



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la
Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-20

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

La fitoterapia como alternativa al uso de antibióticos en el tratamiento de la infección urinaria baja no complicada.

ALUMNO:

Esther Arias Fernández.

TUTOR:

María Nélide Fernández Martínez.

COTUTOR:

Lucía De la torre Fernández.

León, junio de 2020

ÍNDICE.

0. Título.....	portada.
1. Resumen.....	pág. 2
2. Introducción y objetivos.....	pág. 3
3. Material y métodos.....	pág. 5
4. Resultados y discusión.....	pág. 6
A. Resultados.....	pág. 6
B. Discusión.....	pág. 13
5. Conclusión.....	pág. 14
6. Bibliografía.....	pág. 15

▪ RESUMEN.

Introducción: Las infecciones del tracto urinario son de las patologías infecciosas que más usualmente encontramos en la práctica clínica, y también, una de las principales causas por las que se prescriben antibióticos. Son más frecuentes en las mujeres, especialmente tras la menopausia, y tienen cierta tendencia a convertirse en recurrentes. Su diagnóstico se basa en la presencia de ciertos síntomas (disuria, urgencia miccional, hematuria...) y la lectura positiva en nitritos y/o sangre de la tira reactiva de orina, realizándose habitualmente un cultivo de orina de confirmación. El mejor tratamiento para este tipo de afecciones es la prevención, sin embargo, una vez instauradas, el tratamiento de primera elección es antibiótico. A causa de la aparición de bacterias multiresistentes a ellos en los últimos tiempos y la escasa rentabilidad que genera el estudio de nuevos fármacos antimicrobianos, se ha hecho necesaria la búsqueda de tratamientos alternativos que permitan asegurar la eficacia de los antibióticos disponibles durante más tiempo. ¿Puede la fitoterapia ser la respuesta que la medicina actual busca?

Material y métodos: se han revisado 15 artículos extraídos de bases de datos de ciencia y salud tales como: SCOPUS, CUIDEN plus, Web Of Science o Medline.

Resultados y discusión: a la luz de los diferentes estudios revisados, podemos sin duda asegurar que existen fitofármacos eficaces para el tratamiento de estas infecciones, algunos ya comercializados como Canephron®. Sin embargo, se requieren más estudios en la gran mayoría de ellos para asegurar su eficacia, dosis y seguridad en medicina humana (arándano rojo, *Labisia pumila var. alata*, *Arctostaphylos uva-ursi*), que confirmen los prometedores resultados de los primeros estudios.

▪ INTRODUCCIÓN.

Las infecciones del tracto urinario (en adelante ITU) son parte de las patologías infecciosas más frecuentemente encontradas en el ejercicio clínico, siendo, por detrás de las respiratorias, la causa más común para la prescripción de antibióticos ⁽¹⁾. Entre todos los casos de esta enfermedad, se clasifica aproximadamente a un 80% como “no complicados”; el agente etiológico más frecuente es *Escherichia coli* (*E. coli*), causando hasta el 80% de las infecciones ⁽²⁾. Entre otros agentes causales, se encuentra el *Staphylococcus saprophyticus* ⁽³⁾, el *Pseudomonas aeruginosa* ⁽⁴⁾, el *Proteus mirabilis* ⁽⁴⁾ o el *Klebsiella pneumoniae* ⁽⁴⁾. Muy frecuentemente, los uropatógenos provienen de la propia flora bacteriana rectal del individuo ⁽⁵⁾.

Los principales signos y síntomas de esta patología incluyen la hematuria (que puede ser microscópica -requiere la obtención de una tira reactiva de orina para ser detectada- o macroscópica), disuria, urgencia miccional y leucocituria (constatable también mediante la tira reactiva) ⁽⁵⁾. Aunque múltiples grupos de pacientes pueden sufrir estas infecciones, la prevalencia es mayor en mujeres y tras la menopausia, factores que aumentan también el riesgo de recurrencia ⁽⁶⁾. Esta predisposición se debe mayoritariamente a las diferencias anatómicas que la mujer presenta frente al varón (menor longitud uretral, ano y meato urinario menos alejados) así como a los cambios en la flora vaginal propios del final del climaterio (progresiva deficiencia estrogénica) y a la carencia de ciertos factores protectores que los genitales masculinos poseen (menor humedad periuretral, actividad antimicrobiana de las secreciones prostáticas) ⁽⁵⁾. Además, en la mujer, durante el coito y por la proximidad anatómica entre la vagina y el orificio uretral, se ve facilitado el ingreso de bacterias a la uretra ⁽⁵⁾. De forma aproximada, un 30% de las mujeres que han padecido una ITU, experimentan recurrencia de la misma ⁽³⁾.

Para que la infección se produzca, las bacterias deben poder adherirse a las células del epitelio uretral, proceso modulado tanto por mediadores del propio microorganismo como por los factores predisponentes o no del hospedador ⁽⁶⁾. Entre los mediadores bacterianos se hallan las adhesinas, como la FimH, que

encontramos en la zona distal de los pilis tipo I, encargadas de enlazarse con ciertas proteínas celulares del sujeto infectado (principalmente se unen a glucoproteínas) ⁽⁷⁾. Entre los factores defensivos del hospedador, cabe destacar la presencia de biofilms bacterianos que se hallan en la uretra sana recubriendo su epitelio, protegiéndolo del ingreso de los uropatógenos ⁽⁸⁾. Según el grado de virulencia que presenta la cepa bacteriana, la infección puede ser incluso asintomática (viviendo quien la porte incluso años sin saber de su infección, salvo un descubrimiento casual de la misma), o, por el contrario, llegar rápidamente a los riñones o causar una bacteriemia ⁽⁷⁾.

Cuando al dispositivo asistencial nos llega un paciente con sintomatología compatible, se procederá a realizar un examen con tira reactiva, que será presuntivo de la infección si resulta positivo en nitritos y/o leucocitos ⁽⁵⁾. Para obtener un diagnóstico definitivo, se realizará un urocultivo donde se recogerá la porción intermedia de la micción para asegurar la mínima contaminación por las bacterias presentes en la uretra; si el paciente no colabora en la obtención de la muestra, ésta deberá extraerse mediante un sondaje vesical o una punción suprapúbica ⁽⁵⁾. En el laboratorio se, considerará bacteriuria la presencia de al menos 10^4 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) en muestra de micción intermedia y por sondaje, o la presencia de cualquier número de UFC en la muestra de punción, datos que confirman el diagnóstico de ITU ^(5, 6).

Se recomiendan para prevenir estas infecciones o su recurrencia ciertas medidas conductuales (como una adecuada limpieza de la zona perineal, desde la parte delantera hacia la trasera), asegurar la adecuada ingesta de líquidos o evacuar la orina tras el coito ⁽⁵⁾. Otra medida ampliamente recomendada es el consumo de probióticos que aseguren el mantenimiento de la flora uretral en buenas condiciones ⁽⁸⁾.

Una vez instaurada la infección, la primera línea de tratamiento se compone de antibióticos, siendo el más utilizado de ellos la fosfomicina 3g en una sola dosis vía oral (recomendación de la Asociación Europea de Urología) ⁽²⁾, entre otros como la nitrofurantoína ⁽¹⁾ o penicilinas como el pivmecillinam ⁽¹⁾. La veloz aparición de bacterias resistentes a los antibióticos convencionales ⁽⁹⁾ ha llevado a buscar otras alternativas de tratamiento, que incluyen el cotrimoxazol

(asociación de trimetoprima y sulfametoxazol) ⁽¹⁾ o el trimethoprim ⁽¹⁾. Sin embargo, a día de hoy, encontrar nuevos antibióticos es cada vez más complicado, principalmente por el alto costo de las investigaciones y su poca rentabilidad, así como por diversas medidas legislativas que impiden ciertos ensayos (por ejemplo, no se permite el uso de placebo frente al antimicrobiano que se desea probar en sujetos enfermos -no es éticamente aceptable-) ⁽⁹⁾.

Ante este rápido incremento de las resistencias bacterianas y para evitar llegar a la ineficacia de los antibióticos disponibles, han de buscarse alternativas de tratamiento a estas tan prevalentes infecciones para reducir la prescripción habitual de antibacterianos ⁽¹⁰⁾. Entre las diferentes opciones disponibles se encuentra la fitoterapia, que busca eliminar las bacterias patógenas de la uretra mediante composiciones herbales ⁽²⁾. Antes del descubrimiento de las drogas modernas, las plantas medicinales fueron un gran pilar en el tratamiento de diversas patologías ⁽¹¹⁾. Pero, ¿son estos vegetales el aliado que la medicina actual busca?

Objetivos:

General: conocer la existencia de diferentes alternativas fitoterapéuticas a los antibióticos en el tratamiento de la infección urinaria baja no complicada y si son eficaces.

Específico: revisar los artículos disponibles sobre el tema que cumplan los criterios de inclusión de esta revisión bibliográfica.

▪ MATERIAL Y MÉTODOS.

Este trabajo es una revisión bibliográfica acerca de los diferentes fitofármacos utilizados o potencialmente utilizables como tratamiento para infección urinaria baja no complicada. Para realizar esta revisión, se han utilizado:

- Criterios de inclusión:
 - Tipo de estudio: revisión bibliográfica, revisión sistemática, ensayo clínico o estudio in vitro o ex vivo.
 - Criterio temporal: estudios publicados del año 2010 en adelante.
 - Criterio lingüístico: estudios publicados en español e inglés.
- Estrategia de búsqueda:
 - Bases de datos de ciencias de la salud: SCOPUS, Dialnet, Pubmed, CUIDEN, Medline y Web of Science.
 - Buscador académico de Google.
 - Palabras clave: “phytotherapy”, “herbs”, “urinarie” o “urinary tract infection” y “treatment”.

Los sesgos que han afectado a esta búsqueda han sido:

- Limitación de idioma: no se han incluido estudios que no se hubieran publicado en español o inglés.
- Uso exclusivo de artículos con acceso libre a texto completo.

Tras realizar la búsqueda en cada fuente bibliográfica a través de las palabras clave y refinando los resultados mediante los criterios de inclusión, se encontraron entre 21 artículos en total. A continuación, se procedió a leer el texto completo de cada uno de ellos, y se excluyeron 6 de los resultados que no se ajustaban al objetivo de la revisión, por lo que finalmente se trabajó con 15 de los documentos hallados.

▪ RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

a) Resultados.

De los 15 artículos revisados, 10 de ellos demostraron que el compuesto objeto de estudio era efectivo, 3 corroboraron la ineffectividad del mismo, y 2 no contenían conclusiones (se trataba en ambos casos de protocolos de estudio aún sin llevar a cabo). Ver *Figura 1*.

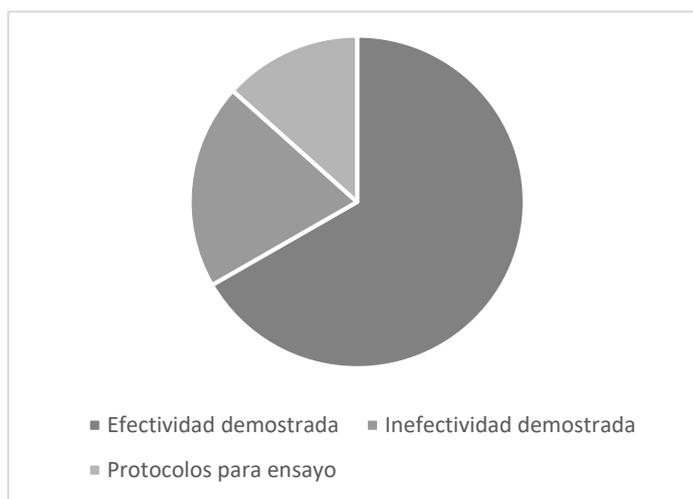


Figura 1 *Error! No hay texto con el estilo especificado en el documento.* 1. Representación gráfica de los estudios

Se han estudiado un total de 11 compuestos y variedades de vegetales hasta la fecha en busca de un tratamiento efectivo para las ITU sin necesidad de recurrir a la terapia antibiótica:

- La combinación de *Centaurium erythraea* (ilustración 1), *Levisticum officinale* (ilustración 2) y *Rosmarinus officinalis* (ilustración 3) (comercializada bajo el nombre de Canephron®) tanto sola ⁽²⁾ como asociada a AINE ⁽¹²⁾, ha demostrado una eficacia equiparable a los antibióticos tradicionales. En solitario, se identificó como ventaja añadida frente al tratamiento habitual la ausencia de efectos secundarios indeseables, que evitó el abandono del tratamiento ⁽²⁾. En el estudio donde se asoció a AINE ⁽¹²⁾, se observaron dos tipos de respuestas en los pacientes: un 72,4% respondió en 7 días o

menos -grupo de respuesta rápida- y un 13,8% en un tiempo superior -grupo de respuesta lenta-; sólo un 13,8% requirió tratamiento antibiótico adicional por falta de respuesta. De nuevo, en este estudio se observó una buena tolerancia al fármaco, sin notificarse efectos adversos ⁽¹²⁾. Ambos ensayos clínicos coinciden en el destacable potencial de Canephron® para el tratamiento de ITU no complicada, sin embargo, según su ficha técnica elaborada por la Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ⁽²²⁾, deberá evitarse su uso si el paciente es hipersensible a sus componentes, presenta patología renal, debe reducir su ingesta líquida por alguna enfermedad o se le conozca una úlcera péptica activa.



Ilustración 1. *Centaurium erythraea*.



Ilustración 2. *Levisticum officinale*.



Ilustración 3. *Rosmarinus officinalis*.

- Isotiazidas naturales. Estos compuestos se extrajeron de dos vegetales pertenecientes a la familia de las Brassicáceas (*Brassicaceae*): la parte herbácea de la *Tropaeoli majoris* (ilustración 4) y la raíz de la *Armoraciae rusticanae* (ilustración 5) ⁽¹⁰⁾. Se realizó un experimento in vitro sobre bacterias de cepas resistentes y no resistentes colocadas sobre una estructura celular

compuesta de células uroepiteliales, en el que los extractos naturales demostraron una notable actividad antimicrobiana y una reducción de la internalización de las bacterias en dichas células ⁽¹⁰⁾. Aunque resulten prometedores, estos resultados deben seguir investigándose y realizar ensayos clínicos que aseguren la adecuada tolerancia de los extractos y si la concentración necesaria de Isotiazidas es alcanzable mediante la administración vía oral de los mismos ⁽¹⁰⁾. Esta asociación también se ha comercializado bajo el nombre de Angocin®, enfrentándose a un ensayo clínico aleatorizado de fase III, prospectivo y de doble ciego donde su efectividad fue comparada con un antibiótico control, el cotrimoxazol (asociación entre trimetoprima y sulfametoxazol) ⁽³⁾. Tras el análisis de los datos obtenidos, se observó que, tanto respecto a las tasas de respuesta, como a la sensibilidad al tratamiento y la mejora de los síntomas, el tratamiento con fitoterapia no resultó inferior al antibiótico, encontrándose en ambos una tasa de recurrencia similar. En el grupo tratado con cotrimoxazol aparecieron cinco casos de efectos secundarios desagradables, sin embargo, al contrario de lo que ocurría hasta ahora con los fitofármacos, se también reacciones adversas en el grupo opuesto, aunque en menor proporción (3 casos). Dado que ninguna de estas reacciones fue de gravedad, ambos tratamientos pudieron clasificarse como bien tolerados en general. Como principal conclusión, el artículo señala la posibilidad de uso de la asociación herbal en el tratamiento de la ITU no complicada, aunque más relegado a un segundo plano frente a la terapia habitual; se requieren más estudios sobre su efecto y seguridad ⁽³⁾.



Ilustración 4. *Tropaeoli majoris*



Ilustración 5. *Armoraciae rusticanae*.

- El combinado de L-metionina, *Hibiscus sabdariffa* (ilustración 5) y *Boswellia serrata* (ilustración 6), cuyo nombre comercial es Acidifplus®, se administra en el ensayo clínico hallado a uno de los dos grupos (Grupo A) durante una semana, mientras al Grupo B se le administra antibiótico según las guías europeas de urología (fosfomicina trometamol 3g monodosis) ⁽¹³⁾. Del grupo tratado con Acidifplus®, un 26% transicionan a bacteria asintomática. Además, en dicho grupo se da un 100% de cumplimiento terapéutico, principalmente por la falta de efectos secundarios que propicien el abandono de la terapia ⁽¹³⁾. En el grupo tratado con antibióticos, el cumplimiento fue del 85% debido principalmente a dichos efectos indeseables ⁽¹³⁾. Al igual que Canephron®, la buena tolerancia y probada efectividad del fitofármaco son esperanzadoras.



Ilustración 6. *Hibiscus sabdariffa*



Ilustración 7. *Boswellia serrata*.

- *Arctostaphylos uva-ursi* (ilustración 8). El artículo encontrado respecto a esta baya, la gayuba, es sólo un protocolo de ensayo clínico, por lo que no aporta una conclusión que apoye o ponga en entredicho los efectos que se le atribuyen (antiséptico y antimicrobiano por su contenido en hidroquinonas y taninos que se concentran en la orina) ⁽¹⁴⁾. Sería duda interesante realizar el estudio que se describe, pero por el momento, no puede recomendarse el uso de gayuba como fitofármaco para tratar el tipo de infecciones sobre las que se está realizando esta revisión.



Ilustración 8. *Arctostaphylos uva-ursi*

- Arándano rojo (*Oxycoccus*; ilustración 9). Es el extracto natural más utilizado con diferencia, especialmente en la prevención de la ITU, sin embargo, carece de una evidencia fuerte que apoye sus efectos beneficiosos ⁽¹⁹⁾, requiriéndose mayor número de estudios que concreten las dosis a utilizar ^(15, 20, 21).

→ En 2010, un estudio in vitro y ex vivo (en ratas) realizado en España ⁽²⁰⁾ comprobó sus efectos inhibitorios sobre cepas de *E. coli*, en base a su contenido en proantocianidinas, sin embargo, observó diferencias entre las formas de presentación de una casa comercial

(Cysticlean ®), resultando el producto más efectivo en su versión de sobres granulados. El mismo estudio concluye que dada la diferente cantidad declarada de proantocianidinas en los múltiples productos del mercado, se apreciarán también diferencias de efectividad de unos fitofármacos a otros.

- Por otra parte, un protocolo de investigación publicado por la BMC Urology ⁽²¹⁾ pretendía contrastar los resultados del uso en solitario de extracto de arándano rojo y antibióticos, así como de la asociación entre ambas estrategias, sobre una población de 10-15 mujeres entre 16-64 años durante 14 días, buscando confirmar la equivalencia en efectividad entre el antibiótico y fitofármaco. Sin embargo, el ensayo no ha llegado a realizarse, por lo que no existe una conclusión firme que apoye dicha equivalencia.
- En 2013, la biblioteca Cochrane publica una revisión bibliográfica ⁽¹⁵⁾ de 24 artículos donde concluye que el consumo de zumo de arándano rojo no fue diferente significativamente en sus efectos a los antibióticos en la prevención de las ITU en 3 de los estudios revisados, pero dada la alta tasa de abandono del tratamiento, especialmente debido a las propiedades organolépticas del zumo, éste no puede recomendarse como primera línea preventiva. Otras preparaciones deben estandarizarse y medirse para determinar la cantidad de principio activo que contienen y cómo de efectivos son, debiendo a demás evaluarse en estudios clínicos.
- Tras la publicación de la revisión de Cochrane ⁽¹⁵⁾, un estudio de cohortes observacional y prospectivo realizado en España ⁽²¹⁾ recogió los datos de 20 pacientes a lo largo de 6 meses, combinando la presencia de

bacteria sintomática o no con los hábitos de higiene, de comportamiento y sexuales. La muestra recibió un sobre de extracto de arándano rojo diario durante 3 días y solamente un sobre tras el coito a partir de entonces (sin especificar la cantidad que cada dosis contenía, ni la concentración de proantocianidinas presentes). La conclusión principal es que se constata el efecto del fitofármaco, siempre dosis-dependiente (a mayor cantidad consumida, mayor efecto), y observándose poca variación conductual en la muestra a la que pudieran atribuirse estos resultados. Se requieren más estudios que refuten estos resultados.

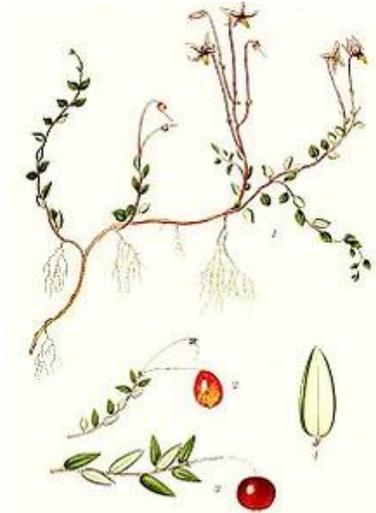


Ilustración 9. *Oxycoccus*.

- Asociación de extractos de *Piptochaetium montevidense* (ilustración 10), *Juncus capillaceus* (ilustración 11) y *Bulbostylis capillaris* (ilustración 12). En Río Grande do Sul (Brasil), se recogió que la población local utilizaba estas 3 plantas como terapia curativa en las ITU, sin embargo, un estudio ⁽¹⁶⁾ realizado in vitro sobre cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* demostró que ninguna de ellas resultó inhibida por la presencia de los extractos vegetales. Si efecto alguno antimicrobiano puede atribuírseles, remarca el

estudio, se debe a la toma en infusión de los mismos, ya que la ingesta de líquidos apoya efectivamente la eliminación de las bacterias del tracto urinario.

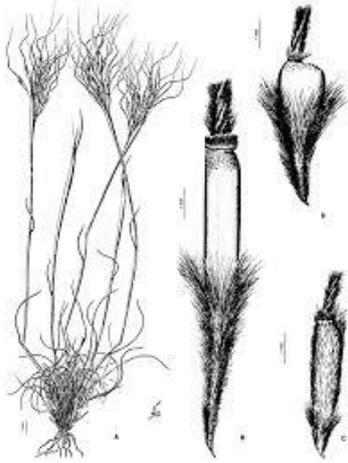


Ilustración 10. *Piptochaetium montevidense*



Ilustración 11. Familia Juncaceae del *Juncus capillaceus*.

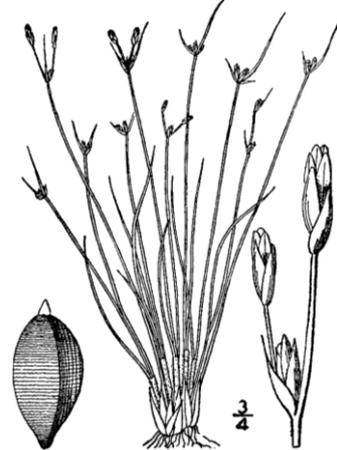


Ilustración 12. *Bulbostylis capillaris*.

- *Labisia pumila* var. *alata* (ilustración 13). Utilizada por las mujeres malasias como tratamiento de las ITU por sus atribuidas propiedades fitoestrogénicas, esta hierba medicinal fue estudiada en un experimento in vitro del año 2011 ⁽⁶⁾. Se colocó un extracto diluido del vegetal sobre cepas uropatógenas de *E. Coli* que a su vez se hallaban en un medio compuesto de líneas celulares epiteliales humanas que simulaban el epitelio uretral. Las siguientes propiedades se le confirmaron al fitofármaco analizado:
 - Inducción de la apoptosis celular epitelial gracias a su contenido en antocianina (antioxidante).
 - Aumento de la expresión de caveolina-1, de nuevo un compuesto asociado a la inducción de la apoptosis celular.
 - Reducción de la expresión de la integrina beta-1 en la incubación prolongada, lo que dificulta la entrada de la bacteria a la célula epitelial.

Estas tres propiedades son la clave de la efectividad del tratamiento, al conseguir reducir la densidad microbiana intracelular, puesto que el extracto carece por sí mismo de propiedades antimicrobianas. Es, en conclusión, una potencial terapia para las infecciones urinarias.



Ilustración 13. *Labisia pumila*
var. *alata*

- *Apium graveolens* (ilustración 14). El uso tradicional del apio como remedio natural en las ITU no complicadas propició la búsqueda de las propiedades medicinales del mismo. Un estudio in vitro publicado en 2019 ⁽¹⁷⁾ con el objetivo de determinar los componentes de la planta que inhibían la adhesión uroepitelial de las bacterias halló que ciertos compuestos secundarios presentes en el vegetal, las ftalidas, eran efectivos responsables de dicho efecto antiadhesivo. Se deberá seguir estudiando su uso, y realizar ensayos clínicos en humanos que prueben su utilidad clínica.



Ilustración 14. *Apium graveolens*.

- Gránulos de *Salvia plebeia* (ilustración 15), *Plantago asiatica* (ilustración 16), *Viola philipica* (ilustración 17) y *Serissa serissoides* (ilustración 18). Un estudio clínico realizado en ratones ⁽⁴⁾ tras el uso del compuesto vegetal combinando de estas cuatro variedades vegetales en humanos el hospital chino Drum Tower a dosis de 70g/60kg al día V. O. sin efectos secundarios, comprobó las siguientes propiedades atribuidas al compuesto:

- Diurético: la cantidad de orina que los ratones excretaban se vio aumentada comparada con la de los ratones control.
- Actividad antiblástica bacteriana: *E. coli* parece ser la bacteria más sensible al compuesto, aunque la actividad del mismo es menos potente en este aspecto que antibióticos como la amikacina.
- Antipirético: se estudió mediante la administración del fitomedicamento a ratones en estado febril inducido por carragenanos. El compuesto demostró una efectividad dosis-dependiente que se prolongó entre 8 y 10 horas.
- Analgésico: redujo los signos de dolor inducido por ácido acético en los ratones que recibieron dosis de 12,6, 25,2 y 50,4 g / kg de peso.
- Baja toxicidad: tras 7 días, no apareció mortalidad significativa ni reacciones adversas en los ratones tratados frente al grupo control.



Ilustración 15. *Salvia plebeia*.



Ilustración 16. *Plantago asiatica*.



Ilustración 17. *Viola philipica*.



Ilustración 18. *Serissa serissoides*.

- *Lupinus mutabilis* (ilustración 19). Se llevó a cabo un estudio in vitro⁽¹⁸⁾ utilizando tanto uropatógenos bacterianos como células de epitelio vesical en el que se investigó tanto los efectos preventivos del *Lupinus mutabilis* como la interacción de éste con los péptidos bacterianos variando la concentración de glúcidos en el medio. Se observó que con concentraciones del extracto iguales o superiores a 20 mg/mL el 80% de las células uroepiteliales tratadas moría, aunque en concentraciones menores no afectaba aspectos vitales de su metabolismo ni crecimiento; por el contrario, concentraciones de 125 mg/mL no presentaron efecto bactericida en *E. coli*, *K. pneumoniae* y otras cepas bacterianas. Excluido este aspecto, se comprobó que, a concentraciones muy bajas, en condiciones normo o moderadamente hiperglucémicas, decreció el número de bacterias capaces de adherirse a la célula vesical. Si la glucemia era muy elevada, el efecto decrecía hasta desaparecer. Por todo esto, el extracto de *Lupinus mutabilis* no puede ser utilizado en el tratamiento, pero sí en la prevención de las infecciones urinarias: es capaz de hacer que descienda la tasa de adhesión bacteriana, inhibiendo a su vez la formación de biofilms uropatógenos.



Ilustración 19. *Lupinus mutabilis*.

b) Discusión.

A la luz de los datos extraídos de los estudios revisados, puede concluirse que el fitofármaco más efectivo y seguro para el fin perseguido es Canephron®, que obtiene buenos resultados tanto en solitario como asociado a AINE en varios ensayos clínicos. Por detrás de este compuesto, encontramos otros tales como Acidifplus® o Angocin®, también respaldados por un ensayo clínico cada uno, aunque deben realizarse más para seguir incrementando la evidencia disponible a su favor.

Se han encontrado también otros posibles fitofármacos (extractos de tiazidas naturales, *Labisia pumila var. alata*, *Apium graveolens* y *Salvia plebeia*), cuyos efectos aún no han sido valorados en humanos, pero que han demostrado eficacia in vitro o en ratones.

Es llamativa la controversia que existe sobre el arándano rojo, comercializado por varias casas comerciales (siendo uno de los nombres comerciales más conocidos Cysticlean®). Si bien en estudios de cohortes y ex vivo se constata su eficacia, el efecto es siempre dosis-dependiente al residir en tan sólo un componente de la baya, las proantocianidinas, y no en todas las presentaciones disponibles a la venta se muestra el contenido exacto en dichos polímeros. Parece claro que el estudio en desarrollo ⁽¹⁹⁾ comentado en el apartado correspondiente de resultados devolverá datos clave que ayudarán a delimitar los efectos del *Oxycoccus*.

▪ **CONCLUSIÓN.**

Si bien ninguna de las alternativas fitoterapéuticas cuya eficacia ha sido probada está recomendada a día de hoy como primera línea de tratamiento en las ITU, todas ellas representan una opción nada desdeñable que podría, a expensas del desarrollo de nuevos estudios y productos, tomar un papel relevante en la terapéutica de estas patologías.

Podrían utilizarse, entre otros casos, en el paciente hospitalizado, ya que al tenerlo bajo nuestra supervisión tendríamos la sintomatología bien monitorizada y podría recurrirse fácilmente a la terapia antibiótica. Otra posible aplicación interesante estaría en la Atención Primaria, donde una terapia con pocos efectos adversos (como ha demostrado ser, por ejemplo, Canephron®) reduciría la frecuentación del centro de salud tanto por la nula recurrencia de la patología causada por el abandono del tratamiento, como por los inexistentes efectos indeseables.

▪ **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstrück R, Naber KG, Schmiemsnn G. Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011 [Citado 30 de enero de 2020]. nº 108 (24); págs. 415–423.
2. Wagenlehner FME, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urología Internationalis* 2018 [Citado 30 de enero de 2020]. nº 101; págs. 327-336.
3. Stange R, Schneider B, Albrecht U, Mueller V, Schnitker J, Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoraciae rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Research and Reports in Urology*, 2017 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 9; págs. 43-50.
4. Peng M, Fang Y, Hu W, Huang Q. The pharmacological activities of Compound *Salvia Plebeia* Granules on treating urinary tract infection. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 129, Issue 1; págs. 59-63.
5. Wurgaft KA. Infecciones del tracto urinario. *Revista médica clínica Las Condes*, 2010 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 21, Issue 4; págs. 629-633.
6. Fazliana M, Ramos Nm, Lüthje P, Sekikubo M, Holm A, Nazaimoon WM, et al. *Labisia pumila* var. *alata* reduces bacterial load by inducing uroepithelial cell apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 136, Issue 1; págs. 111-116.

7. Felipe Díaz B. Identificación Molecular de Factores de Virulencia de cepas de *Escherichia coli* uropatógenas. *Revista Tlamati Sabiduría*, 2016 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 7, nº 1; págs. 159-168.
8. Jiménez-Pacheco A. El uso de probióticos como alternativa en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres. *Revista médica de Chile*, 2013 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 141, nº 6; págs. 809-810.
9. Lee Ventola, MS. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *P & T*, 2015 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 40, nº 4; págs. 277-283.
10. Mutters NT, Mampel A, Kropidowski R, Biehler K, Günther, Balu I, et al. Treating urinary tract infections due to MDR *E. coli* with Isothiocyanates – a phytotherapeutic alternative to antibiotics? *Fitoterapia*, 2018 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 129; págs. 237-240.
11. Dhama K, Tiwari R, Chakraborty S, Saminathan M, Kumar A, Karthik K, et al. Evidence Based Antibacterial Potentials of Medicinal Plants and Herbs Countering Bacterial Pathogens Especially in the Era of Emerging Drug Resistance: An Integrated Update. *International Journal of Pharmacology*, 2014 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 10 (1); págs. 1-43.
12. Kulchaveyna E. Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? *Therapeutic Advances in Urology*, 2018 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 10, Issue 9; págs. 257-262.
13. Cai T, Cocci A, Tiscione D, Puglisi M, Di Maida F, Malossini G, et al. L-Methionine associated with *Hibiscus sabdariffa* and *Boswellia serrata* extracts are not inferior to antibiotic treatment for symptoms relief in patients affected by recurrent uncomplicated urinary tract infections: Focus on antibiotic-sparing approach. *Archivio Italiano di Urología e Andrología*, 2018 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 90 (2); págs. 97-100.

14. Afshar K, Fleischmann N, Schmiemann G, Bleidorm J, Hummers-Pladier E, Friede T, et al. Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) – a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2018 [Citado el 30 de enero de 2020]. Vol. 18 (1): 203.
15. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane highlights en la revista Sao Paulo Med Journal*, 2013 [Citado el 30 de enero de 2020]. Vol. 131 (5): 363.
16. Vogel NW, Taschetto APD, Dall’Agnol R, Weidlich L, Ethur EM. Assessment of the antimicrobial effect of three plants used for therapy of community-acquired urinary tract infection in Rio Grande do Sul (Brazil). *Journal of Ethnopharmacology*, 2011 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 137, Issue 3; págs. 1334-1336.
17. Grube K, Spiegler V, Hensel A. Antiadhesive phthalides from *Apium graveolens* fruits against uropathogenic *E. coli*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol. 237; págs. 300-306.
18. Kamolvit W, Nilsén V, Zambrana S, Mohanty S, González E, Öterson C-G, et al. *Lupinus mutabilis* Edible Beans Protect against Bacterial Infection in Uroepithelial Cells. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018 [Citado 30 de enero de 2020]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2018/1098015.pdf>
19. Gbinigie O, Allen J, Boylan A-M, Hay A, Heneghan C, Moore M, et al. Does cranberry extract reduce antibiotic use for symptoms of acute uncomplicated urinary tract infections (CUTI)? Protocol for a feasibility study. *BMC Trials*, 2019 [Citado 30 de enero de 2020]. N° artículo: 767. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3860-z>

20. Risco E, Miguélez C, Sánchez de Badajoz E, Rouseaud A. Efecto del arándano americano (Cysticlean ®) , sobre la adherencia de Escherichia coli a células epiteliales de vejiga. Estudio in vitro y ex vivo. Archivo Español de Urología, 2010 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol 63 (6); págs: 422-430.
21. Sánchez F, Ruiz V, López E, Domenech C, Escudero E, Oltra A-M, et al. Cysticlean® a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. BMC Urology, 2013 [Citado 30 de enero de 2020]. Vol 13: 28.
22. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. Ficha técnica Canephron®. AEMPS, 2017 [Citado 1 de febrero de 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74847/FichaTecnica_74847.html.pdf