbrias P, luego dos que sí expresan para fimbria P de clase II (B37 y CFTO73) y otras cepas que también expresan a fimbria P clase III denominadas BF1023 y J96.

Según el análisis la cepa de *E. coli* BF1023 tenía la mayor fuerza de adhesión de 1.68-1.01nN, mientras que B73, B37, B78, CFT073 y J96 tenían fuerzas de adhesión de entre 1.00 y 1.30nN. Luego HB101, la cepa que no tenía fimbrias mostró la menor fuerza de adhesión de fondo de 0.40-0.26nN. Todas las cepas clínicas de *E. coli* demostraron la disminución de las fuerzas de adhesión con el tiempo después del consumo inicial del coctel de jugo de arándano y las fuerzas de adhesión de las muestras de orina recogidas a las 0-2 horas después de la ingesta del producto disminuyeron por debajo de 1nN para todas las cepas clínicas.

La cepa B37 mostró una fuerza de adhesión de 0.84-0.49nN a las 0-2 horas y de 0.75-0.40nN a las 2-4 horas posteriores. Para B73, B78, CFT073, BF1023 y J96, las fuerzas de adhesión permanecieron por encima de 1nN o ligeramente por debajo de 1nN sin diferencias significativas con respecto de la medición de fondo. Las fuerzas de adhesión de HB101 se mantuvieron entre 0,30 y 0,50 nN sin diferencias importantes. Por otra parte, estas fuerzas de adhesión continuaron disminuyendo durante 8 horas después, y llegaron a ser bajas, es decir, entre 0.20-0.50nN, mientras que la cepa de control HB101, no mostró cambios significativos en la adhesión durante las 8 horas posteriores al consumo del coctel de arándano.

De esta manera se mostrará, la representación gráfica de estos resultados obtenidos después de la ingesta del jugo en donde se observará el análisis más fondo.

Figura 25. Medición de la fuerza de adhesión de las células *E. coli*



Fuente: (Tao et al, 2010, p.4)

La resistencia a los antibióticos ha sido un problema importante en el tratamiento de infecciones bacterianas del tracto urinario y en especial a *E.coli*. El jugo de arándano es una terapia preventiva prometedora para las infecciones urinarias debido a que funciona como un antiadherente en lugar de un bactericida y, por lo tanto, no induce el desarrollo de resistencia a los antibióticos. En este estudio, se seleccionaron tres cepas resistentes a antibióticos aisladas de pacientes femeninas con cistitis para investigar los efectos que contiene los componentes del jugo de arándano en estas bacterias. Las cepas no demostraron resistencia luego del consumo del jugo, lo que indica que por su potente mecanismo de acción es eficaz para prevenir la adhesión de este microorganismo al epitelio de la vejiga.

Las fimbrias tipo P se consideran los factores de virulencia dominantes en las UTI superiores y que afectan principalmente las células del epitelio de las vías urinarias. Los resultados anteriores

reflejan una disminución en la adherencia de las cepas fimbriadas de tipo P (B37, CFT073, BF1023 y J96) después de la incubación con muestras de orina que se recogieron luego del consumo de jugo de arándano en comparación con la cepa HB101 que no contenía fimbria, que demostró bajas fuerzas de adhesión a lo largo de las 8 horas del estudio. Estos datos indicaron que los componentes antiadhesivos o metabolitos que se derivan del arándano permanecen en la orina, obteniendo un efecto inhibitorio sobre la adhesión uropatogénica de *E. coli*.

Es posible que los metabolitos del coctel de jugo de arándano utilizados en este ensayo influyen en las cepas de fimbrias P. También, es probable que los compuestos del jugo puedan cambiar la cantidad y la conformación de las macromoléculas de superficie de *E. coli* y, por lo tanto, la actividad de adhesión. El análisis mostró previamente que el jugo de arándano redujo la longitud de equilibrio de *E. coli* de 148nm a 48nm, lo cual se sugiere que la compresión de las macromoléculas de superficie en este patógeno podría ser un mecanismo de adhesión disminuida, y podría explicar la reducción de la adherencia de las fimbrias después del consumo del jugo.

Se pudo manifestar que los componentes antiadhesivos que contiene el jugo de arándano podrían llegar al tracto urinario y estos derivados activos actuaron en la prevención de la adhesión no específica. También, se confirmó que los componentes llegan y permanecen en la orina jugando un papel en la inhibición de la adhesión específica de *E. coli* lo cual fue observado mediante el ensayo de aglutinación de este estudio. Es importante saber que el mecanismo de acción del jugo de arándano actúa de manera diferente y eficiente que los antibióticos, siendo un buen profiláctico para este uropatógeno de alta resistencia.

En el siguiente estudio ejecutado por Chen C., Ho D., Chang P., Lin W. y Huang Y. (2013) denominado “Urine post equivalent daily cranberry juice consumption may opsonize uropathogenicity of *Escherichia coli*” consistió en usar un conjunto de 12 ratas hembras adultas dividido en tres grupos : un primer grupo control, un segundo grupo con 25% de jugo de arándano y el tercer grupo con 100% de jugo de arándano. Fueron alimentadas por sondas con 1 ml de agua,

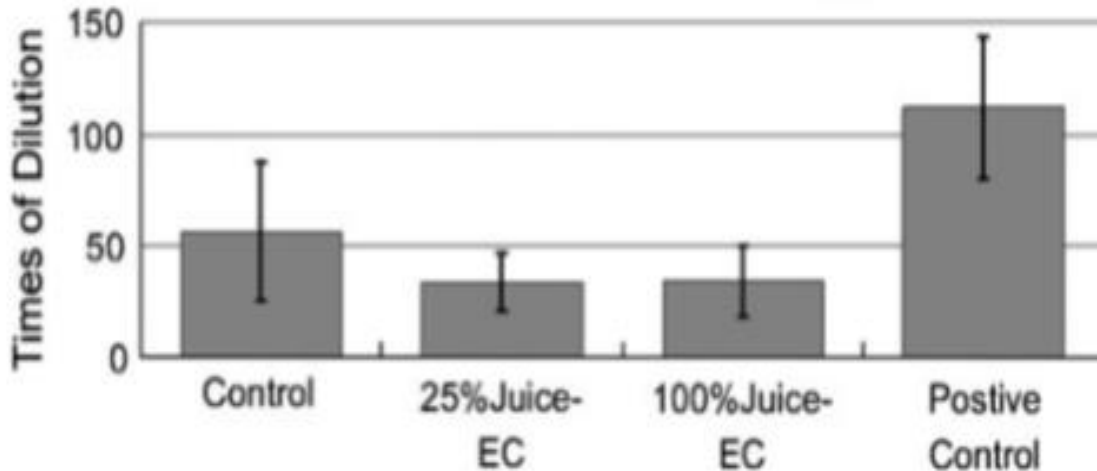
25% y 100% de jugo de arándano, respectivamente, durante tres días. La muestra de orina se recolectó mediante tubos cónicos de 50 ml.

Para esta prueba se utilizó una cepa de *E. coli* uropatógena, en la que se confirmaron los serotipos O1a y 1b y la fimbria tipo P. Para determinar la observación directa de las bacterias se modificó genéticamente una de sus estructuras, para expresar una proteína fluorescente verde (GFP) y ser denominada GFP-UPEC (*E. coli* uropatogena-GFP) . Esto se dio para detectar más rápidamente el microorganismo durante el análisis de los posteriores resultados una vez realizado todo el procedimiento que conllevaba a su identificación en las muestras recolectadas.

La hemaglutinación de *E. coli* se vio afectada luego de la opsonización de la orina y en el grupo control, se observó una inhibición cuando la orina se diluyó 56.44 ± 30.95 veces, mientras que la inhibición de los dos grupos con diferentes cantidades de jugo se necesitó de una dilución de 33.33 ± 12.94 y 34.00 ± 16.05 para el conjunto de 25% y 100%, respectivamente, contemplándose este resultado en una disminución de un 40,9% (arándano 25%) y 39,8% (arándano 100%) en comparación con el grupo control.

Se muestra en la siguiente figura, los resultados reflejados anteriormente en el tiempo de dilución para la inhibición de la hemaglutinación.

Figura 26. Tiempos de dilución para inhibir la hemaglutinación de *E. coli*

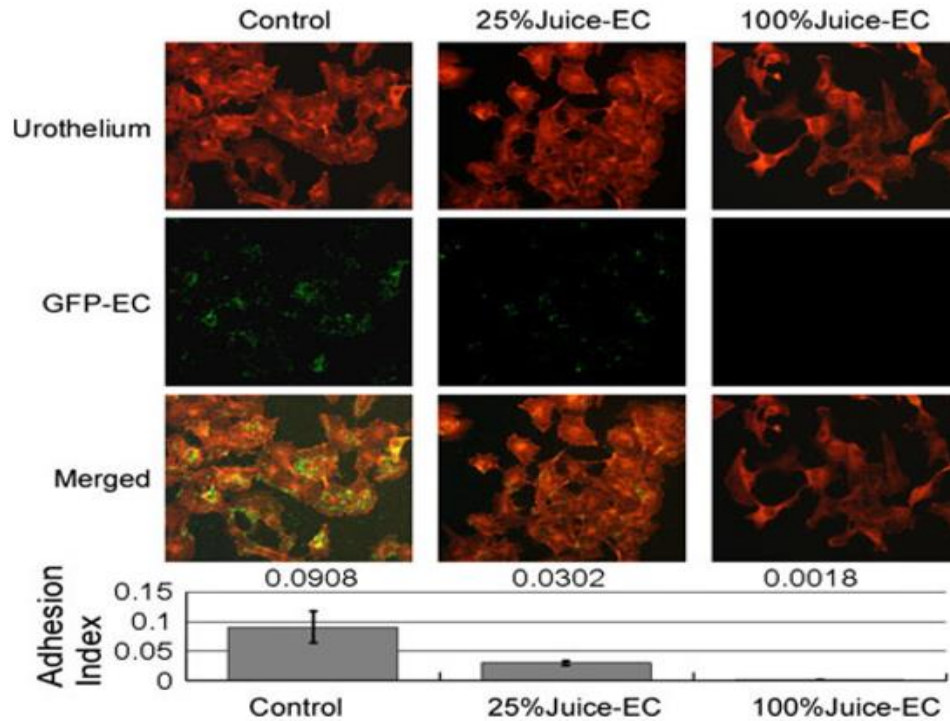


Fuente: (Chen et al, 2013a, p. 3)

El análisis de fluorescencia se realizó para comparar la capacidad de adhesión de GFP-UPEC a células uroteliales y en general, la adherencia de GFP-UPEC fue moderada en el grupo de control, pero disminuyó significativamente en los grupos de jugo al 25% y al 100%. Los índices de adhesión para el conjunto control fueron de 0,0908, lo que indicaba que GFP-UPEC ocupaba el 9,08% del área de superficie celular, luego los índices de adhesión para los otros dos agrupamientos fueron de 0.0302 y 0.0018 al 25% y 100%. El tratamiento con jugo de arándano del 25% y 100% dio como resultado una disminución de la adhesividad de la UPEC al urotelio en un 66.7% y 98.0%, respectivamente.

Seguidamente, se observarán más detalladamente los resultados obtenidos durante el análisis de adhesión GFP-UPEC.

Figura 27. Cambios en la adhesividad *E. coli* en el epitelio después de la opsonización de la orina.

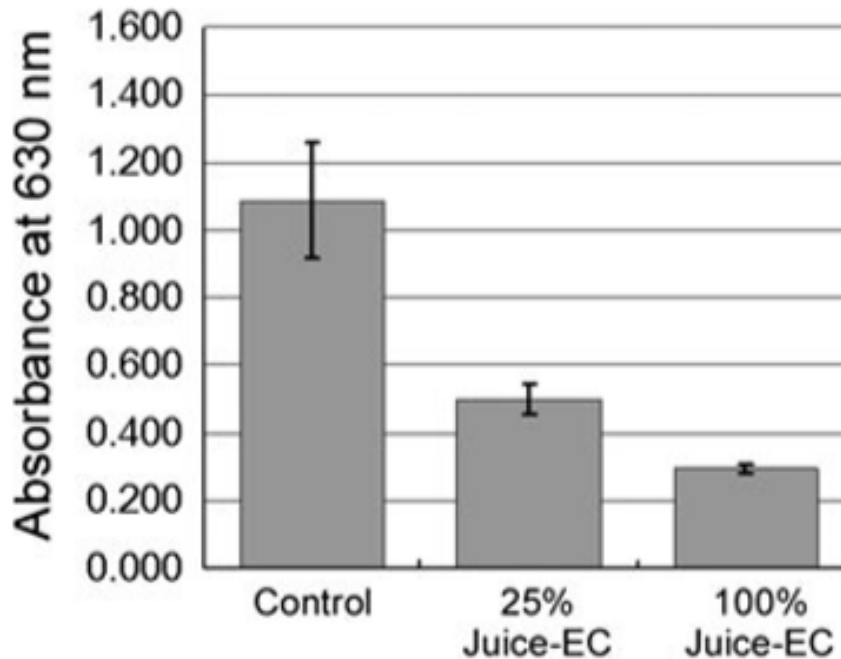


Fuente: (Chen et al, 2013b, p. 3)

Los análisis, también, arrojaron resultados en cuanto a la capacidad de biopelículas (ecosistema microbiano) de *E. coli* después de la administración del jugo de arándano en las ratas, y se encontró que UPEC disminuyó la formación de estos biofilms después del tratamiento en los grupos de jugo al 25% y jugo al 100%. La cantidad de biopelículas se midió a través de absorbancias, obteniendo los siguientes datos de 1.087 ± 0.172 , 0.501 ± 0.047 y 0.294 ± 0.012 para el grupo control, jugo al 25% y 100%, encontrándose diferencias significativas en los dos grupos del jugo en sus diferentes concentraciones.

De esta manera, se observará los datos en reducción en cuanto a los números obtenidos en el párrafo anterior en donde se refleja el 53,9% para el grupo de arándano al 25% y 72.9% para el grupo de jugo al 100%.

Figura 28. Capacidad de formación de biopelículas de *E. coli* después de la opsonización de la orina.



Fuente: (Chen et al, 2013c, p. 4)

El consumo de jugo de arándano puede afectar las características de *E. coli* debido a la forma en cómo actúa en las fimbrias tipo P, estructura que sirve para adherirse a la superficie del epitelio, por lo tanto, la adhesividad del microorganismo se redujo gracias a la opsonización de la orina producto del jugo de arándano. Sin embargo, la orina de los huéspedes que toman la dosis diaria equivalente de jugo de arándano puede contener suficientes metabolitos para opsonizar *E. coli* y producir cambios significativos en la uropatogenicidad.

Para entender la hipótesis de la opsonización de la orina como se plantea en varios de los resultados producto del jugo de arándano, los autores investigaron la capacidad de *E. coli* en prevenir la hemaglutinación, la adhesión al epitelio y la formación de biopelículas. Se demostró que con una cantidad pequeña de jugo de arándano las ratas formaron orina con suficiente ingrediente activo para opsonizar este patógeno.

La formación de biopelículas de UPEC está asociada con la adhesividad, así que la alteración como ya se ha mencionado con anterioridad fue relativamente significativa para prevenir que *E. coli* se uniera al epitelio de la superficie y, por ende, se desarrollen las infecciones. El efecto de este es dosis dependiente, así lo aseguran los mismos autores ya que, además de cambiar la patogenicidad del microorganismo el jugo de arándano ha comprobado que pueden modular la respuesta del huésped siendo un tema interesante para el futuro en cuanto a su valioso mecanismo de acción.

Según Lavigne et al en el ensayo “‘ In vitro and in vivo evidence of dose dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules’” en el 2008, el cual evaluaron el efecto de las proantocianidinas como dosis dependiente sobre la adherencia in vitro de *E. coli* a las células epiteliales de la vejiga. Este estudio reveló que una dosis de 240-300 ml de jugo de arándano podrían prevenir la recurrencia de ITU y la reducción de la adherencia del microorganismo al epitelio, no sugiriendo algo menor a eso. Esto, también, evidencia lo que los autores del estudio anterior mencionan con respecto de la dosis necesaria para que el mecanismo de acción del jugo de arándano tenga el beneficio adecuado en los pacientes con infecciones urinarias.

González D.; Fernández A.; Sánchez F.; Martín P.; Moreno M. y Begoña B. (2015) efectuaron un ensayo clínico llamado "Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures" en el que estudiaron la actividad antiadherente contra UPEC (*E. Coli* uropatogeno) en diferentes ácidos fenólicos y fenoles simples que se derivan de las proantocianidinas y otros polifenoles. Compararon el ensayo con flavan -3-oles monomérico y dimérico junto con extracto de semilla de arándano y uva. Para lograr comparar esos valores se realizó un método de adhesión de UPEC ATCC®53503™ en la línea celular de la vejiga epitelial T24. El objetivo fue observar cómo los PAC tipo A (proantocianidinas A2) del jugo de arándano se descomponían y formaban metabolitos con actividad anti- adhesión in vivo en la orina.

Para realizar los resultados se usó un inóculo de *E. coli* de 108 UFC. La inhibición de UPEC ATCC®53503™ a las células uroepiteliales T24 se estableció incubando cantidades de células UPEC y bacterias preincubadas con compuestos fenólicos a concentración de 100, 250 y 500 µM. La actividad antimicrobiana y de citotoxicidad a las concentraciones y tiempos probados fueron inofensivos para las células de tipo pro y eucariotas. En relación con las PAC tipo A del jugo de arándano, los resultados mostraron una inhibición estadísticamente significativa en UPEC ATCC®53503™ en las células de la vejiga de un 51,3% a concentración de 500 µM.

Una vez que se confirmó la actividad antiadherente de las proantocianidinas de tipo A (es decir, A2) contra UPEC ATCC®53503™ mediante el método de cultivo celular, se probaron otros compuestos fenólicos que se derivan del catabolismo microbiano de las proantocianidinas y cuyo efecto sobre la adherencia de UPEC no se había estudiado antes. Con respecto de los fenoles simples, se encontró que el 1,2 dihidroxibenceno (catecol / pirocatecol) tiene un efecto inhibitor significativo, pero es dependiente de la cantidad contra la UPEC en todas las concentraciones ensayadas.

Lo mismo se observó para otros ácidos benzoicos (ácidos benzoico y vanílico) y ácidos fenilacéticos (ácidos fenilacético y 3,4-dihidroxifenilacético), que exhibieron porcentajes de inhibición $\geq 29\%$ a 500 µM. Como se observó para PAC tipo A (A2), el ácido gálico y el ácido 3-(3-hidroxifenil) propiónico solo exhibieron un efecto inhibitor significativo contra la adherencia de UPEC a la concentración ensayada más alta (500 µM).

De esta manera desde los resultados obtenidos del estudio descritos anteriormente se presentarán los datos estadísticos más claramente con lo que se observara el efecto de los componentes de jugo de arándano en las diferentes concentraciones analizadas destacando los valores más significativos.

Tabla 20. Inhibición del porcentaje de la adherencia de *E. coli* ATCC®53503™ a células epiteliales mediante compuestos fenólicos.

		C (μM)	
	100	250	500
Compuestos fenólicos			
	Flavan -3-oles		
Procianidina A2	7.63 ± 20.53	-5.89 ±	**51.3 ± 7.1
Procianidina B2	6.7-6.02 ± 21.95	10.42	-14.7 ± 20.9
(-) Epicatequina	9 ± 22.15	10.0 ± 10.1	-5.82 ± 23.28
		-1.21 ±	
		20.76	
	Fenoles Simples		
1,2-Dihidroxibenceno (catecol/pirocatecol)	*17.0 ± 10.4	*26.0 ± 17.0	**33.2 ± 11.7
1,3,5-Trihidroxibenceno (floroglucinol)	-8.53 ± 10.55	17.6 ± 35.7	-8.15 ± 29.41
	Acido benzoico		
Acido benzoico	*16.5 ± 12.9	**23.3 ± 14.0	**32.2 ± 11.4
3- Acido hidrobencico	11.1 ± 30.4	*17.0 ± 9.1	-9.7 ± 36.3
Ácido 3,4-Dihidroxibenzoico (ácido protocatecuico)	*25.5 ± 10.2	24.0 ± 31.8	9.44 ± 17.09
Ácido 4-hidroxi-3- metoxibenzoico (ácido vanílico)	**18.3 ± 2.3	**24.9 ± 4.0	**29.2 ± 2.2
Ácido 3,4,5-Trihidroxibenzoic (ácido gálico)	-3.72 ± 14.96	19.7 ± 43.7	**40.6 ± 20.2
	Ácidos fenilacéticos		
Ácido fenilacético	*33.5 ± 28.7	**39.0 ± 3.3	**40.8 ± 10.1
Ácido 3- felilacético	15.0 ± 11.4	11.9 ± 21.8	19.4 ± 22.9
Ácido 3,4- Dihidroxifelilacético	*23.6 ± 13.6	*32.5 ± 22.2	**37.0 ± 20.5
	Ácidos fenilpropiónicos		
Ácido 3- fenilpropiónico	-11.8 ± 27.2	14.7 ± 21.8	12.2 ± 13.6
Ácido 3- (3-hidroxifenil) - propiónico	10.2 ± 17.6	18.6 ± 25.4	*30.5 ± 27.4
Ácido 3- (3,4-dihidroxifenil) - propiónico	6.66 ± 10.63	1.19 ± 22.80	13.1 ± 15.4

Fuente: (González et al, 2015, p.5)

El consumo de arándano rojo en jugo y otros productos es ampliamente recomendado para la profilaxis de las infecciones del tracto urinario (ITU) en las mujeres. Varios autores han informado previamente que las proantocianidinas de arándano contienen enlaces inusuales de tipo doble A que pueden ser importantes características estructurales en el proceso de antiadherencia contra la UPEC. Este estudio estuvo de acuerdo con ensayos previos, ya que mostró que la procianidina A2 presentó una inhibición estadísticamente significativa de la adherencia de UPEC ATCC®53503™ a las células de la vejiga, pero no se observó efecto inhibitor para la procianidina B2.

Con respecto de los mecanismos implicados en este efecto antiadherente, un estudio realizado por Gupta et al, hipotetizaron que las proantocianidinas de tipo A presente en el arándano se combinan con las fimbrias tipo P de las células bacterianas de *E. coli* y modifican la entidad estructural de estas fimbrias, ya que observaron que la inhibición de la adherencia de las fimbrias de *E. coli* llega hacer resistente a múltiples fármacos.

Nuevamente, como se observó en el estudio anterior los compuestos derivados del jugo de arándano y que proporcionan su mecanismo de acción se acumulan y excretan en la orina después de las primeras horas de ingesta, mientras que los metabolitos derivados de los microbios se eliminan en tiempo más largos, por lo que les da ventaja a estos compuestos en ejercer su acción en las bacterias uropatógenas una vez que llegan al epitelio. Los resultados de este estudio demuestran la actividad antiadhesiva in vitro contra UPEC de alguno derivado fenólico de este producto natural, además de las proantocianidinas de tipo A.

Entre los metabolitos probados, el catecol, el ácido benzoico, el ácido vinílico, el ácido fenilacético y el ácido 3,4-dihidroxifenilacético mostraron actividad antiadherente contra UPEC de una manera dependiente de la concentración de 100-500 μM . Aunque no fue posible establecer una relación estructura-actividad consistente a partir de los datos obtenidos, la relevancia de estos hallazgos es que los ácidos fenólicos y los conjugados de las proantocianidinas de tipo A podrían contribuir a la antiadherencia de *E. coli* lo cual son efectos asociados al consumo de arándano.

Aunque algunos estudios no mostraron efectos significativos en relación con el consumo de jugo de arándano rojo, la apreciación general de numerosos ensayos clínicos llevados a cabo por la comunidad científica revela que el arándano puede ser visto como una alternativa a dosis baja de un antibiótico en la profilaxis de ITU, debido a que su mecanismo de acción confiere prevención en este tipo de infecciones.

Variable # 3. Efecto coadyuvante

El estudio denominado "Valor preventivo adyuvante del arándano rojo americano (proantocianidinas 120 mg) en las infecciones del tracto urinario tras la colocación de catéter ureteral" realizado por Barnoiu O., Sequeira J., Sánchez N., Díaz P., Flores Z. y Baena V. en el año 2014, evaluaron a 62 pacientes hospitalizados que requirieron de catéter ureteral, distribuido en un grupo de 31 participantes con tratamiento de extracto de arándano y 3 pautas con antibióticos y 31 en un grupo control de igual manera con 3 pautas de antibióticos, se excluyeron aquellos con patologías renales e intestinales menos los que presentaba litiasis ureteral. A todos se les hizo un cultivo de orina antes y después de las cirugías. El estudio se llevó a cabo luego del alta hospitalaria durante un mes.

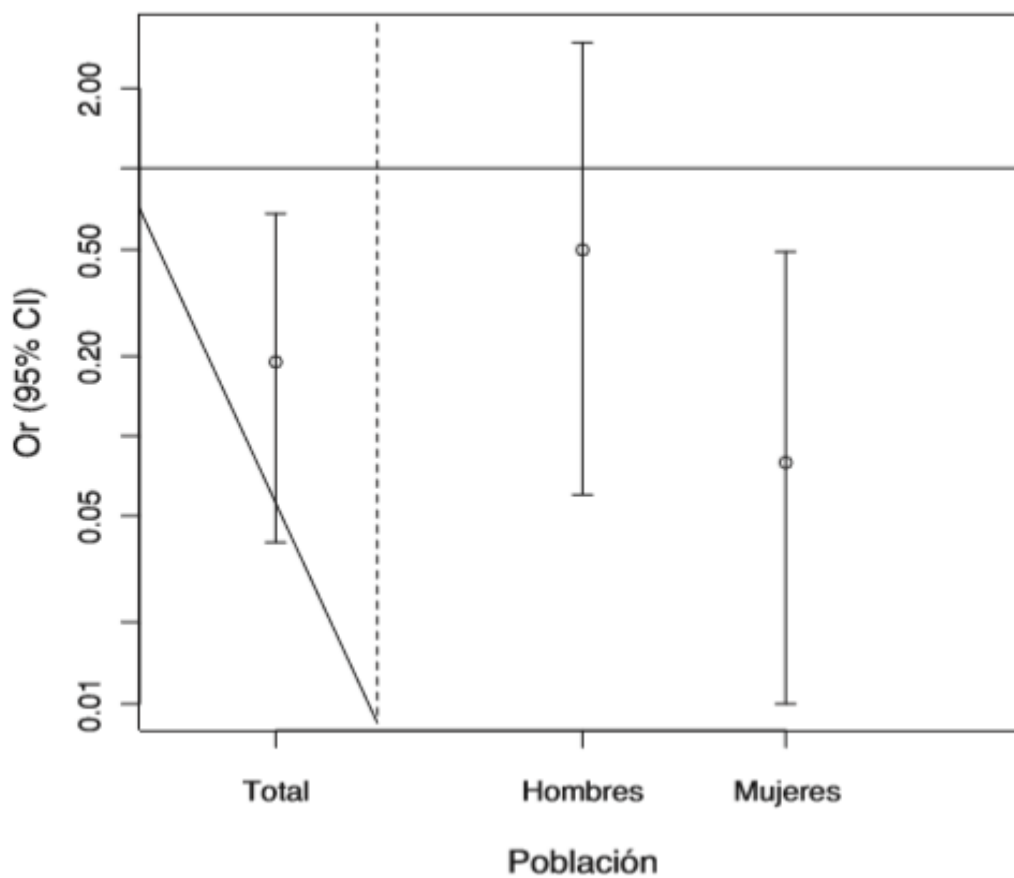
Se encontró un 26% de ITU en el cultivo de orina previo a la retirada del catéter y los gérmenes presentes fueron *E. coli* en un 85% y *Enterococcus faecalis* en un 10%. Además, se observó que la variable del tratamiento con extracto de arándano junto con sus tres pautas de antibióticos mostró diferencias significativas a estas infecciones menor a un 12,9% en comparación al grupo control de 38,7%.

Con los datos adquiridos se logró analizar el efecto de un tratamiento con arándano el cual reduce cinco veces el riesgo de sufrir resultados positivos de ITU recurrente en la población estudiada en relación con los que no se les aplicó extracto de arándano. Del mismo modo, haciendo

énfasis en los participantes del sexo femenino donde se vio una disminución de 12,5 veces más que en los hombres que los pacientes del grupo control.

En cuanto a los efectos estimados con el procedimiento de arándano con respecto de los no tratados se exhibirá la reducción de ITU de ambos géneros que explican gráficamente lo anterior descrito.

Figura 29. Efecto del tratamiento sobre la población total y cada uno de su sexo.



Fuente: (Barnoiu et al, 2014, p.5)

Como se ha visto en estudios ya expuestos con anterioridad se llegó a la misma conclusión que este análisis reportado, de que el extracto de jugo de arándano tiene eficacia coadyuvante en la

prevención, realizando inclusive un efecto sinergia junto con la terapia tradicional en infecciones urinarias especialmente en la población de mujeres jóvenes, representando en los resultados una potencia estadística lo suficientemente simbolizada para el objetivo estudiado.

Aunque estudios ha demostrado que el arándano es eficaz en pacientes con trasplante renal y con enterocistoplastia y pese a que en este estudio no se incluyó este tipo de población para evitar sesgo de error y demostrar mejores datos estadísticos en cuanto a los pacientes que presentaron litiasis ureteral, éste no influyó de manera importante en los resultados sobre el efecto adyuvante del extracto de arándano en este grupo de participante.

Comparando la profilaxis antibiótica y el extracto de arándano en mujeres premenopáusicas y ancianas los autores describen que el arándano es menos positivo en este grupo de personas, ya que está asociada a los cambios relacionados con la fisiología renal y los estrógenos que va perdiendo la mujer cuando entra a la menopausia, sin embargo, esto no quiere decir que el efecto coadyuvante del jugo de arándano no sea tan efectivo, sino que los resultados son más disminuidos en un periodo determinado.

El efecto coadyuvante preventivo en infecciones del tracto urinario está comprobado en modelos, tanto de animales como de humanos, según Cai et al., en un ensayo prospectivo, con 30 pacientes concluyeron una reducción de ITU sintomática en participantes portadores de sonda vesical, mientras que, por otro lado, Chan et al., en otro ensayo, también, observó una disminución sobre este mismo tipo de infección en un grupo de ratas sondadas con extracto de arándano, lo cual demuestra lo mismo que este estudio manifiesta.

A modo de conclusión el extracto de arándano con una dosis de 120 mg diarios tiene un efecto coadyuvante en la prevención de infecciones urinarias en pacientes que han sido portadoras de catéter doble J después de una cirugía y que, además, realiza un efecto de sinergia, de manera

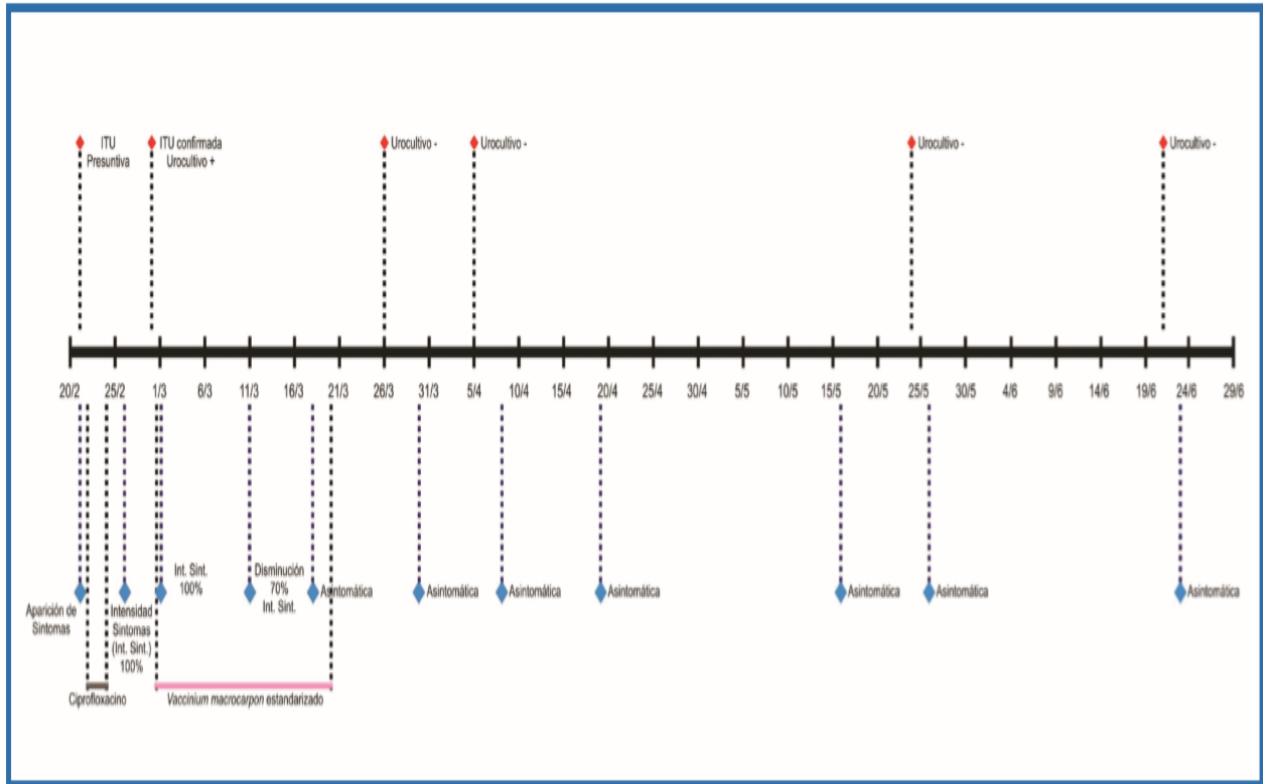
perdurable junto con los antibióticos proporcionando un descenso en la resistencia a *E. coli*, ya que debido a su contenido el arándano evidencia la eliminación de este patógeno en el epitelio uretral.

Aranda J. (2016) hizo un estudio llamado "Infección del tracto urinario por *Escherichia coli* resistente a antibióticos tratada con *Vaccinium macrocarpon* (arándano rojo): Reporte de caso" investigó el caso de una mujer de 42 años con historia de automedicación por episodios de ITU desde los 20 años de 1-2 veces al año. Los síntomas fueron aumentando de manera intensiva se le medicó ciprofloxacino, sin embargo, al realizar una muestra de urocultivo resultó positiva a *E. coli* resístete a varios fármacos incluido ciprofloxacino. Se sometió a una administración de 5 g de extracto de arándano dos veces al día por 20 días.

En los resultados reportados a los seis días de tratamiento se observaron que la paciente se encontraba asintomática con sedimento normal y urocultivo negativo. El estudio se siguió midiendo durante los 14 días restantes y por 13 semanas posterior a la culminación del procedimiento permaneciendo asintomática y con datos negativos a *E. coli* luego de finalizar el tratamiento (16, 65 y 93 días posteriores al tratamiento).

Se va a mostrar, la evolución de la paciente desde un inicio de los síntomas de ITU hasta el momento y final de la terapia con extracto de arándano.

Figura. 30. Línea de tiempo de evolución de episodio de ITU tratado con extracto de arándano.



Fuente: (Aranda, 2016, p.3)

El tratamiento de primera línea para las ITU es la antibioticoterapia empírica, sin embargo, el problema más importante que acarrea esta estrategia, es la aparición de cepas altamente resistente, pues en este estudio se quiso evidenciar el efecto coadyuvante del jugo o extracto de arándano que ejercía sobre la desaparición de ITU recurrentes en mujeres adultas y sanas, además de la disminución del patógeno más causante de esta infección *Escherichia Coli* en relación con la antibioticoterapia tradicional, participando de manera única sobre esta paciente ya tratada con diferentes antibióticos en el pasado y demostrando, según la figura anterior el proceso eficaz y potente de este producto durante ese periodo de veinte días de administración e inclusive luego de concluir dicho estudio.

Investigaciones ya realizadas han usado suplementos de extracto de arándano para tratar ITU recurrentes por *E. coli* y que han sido satisfactorias para los pacientes logrando disminuir un 80% de los síntomas, pero la gran diferencia de este caso es que se usó solamente el suplemento estandarizado de arándano durante 20 días. El efecto coadyuvante como se ha mencionado en los estudios anteriores se debe a las proantocianidinas, las cuales previenen la adherencia de las fimbrias de este microorganismo a las células uroepiteliales.

Los productos a base de fruto de arándano se consideran seguros y coadyuvantes en su dosis vía oral de hasta 4 L diariamente en adultos. En algunos ensayos se recomendó no usar este producto en pacientes con nefrolitiasis por oxalato de calcio, pues en este caso no se reportó ningún efecto secundario al tratamiento, esto favoreció la adherencia a pesar de ser un tratamiento largo. Se aconseja realizar estudios prospectivos a futuro para evaluar si el efecto del tratamiento es reproducible y si este enfoque pudiera ser útil para el tratamiento de las ITU por *E. coli* resistente a antibiótico en nuestra población.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al finalizar esta investigación se llegó a las siguientes conclusiones y recomendaciones.

Conclusiones

- El jugo de arándano, basado en la evidencia y demostrado en estudios clínicos, disminuye y previene las infecciones del tracto urinario causados por *Escherichia coli*.
- Tanto para mujeres sanas y sexualmente activas, la ingesta de jugo de arándano se mostró efectiva para reducir la incidencia de una ITU recurrente en esta población que es la más afectada, según la evidencia reportada.
- El efecto antibacteriano que posee en jugo o productos de arándano es dosis- dependiente según lo argumentado en varios de los análisis realizados.
- La acción protectora contra la adherencia de células uropatógenas por metabolitos fenólicos derivados a partir del metabolismo de arándano como parte de su mecanismo de acción, expande sus efectos beneficiosos en la profilaxis de ITU.
- El jugo de arándano tiene un efecto coadyuvante, tal como se mostró en estudios anteriores cuando se administra ya sea con pautas de antibióticos o cuando existe resistencia a la terapia tradicional.
- Los estudios confirmaron que el fruto de arándano es de uso seguro ya que los efectos adversos son leves e inclusive ausente a nivel digestivo.
- Se comprueba que *E. coli* no muestra resistencia al jugo de arándano como ocurre con los antibióticos tradicionales.
- El uso de jugo de arándano debido a su fácil adquisición en el mercado puede llegar a mejorar la adherencia terapéutica en lugar de los fármacos actuales.
- El jugo de arándano provee un efecto antibacteriano similar a los antibióticos en un lapso corto, como se reportó en los estudios realizados comparada con la terapia tradicional
- Al prevenir la adherencia de *E. coli* a las células epiteliales de la vejiga, según su mecanismo de acción descrito, el jugo de arándano confiere protección a reinfecciones posteriores por un largo tiempo.

Recomendaciones

- Implementar tanto en la sociedad como en los centros de salud charlas o capacitaciones informativas sobre el uso alternativo de este frutos o plantas naturales con bases y criterios basados en evidencia, evitar intoxicaciones, efectos adversos y resistencias bacterianas.
- Fomentar a los profesionales de la salud con realizar estudios de aprendizaje sobre las alternativas terapéuticas ya que existen muchas en nuestro país, con el fin de promover una buena atención farmacéutica al paciente apoyado en argumentos científicos.
- Los pacientes, tantos hombres como mujeres deben de crear conciencia a la hora de la higiene personal para evitar la propagación de bacterias las cual originan las infecciones.
- Desarrollar una forma farmacéutica a base de este fruto para brindar beneficios a los pacientes que padecen de infecciones urinarias y que se adapte a cada población, es decir a niños, mujeres embarazadas y adultos mayores.
- Brindar a la población información sobre el uso racional de los antibióticos y de las alternativas terapéuticas que sirven como tratamiento basado en productos naturales.
- Estudiar más a fondo las propiedades del arándano, en cuanto a otros beneficios que presente en la salud, es decir, que no solamente este sugerido para tratar las ITU, sino otras patologías.
- Sugerir estudios en cuanto a las propiedades del arándano en la población de mujeres embarazadas, debido a que después del tercer trimestre no se les puede prescribir cualquier medicamento y sería ideal formular o buscar alternativas en este grupo gestante difícil de tratar luego de este periodo.

Referencias

- Abalde M.; Beerepoot J.; Gerben R.; Sita N.; y Willem M. (2012). Eficacia del uso de arándanos para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario. Argentina. Recuperado de: <http://www.sanpantaleon.org.ar/files/bb4c209db80b4b2ced373bd87bc9bef9.pdf>
- Acosta N y Verdaguer C. (2006). Histología glomerular normal. Uruguay. Recuperado de: <http://www.rmu.org.uy/revista/2006v3/art2.pdf>
- Al- Baid A. y Al- Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women . Omán. Recuperado de: <https://www.aafp.org/afp/2010/0915/p638.html>
- Amador L.; Barajas C.; Ferreiro C.; Fontán M.; García M.; García E.; y Lorenzo R.(2014). Efectividad de la ingestión de arándano rojo sobre las infecciones del tracto urinario en embarazadas. España. Recuperado de: <https://medes.com/publication/91943>
- Aranda J. (2016). Infecciones del tracto urinario por Escherichia coli, resistencia a antibióticos tratadas con Vaccinium macrocarpon (arándano rojo): Reporte de caso. Revista Peruana de Medicina Integrativa. Perú. Recuperado de: <file:///C:/Users/Desktop/Tema%20de%20Tesis/Mujer%20con%20resistencia%20bacetria%20a%20antibiotico%20y%20fue%20tratado%20con%20Arandano.pdf>
- Ariznavarrera C.; Cardinali.; Gil P.; Mora F.; Tamargo J.; Cachofeiro V.; ESCRICH E.; Cahera V. y Romano M. (2005). Fisiología Humana. España. McGrawHill. 3ra Edición. Pag 405-407
Recuperado de: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43959742/Tresguerres_-_Fisiologia_humana.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1525825918&Signature=08RoQdH0JTT3tNJBbtlrWlvgRNM%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3Dtresguerres_fisiologia_Espanol.pdf#page=403
- Barnoui S.; Sequeira J.; Sánchez N.; Díaz P.; Flores L.; y Vaena V. (2014). American cranberry (proanthocyanidin 120mg): Its value for the prevention of urinary tracts infections after ureteral catheter placement. España. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480614003106>

- Burieigh A.; Benck A.; MacAchran S.; Reed J.; Krueger C. y Hopkins W. (2013). Consumption of sweetened, dried cranberries may reduce urinary tract infection incidence in susceptible women – a modified observational study. Estados Unidos. Recuperado de: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-12-139>
- Cohen H. y Swygard M. (2017). Abordaje del paciente con Infección Urinaria. España. Recuperado de: file:///C:/Users/DINZA/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/3-s2.0-B9788491130338002846.pdf
- Calderón E.; Casanova G.; Galindo A.; Gutiérrez P.; Landa S.; Moreno S.; Rodríguez F.; Simón L. y Valdez R. (2013). Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. México. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2013/hi131c.pdf>
- Chen C.; Ho D.; Chang P.; Lin W. y Huang Y. (2013). Urine post equivalent daily cranberry juice consumption may opsonize uropathogenicity of *Escherichia coli*. China. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10156-013-0565-1>
- Cisnero M. (2015). Infecciones Urinarias en niños. Perú. Recuperado de: <http://aldiaensalud.com/articulos1/infeccion-urinaria-en-ninos>
- De León S.; Ovadia L.; Vásquez L. y Fainsod T. (2009). El arándano y su aplicación en urología. México. Recuperado de: <http://revistamexicanadeurologia.com/Revistas/2009/Espanol/Mayo-Junio/104-107%20arandano.pdf>
- Echeverría J.; Sarmiento E. y Osorio F. (2006). Infección del tracto urinario y manejo de antibiotic. Perú. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n1/a06v23n1>
- Fernández A. (2010). Aplicaciones fitoterapéuticas del arándano rojo. España. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-aplicaciones-fitoterapeuticas-del-arandano-rojo--13127385>
- Flores A.; Walker J., Camparon M y Hultgrens S. (2015). Urinary Tract Infection: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Estados Unidos. Recuperado de:

https://www.researchgate.net/publication/274708145_Urinary_tract_infections_Epidemiology_mechanisms_of_infection_and_treatment_options

Foxman B.; Cronenwetta A., Spino C.; Berger M. y Morgan D. (2015). Cranberry Juice capsule and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. Estados Unidos. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937815003555>

Garat, J. (2011). Tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría con extracto de arándano rojo americano. Barcelona. Recuperado de: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/26-tratamiento-de-las-infecciones-urinarias-en-pediatría-con-extracto-de-arándano-rojo-americano#.WmquLExFyP8>

García J.; Gobernado M.; Picazo J y Prieto J. (2003). Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. Recuperado de: <http://seq.es/seq/0214-3429/16/1/74.pdf>

García A.; García E.; Hernández A.; Ruiz J.; Yague G.; Herrero J. y Gómez J. (2011). Bacteriemias por Escherichia Coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. España. Recuperado de: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>

García A. y Mateos F. (2010). Enterobacterias. España. Recuperado de: http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Enterobacterias_Medicine2010.pdf

González F.; Palacios R.; Alcover J.; Campos J.; Borrego F.; y Damaso D. (2011). La infección urinaria y su prevención. España. Recuperado de: <https://medes.com/publication/71070>

González D.; Fernández A.; Sánchez F.; Martín P., Moreno M. y Begoña B. (2015). Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Escherichia coli in Bladder Epithelial Cell Cultures. España. Recuperado de: [file:///C:/Users/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/ijms-16-12119%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/ijms-16-12119%20(1).pdf)

- Greenberg A.; Cheung A.; Coffman T.; Falk R.; y Cuellar J. (2015). Urinary tract infection. 5th ed. Philadelphia. pp. 389-95.
- González F.; Palacio R.; Alcover J.; Campos F y Damaso D. (2011). La Infección Urinaria y su prevención. España. Doi: 10.1016/J.acuro.2011.05.002. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480611002294>
- Gupton E. (2010). Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Management. Estados Unidos. Recuperado de: <https://www.aafp.org/afp/2010/0915/p638.html>
- Hisano M.; Brushini H.; Nicodemo A. y Srougi M. (2012). Cranberries and lower urinary tract infection prevention. Brasil. Recuperado de: <file:///C:/Users/DINZA/Desktop/Tema%20de%20Tesis/18%20arandano.pdf>
- Jepson, R y Craig J. (2007). Arándanos para la prevención de infecciones urinarias. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Recuperado de: http://www.salvatbiotech.com/Content/Media/ceadfadb21484a649ef7de96e535b458/2008PrevencionIU_EspañolUrosens.pdf
- Jepson R.; Williams G y Craig J. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infection. Australia. Recuperado de: <file:///C:/Users/Desktop/Resultados/Cranberries%20for%20preventing%20urinary%20tract%20infections%20.pdf>
- Juthani M.; Peter H.; Van N.; Bianco L.; Rink A.; Rubeck S.; Ginter S.; Argraves S.; Charpentier P.; Acampora D.; Trentalange M.; Quagliarello V.; y Peduzzi P. (2016). Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes A Randomized Clinical Trial. Estados Unidos. Recuperado de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2576822>
- Lavigne J.; Bourg G.; Combescure C.; Botto H. y Sotto A. (2008). In vitro and in vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic Escherichia coli virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules. Francia. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190583>

- Ledda A.; Bottari A.; Luzzi R.; Belcaro G.; Hu S.; Dugal M.; Hosoi M.; Ipolito E., Corsi M.; Gizzi G.; Morazonni P.; Riva A.; Giacomelli L.; y Togni S. (2015). Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower urinary tract infections: a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Italia. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25635978>
- Lindsay E.; Nicolle y Ragnar S. (2017). Abordaje del paciente con Infección Urinaria. España. Recuperado de: <file:///C:/Users/Desktop/20%20%20Itu%20definicion%20y%20epidemiologia.pdf>
- Martínez J. y Sánchez F. (2007). Mecanismo de acción de los antibióticos. España. Recuperado de: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1660/28/1v0n1660a13108119pdf001.pdf>
- Maki K.; Kaspar K.; Khoo C.; Dering L.; Schild A. y Gupta K. (2016). Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. Estados Unidos. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/303743799_Consumption_of_a_cranberry_juice_beverage_lowered_the_number_of_clinical_urinary_tract_infection_episodes_in_women_with_a_recent_history_of_urinary_tract_infection
- McMurdo1 T.; Argo1 T.; Phillips G.; Daly F.; y Davey P. (2008). Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections. A randomized controlled trial in older women. Doi:10.1093/jac/dkn489. Reino Unido. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jac/article/63/2/389/711705>
- Monroy R. y Macías A. (2009). ¿Es bacteriostático el jugo de arándano? México. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000300008
- Mora R (Julio, 2012). Nutrición y Salud en Línea: Más pruebas de que el jugo de arándano protege de las infecciones. Recuperado de: <http://nutricionysalud-enlinea.blogspot.com/2012/07/mas-pruebas-de-que-el-jugo-de-arandano.html>
- Morales A.; Silva M y Díaz G. (2016). Decisiones razonables y razonadas sobre medicamentos convencionales y de uso tradicional. *El Seguimiento Farmacoterapéutico*,

integrador de la perspectiva del paciente. Colombia. Recuperado de:
<http://pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/357>

Morenos S.; Zambrano H.; Martínez J.; González M. y Henríquez D. (2008). Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadoras de servicio de salud. Colombia. Recuperado de:
<http://saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/Guia%20uso%20Prudente%20de%20Antibióticos%20en%20Instituciones%20Prestadoras%20de%20Servicios%20de%20Salud.pdf>

Mosquito S.; Ruiz J.; Bauer J. y Ochoa T. (2011). Mecanismos Moleculares de Resistencia Antibiótica en *Escherichia Coli* Asociada a Diarrea. Perú. Recuperado de:
<https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/2011.v28n4/648-656/es>

Neri E.; Celis C.; Jaén S.; Gutiérrez P.; Kunhardt E.; Ovadia L.; Salazar C. y Velázquez P. (2009). El jugo de arándano y su papel en las infecciones de las vías urinarias. México. Recuperado de:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2009/gom0911e.pdf>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2014). El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. Ginebra. Visitado el 30 de enero del 2018. Recuperado de:
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). *Escherichia Coli*. Europa. Visitado el 12 de febrero del 2018. Recuperado de:
http://www.who.int/topics/escherichia_coli_infections/es/

Pérez N.; Pavas N y Rodríguez E. (2011). Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Colombia. Recuperado de:
https://ac.els-cdn.com/S0123939211700789/1-s2.0-S0123939211700789-main.pdf?_tid=50a2b7da-1666-11e8-848d-00000aab0f26&acdnat=1519149113_727d263306e43a801da9c8a4f6eff36c

Pemberthy C.; Gutiérrez J.; Arango N.; Monsalve M., Giraldo N.; Gutiérrez F. y Amariles P. (2011). Colombia. Aspectos clínicos y farmacoterapéuticos de la infección del tracto

urinario. Revisión estructurada. Vol 25, No 2. Recuperado de:
<http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v25n2/v25n2a03.pdf>

Ponce de León S.; Arredondo R. y López Y. (2015). La resistencia a los antimicrobianos: Un grave problema global. México. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm155r.pdf>

Ruz E, González C, León S, Escoto P, Urquiza E, Rosenfield L, Salazar C, Ortiz C y Castellanos P. (2009). El jugo de arándano y su papel en las infecciones de las vías urinarias. México. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2009/gom0911e.pdf>

Ramírez D y Palacios L. (2011). Clearhands Blog: Definición antibacterial. Envigado, Colombia. Recuperado de: <http://clearhands-antibacterial.blogspot.com/2011/10/antibacterial-definicion-wikipedia.html>

Risco E.; Miguélez C.; Sánchez E. y Rouseaud A. (2010). Efecto del arandano americano (Cysticlean®). Sobre la adherencia de Escherichia coli a células epiteliales de vejiga. Estudio in vitro y ex vivo. España. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/urol/v63n6/03.pdf>

Rizwan F. (2017). Role of Cranberry Juice in Improving Symptoms of Recurrent UTI in Women of Reproductive Age Group. Pakistan. Recuperado de: <file:///C:/Users/Desktop/20%/201/29%20arandano.pdf>

Reques P. (2014). Población, recursos y medio ambiente: ¿el final de los mitos: 1/00. Doi: <https://doi.org/10.22429/Euc2014.027>. Recuperado de: <https://www.editorial.unican.es/librodigital/poblacion-recursos-y-medio-ambiente-el-final-de-los-mitos-100>

Rahn D y Rosharavan S. (2010). Fisiopatología de la incontinencia urinarias, la defunción miccional y la vejiga hiperactiva. España. Recuperado de: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/33579692/fisiopatologia_de_la_incontinencia_urinaria_disfuncion_miccional_y_vejiga_hiperactiva.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1525731552&Signature=Bq8ICkQ%2Bdb9kU9ok6BQwsEQQLyQ%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DFisiopatologia_de_la_incontinencia_urina.pdf

- Salo J.; Uhari M.; Helminen M.; Korppi M.; Nieminen T.; Pokka T.; y Kontiokari T. (2012). Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):340-6. España. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/51814845_Cranberry_Juice_for_the_Prevention_of_Recurrences_of_Urinary_Tract_Infections_in_Children_A_Randomized_Placebo-Controlled_Trial
- Soraas A.; Sundsfjord A.; Bakken S.; Liestol K. y Jenum P. (2014). High Rate of Per Oral Mecillinam Treatment Failure in Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Escherichia Coli. China. Recuperado de: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/42559/journal.pone.0085889.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- Sibaja L y Vargas N. (2013). Actividad antimicrobiana del arándano. Costa Rica. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc131c.pdf>
- Silió S. (2015). Efectividad del tratamiento con arándano rojo en la prevención de la infección urinaria en mujeres gestantes. España. Recuperado de: <http://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/88/76>
- Sanahuja M.; Villagrasa V y Martínez F. (2012). Adherencia terapéutica. Valencia, España. Recuperado de: <http://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/84/78>
- Smerilli A y Sacot N. (2004). Anestésicos Locales: Historia, Acción Farmacológica, Mecanismo de Acción, Estructura Química y Reacciones Adversas. Argentina. Recuperado de: <http://www.odon.uba.ar/revista/2004vol19num46/art4.pdf>
- Tao Y.; Pizón P.; Howell A. y Camesano T. (2010). Oral Consumption of Cranberry Juice Cocktail Inhibits Molecular-Scale Adhesion of Clinical Uropathogenic Escherichia coli. Estados Unidos. Doi: 10.1089=jmf.2010.0154. Recuperado de: [file:///C:/Users/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/ART11%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/ART11%20(3).pdf)

- Valdevenito J. (2008). Infecciones Urinarias Recurrentes en la Mujer. Chile. Recuperado de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000400004
- Vives E.; Ventriglia M.; Medvedovsky D.; Oyarbide M.; Pérez G., Gacitua M., Poggi M. y Rothlin R. (2010). Inhibidores de la síntesis proteica ribosomal. España. Recuperado de: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/inhibidores-de-la-sintesis-proteica-ribosomal.pdf>
- Wang C.; Cheng F.; Chen N.; Liu S.; Yu P.; Wu T.; Chen W.; y Lee C. (2012). Cranberry-Containing Products for Prevention of Urinary Tract Infections in Susceptible Populations. China. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777630/>
- Wurgafk. (2010). Infecciones del Tracto Urinario. Chile. Recuperado de: https://ac.els-cdn.com/S0716864010705794/1-s2.0-S0716864010705794-main.pdf?_tid=f4bd911a-14f3-11e8-baaf-00000aacb35e&acdnat=1518990045_70a3f31076fabedaffdd754bea704b23