



# Aplicaciones fitoterapéuticas del arándano rojo

*Prevención de las infecciones del tracto urinario*



Stock.XCHING

En la actualidad, la oficina de farmacia registra una notable demanda de zumo de arándano rojo por parte de la población afectada por infecciones del tracto urinario. Ello se debe, en parte, a que se trata de un producto nutracéutico o alimento funcional.

En el presente artículo se revisan sus propiedades farmacológicas, su utilidad en la prevención de las recurrencias (recidiva o reinfección) y su aplicación como coadyuvante o sinergizante en el tratamiento de este tipo de infecciones.

**E**l arándano rojo de América del Norte, arándano americano o *cranberry* –su nombre científico es *Vaccinium macrocarpon* Ait. (Ericaceae)–, en adelante arándano rojo, es un arbusto autóctono del este de América del Norte (antigua Nueva Inglaterra, que abarca el actual territorio comprendido entre el estado de Carolina y Canadá). Crece espontáneamente en los terrenos cenagosos y pantanosos y su fruto, una baya roja de sabor ácido de 1–2 cm

ALEJANDRO FERNÁNDEZ ALZUETA  
FARMACÉUTICO COMUNITARIO.



de diámetro aproximadamente, constituyó en su día una base importante para la alimentación de las tribus nativas de Norteamérica (que lo denominaban atoka). Su uso es frecuente en la elaboración de salsas, conservas de carne y pescado, etc. También era ampliamente utilizado en medicina popular para el tratamiento de heridas (en forma de emplastos) y algunas enfermedades<sup>1</sup>.

Hoy día, esta especie vegetal se cultiva fundamentalmente en cuatro zonas de Estados Unidos (Massachusetts, Nueva Jersey, Wisconsin y Oregón), pero es en la primera donde se obtiene la cosecha mayoritaria (65% de la producción total, aproximadamente). El cultivo de este arbusto exige unas condiciones especiales, ya que el fruto madura justo antes del invierno siendo una de las pocas bayas disponibles durante esta estación (fig. 1).

### Propiedades del arándano rojo

Actualmente el arándano rojo es muy apreciado por la población ya que es una fuente importante de vitaminas, agentes antioxidantes y otros elementos nutritivos. Se puede consumir en forma de zumo o jugo, mermelada, confitura y cóctel (mezcla de zumo con agua y azúcar). Se le atribuyen diversas acciones terapéuticas entre las que se pueden citar la anticancerígena, la protectora del sistema cardiovascular, la antifúngica y, la más importante descrita para esta especie vegetal en numerosas referencias bibliográficas hasta la actualidad, la antiinfecciosa urinaria<sup>2</sup>.

Por esta propiedad, estudiada por diferentes equipos investigadores desde hace más de 50 años y por los excelentes resultados clínicos obtenidos, el arándano rojo ha sido propuesto como un agente eficaz en la prevención y tratamiento de las infecciones del tracto urinario (ITU).

### Infección del tracto urinario

La infección del tracto urinario se define como la presencia de microorganismos en alguna de estas áreas:

- Las vías urinarias altas (riñón o uréteres). Se habla entonces de pielonefritis, cuyas manifestaciones clínicas son el dolor lumbar, un mal estado general y la fiebre elevada por infección del tejido renal.
- Las vías urinarias bajas (vejiga, uretra y próstata), que ocasiona cistitis, uretritis y prostatitis, respectivamente, cuyo cuadro clínico sería la polaquiuria, la disuria y la turbidez de la orina.

En ambos casos es característica la presencia de bacterias en la orina (bacteriuria), que en régimen ambulatorio puede determinarse mediante un urinocultivo por observación de las unidades formadoras de colonias (UFC) o un test químico de detección en tira reactiva (por acción de los enzimas del germen el nitrato eliminado en orina se reduce a nitrito), teniendo en cuenta que en condiciones fisiológicas normales la orina es siempre estéril.

Es importante citar que el tratamiento de la cistitis es fundamental, ya que de no realizarse se puede producir una infección del riñón (pielonefritis), que a su vez puede causar daño permanente (pionefrosis y absceso renal). Además, se ha documentado que en la sociedad occidental hasta un 60% de mujeres tienen una ITU en algún momento de su vida y que en el plazo de un año un tercio de ellas presenta recurrencia (recidiva o reinfección)<sup>3</sup>.

Así, la cistitis o infección vesical es más frecuente en la mujer que en el hombre, ya que sus características anatómicas urinarias la hacen mucho más susceptible por dos motivos: la forma de la uretra (mucho más corta y más cercana al recto en la mujer) y la ausencia de secreciones prostáticas, que presentan propiedades bacteriostáticas.

En concreto, las ITU representan un problema clínico habitual por las recurrencias que tienen, especialmente en mujeres embarazadas (por el riesgo de parto prematuro o bebés con bajo peso), en pacientes posmenopáusicas (el descenso de estrógenos conduce a una reducción de la flora bacteriana vaginal beneficiosa), en mujeres jóvenes sexualmente activas (se considera el factor de riesgo más importante) y en pacientes con patología urológica subyacente.

Por otra parte, cabe señalar que las recidivas suelen reaparecer en un período inferior a un mes tras la aparente curación y están causadas por la misma cepa original que persiste en el foco de infección por hallarse en un lugar inaccesible al antibiótico. Las reinfecciones, sin embargo, son más tardías, representan el 80% de las



Fig. 1. Fotografía del arándano rojo americano *Vaccinium macrocarpon* Ait (Ericaceae).  
Fuente: Martin Wall. Rev Fitoter. 2005;5:5-16.

El zumo de arándano rojo representa una alternativa útil para la prevención de las ITU y es, además, un complemento coadyuvante o sinérgico



recurrencias y son originadas por diferentes microorganismos<sup>4</sup>. En la actualidad disponemos de diferentes fármacos de síntesis química con gran eficacia terapéutica (siempre y cuando el paciente observe un cumplimiento estricto del régimen posológico), entre los que se encuentran la fosfomicina-trometamol, el norfloxacino, el ciprofloxacino, el ácido pipemídico, la nitrofurantoína y el sulfametizol, entre otros.

## Alternativas a la terapia antimicrobiana convencional

Concretamente, en Estados Unidos más de 11 millones de mujeres reciben cada año agentes antimicrobianos para tratar ITU, hecho que se ha asociado al aumento de aparición de resistencias y la búsqueda de alternativas.

En este sentido, y como complemento a los medicamentos prescritos por médicos de atención primaria dispensados con receta médica, se pueden citar los productos de fitoterapia procedentes de plantas medicinales, entre las que destacan:

- La gayuba o *Arctostaphylos uva-ursi* Sprengel (Ericaceae), eficaz en el tratamiento de cistitis crónicas y agudas y uretritis por su contenido en arbutósido.
- El brezo o *Erica cinerea* L. (Ericaceae), eficaz en casos de pielonefritis, cistitis y urolitiasis por su contenido en flavonoides (expresados como quercetol).

Este interés del paciente por los medicamentos naturales y la demanda por el producto nutracéutico (suplemento dietético de una sustancia natural nutritiva con un efecto favorable sobre la salud y el bienestar físico y/o psíquico debido a su capacidad de restaurar eficazmente la función de un determinado órgano o tejido) se traduce, para la oficina de farmacia, en un incremento de las ventas y de la comercialización y de estos productos y, para la industria farmacéutica, en un abaratamiento de costes, por ser el principio activo de origen natural más fácil de obtener que el de síntesis<sup>5</sup>.

Uno de los productos nutracéuticos con mayor demanda en personas afectadas por ITU es el arándano rojo (en forma de zumo concentrado o pulverizado en cápsula o sobre) por su aplicación como método preventivo de recurrencias y como método terapéutico (coadyuvante o sinergizante de la antibioterapia).

## Composición química del arándano rojo

Además de los componentes inorgánicos (agua y sales minerales como el yodo y el manganeso), el arándano rojo presenta otros de origen orgánico, entre los que podemos destacar la glucosa, la fructosa, las proteínas, las ceras, la pectina (fibra vegetal soluble que causa la gelificación de la mermelada), las vitaminas C y A, los

El creciente interés del paciente por los medicamentos naturales y los nutracéuticos se traduce, para la oficina de farmacia, en un incremento de las ventas de estos productos

compuestos polifenólicos (o agentes antioxidantes, como los taninos) y los ácidos orgánicos (ácido cítrico, málico, quínico y benzoico).

## Taninos

De todos los componentes citados, los más importantes y los que mayor repercusión tienen por sus propiedades son los taninos, tal como se verá a continuación<sup>6</sup>.

Estos compuestos, que forman parte del grupo de los heterósidos fenólicos (conjuntamente con las cumarinas, las antraquinonas, las naftoquinonas, los flavonoides y las antocianinas), se pueden clasificar a su vez en dos subgrupos:

- **Taninos hidrolizables.** Reaccionan con proteínas, en concreto con el colágeno, curtiendo las pieles, ya que las hacen impermeables (las transforman en cuero), aumentando su resistencia a la putrefacción y al ataque por bacterias. Son polímeros heterogéneos formados por ácidos fenólicos (ácido gálico y elágico) y azúcares simples que se hidrolizan con mucha facilidad con ácidos débiles o diluidos.
- **Taninos condensados, proantocianidinas (PAC).** Forman parte de los pigmentos de gran cantidad de semillas, de la madera de las plantas leñosas, de la piel de las uvas, del arándano, de la grosella, etc. Son nutrientes hidrosolubles (el exceso consumido se elimina por orina, por lo que carecen de efectos secundarios) y aunque en la actualidad no disponemos de un conocimiento completo de su fórmula química, sí se sabe que son polímeros formados por unidades de antocianidina (sus heterósidos reciben el nombre de antocianinas o antocianósidos), que su peso molecular oscila entre los 1.000-5.000 daltons aproximadamente y que al tratarlos con ácidos fuertes se hidrolizan rindiendo las antocianidinas constituyentes.

Estos compuestos polifenólicos estables, ampliamente distribuidos en la naturaleza, presentan diferentes perfiles farmacológicos, que dependen del tipo de fruto en el que se encuentren (es decir, de su estructura química), y propician distintas aplicaciones terapéuticas (en insuficiencia venosa crónica, dolencias



cardíacas, etc.). En este sentido podemos comentar que las PAC de uva roja poseen la propiedad de bloquear la biosíntesis de la endotelina-1, una molécula vasoconstrictora, lo cual justifica el consumo moderado de vino tinto en personas con cardiopatía isquémica (*angor pectoris* o infarto agudo de miocardio)<sup>7</sup>.

Con respecto a las PAC de arándano rojo cabe citar que son polímeros de epicatequina y epigallocatequina. Cabe distinguir dos subtipos: las PAC de tipo B (en las que el dímero de epicatequina contiene un solo puente C-C) y las PAC de tipo A (en las que los dos monómeros de epicatequina presentan un segundo puente C-O). Este puente C-O le confiere al polímero la propiedad antibacteriana, por lo que es imprescindible para impedir la infección en el tracto urinario, tal como se comentará en el siguiente apartado<sup>8</sup> (fig. 2).

### Mecanismo de acción del arándano rojo

En términos generales, se considera que la *E. coli* es el agente causante esencial de un 80% de las ITU, al ascender desde la región perineal por la uretra hasta la vejiga. Estas infecciones pueden ser causadas por otros microorganismos gramnegativos, entre los que se encuentran: *Proteus* spp. y *P. aeruginosa*. Entre las bacterias grampositivas identificadas por urinocultivo podemos citar *S. faecalis* y *S. aureus*, pero menos frecuentemente.

En un principio el efecto beneficioso del arándano rojo se atribuyó a la acidificación de la orina por los ácidos orgánicos que contenían, sobre todo por el ácido quínico, que al transformarse en ácido benzoico se conjuga con glicina formándose ácido hipúrico, que disminuye el valor de pH de la orina de manera proporcional a la cantidad de arándano ingerida. En estas condiciones las bacterias son eliminadas con más facilidad, lo cual justificaría la recomendación tradicional de tomar vitamina C para potenciar el tratamiento farmacológico<sup>9</sup>.

Posteriormente, Stapleton observó que, administrado en cantidades normales, la acción antiinfecciosa del arándano rojo era significativa pero no así el descenso en el valor de pH urinario, por lo que se propuso que este mecanismo, por sí solo, no podía justificar el efecto farmacológico antibacteriano del fruto. Por ello se postuló que esta actividad beneficiosa adscrita al zumo de arándanos y a sus cócteles en la prevención de las ITU debía de ser consecuencia de otro mecanismo de acción<sup>10,11</sup>.

En este sentido se comentó que la cepa uropatógena intestinal de *E. coli* presenta fimbrias tipo P con adhesinas en sus extremos, cuya función es fijarse a un receptor de las células uroepiteliales de las paredes de la vejiga urinaria, siendo esta etapa el factor clave para desencade-

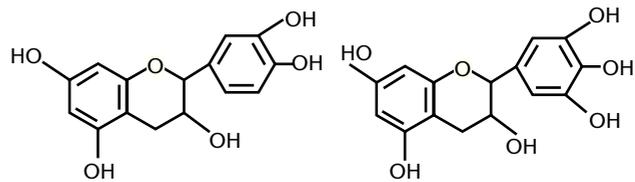


Fig. 2. Estructura química del ácido gálico, sillar estructural de los taninos hidrolizables.

nar la infección. Es evidente que un bloqueo de la adhesión de las fimbrias supone interferir con los mecanismos de virulencia bacteriana y, por tanto, impedir la colonización de la vejiga y del tracto urinario<sup>12</sup>. En concreto, se asume que las moléculas antiadhesivas PAC del tipo A del zumo de arándano rojo son los agentes de esta actividad y pueden provocar en las fimbrias:

- Una alteración de su configuración y posterior retracción.
- Un bloqueo de su acción adherente (por inhibir la expresión celular de moléculas adhesivas).
- Una inhibición de su desarrollo<sup>13</sup>.

Sin embargo, otros investigadores han sugerido que las PAC de tipo A no alcanzan concentraciones suficientes en el tracto urinario como para poder ejercer su efecto, por lo que llegaron a la conclusión de que el modo de acción anteriormente propuesto tampoco podría explicar la actividad antibacteriana del arándano rojo<sup>14</sup>. Así, se han propuesto otros mecanismos entre los que se pueden destacar dos:

- Que la fructosa del zumo inhiba la adherencia de la bacteria mediada por las lectinas de las fimbrias de tipo 1 de otra cepa *E. coli*. De hecho, se sabe que esta cepa expresa lectinas de superficie específicas de manosa en las fimbrias, que median la adhesión a las células huésped durante la infección, proceso que puede ser bloqueado por azúcares inhibidores como la fructosa<sup>15</sup>.
- Que otros componentes del zumo afecten a las concentraciones urinarias de la glucoproteína manosilada Tamm-Horsfall (también denominada uromodulina o THP). Esta proteína, abundante en la orina y que recubre la pared de la vejiga, proporciona defensa frente a bacterias al interferir con su fijación al uroepitelio<sup>16</sup> (fig. 3).

### Aplicación terapéutica

A partir de los diferentes estudios clínicos realizados hasta el momento con diferentes grupos de mujeres (aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo), se ha demostrado que la ingesta habitual de zumo

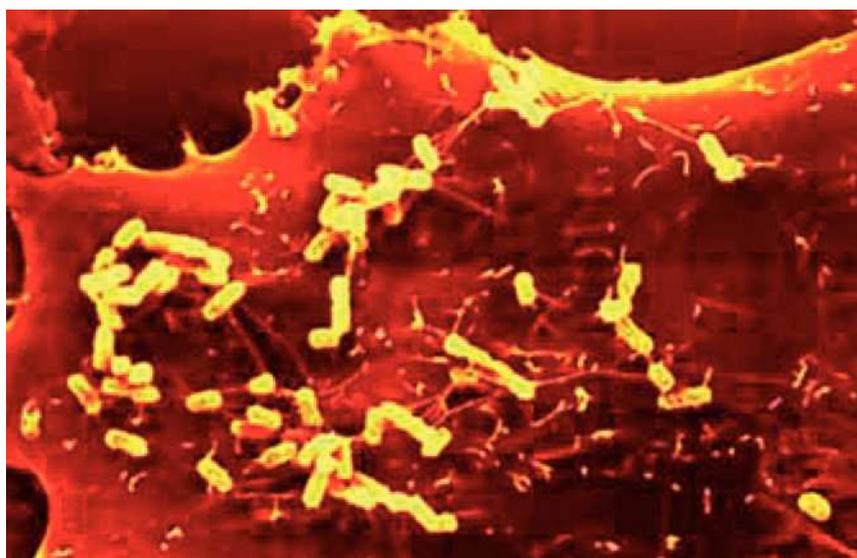


Fig. 3. Microfotografía electrónica que muestra la adhesividad de *E. coli* a las células uroepiteliales de la vejiga urinaria.

Fuente: J Urol. 1991;146:1.235-39.

natural o concentrado reduce significativamente la recurrencia, la bacteriuria y el consumo de antibióticos.

En cualquier caso es importante citar que el zumo no tiene acción bactericida ni bacteriostática sino:

- Un efecto preventivo más eficaz que el de los productos de síntesis química, pero que requiere para su materialización que el tratamiento se mantenga durante un período de un mes, bebiendo gran cantidad de agua al día, con la finalidad de conseguir micciones frecuentes que dificulten las recurrencias y evitando las bebidas alcohólicas o con cafeína por ser irritantes del tracto urinario.
- Un efecto coadyuvante o sinergizante de la antibioterapia, con la ventaja de que no ocasiona aparición de resistencias y de que es eficaz frente a cepas resistentes.

Por otra parte, cabe señalar que en el mercado farmacéutico disponemos actualmente de diversas formas farmacéuticas o presentaciones que garantizan la administración diaria de 36 mg de PAC procedentes de arándano rojo (en forma de zumo concentrado para diluir en agua, en cápsula o en sobre si el fruto se pulveriza). El uso de esta dosis, necesaria e imprescindible

En el mercado farmacéutico disponemos actualmente de diversas formas farmacéuticas o presentaciones que garantizan la administración diaria de 36 mg de PAC procedentes de arándano rojo

para observar sus efectos beneficiosos, está justificado por los resultados de los distintos estudios clínicos avalados por la Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

En resumen, el zumo de arándano rojo representa una alternativa útil para la prevención de las ITU y es, además, un complemento coadyuvante o sinergizante<sup>2</sup>. Esta estrategia puede implicar una notable disminución del uso de antibióticos y de la aparición de resistencias originadas por su uso excesivo o inadecuado. ■

## Bibliografía

1. Kalt W, Forney CF, Martin A, Prior RL. Antioxidant capacity, vitamin C, phenolics and anthocyanins after fresh storage of small fruits. J Agric Food Chem. 1999;47:4.638-44.
2. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. Mol Nutr Food Res. 2007;51:732-7.
3. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Arándanos para la prevención de infecciones urinarias (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: www.update-software.com.
4. Pigrau-Serrallach C. Infecciones urinarias recurrentes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23 Supl 4:28-39.
5. Donabedian H. Nutritional therapy and infectious diseases: a two-edged sword. Nutr J. 2006;5:21-31.
6. Evans WC. Fenoles y heterósidos fenólicos. En: Trease-Evans, editores. Farmacognosia 13.ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1991. p. 401-53.
7. Corder R, Douthwait JA, Lees DM. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. Nature. 2001;414:863-4.
8. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbotton R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. Phytochemistry. 2005;66:2281-91.
9. Krenn L, Steitz M, Schlicht C, Kurth H, Gaedcke F. Anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts of berries in food supplements-analysis with problems. Pharmazie. 2007;62:803-12.
10. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2003;17:457-71.
11. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of P fimbriated *E. coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. J Urol. 2007;177:2.357-60.
12. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infection. J Urol. 1984;131:1.013-16.
13. Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of V. macrocarpon to the growth medium of P fimbriated *E. coli*. J Urol. 1998;159: 559-62.
14. Turner A, Chen SN, Nikolic D, van Breemen R, Farnsworth NR, Pauli GF. Coumaroyl iridoids and a depside from cranberry (*V. macrocarpon*). J Nat Prod. 2007;70 Supl 2:253-8.
15. Zafiri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type-1 and type-P fimbriated *E. coli* to eucaryotic cells. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:92-8.
16. Beachey EH. Bacterial adherence: adhesion-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. J Infect Dis. 1981;143:325-45.