

Plantas con actividad antiséptica urinaria

María Emilia Carretero Accame

Las infecciones urinarias se caracterizan por la presencia de gérmenes en la orina. Son muy frecuentes, sobre todo las que afectan al tracto urinario inferior, las cistitis; éstas consisten en una inflamación de la vejiga urinaria que puede ser debida a la presencia de bacterias (bacteriana, principalmente por *E. coli*), menos frecuentemente a hongos (micótica) o a virus (vírica). Su prevalencia es mayor en mujeres debido a la menor longitud de la uretra femenina, lo que favorece la contaminación por los gérmenes de las heces (*E. coli*, *S. faecalis*, enterococos, etc).

La cistitis se caracteriza por una serie de síntomas como son: dolor en la parte inferior del abdomen, dolor o escozor durante la micción, necesidad de orinar frecuentemente y de forma escasa (poliaquiuria) y, sensación de no haber terminado de orinar (tenesmo). Color anormal y olor intenso de la orina. A veces puede aparecer hematuria. Es frecuente la aparición de cistitis recurrente.

Lo primero que debe aconsejarse, además de seguir un tratamiento adecuado, es mantener una serie de medidas como beber abundante cantidad de agua a lo largo del día, evitar el consumo de alimentos muy fuertes o muy especiados, orinar cuando el organismo lo necesite, etc.

Se conocen muchas especies botánicas con actividad antimicrobiana, eliminándose en algunos casos sus componentes activos por excreción renal pudiendo ser útiles como antisépticos urinarios, tal es el caso de las hojas de gayuba. En otras ocasiones la actividad antiséptica se debe al bloqueo de la acción adherente de las bacterias (principalmente *Escherichia coli*) a las células de la pared de la vejiga, este es el mecanismo de acción de los frutos del arándano americano o arándano rojo. Del mismo modo, podrían incluirse especies diuréticas que por un efecto de “lavado”, pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones e inflamaciones del tracto urinario como la cola de caballo, el ortosifón, vara de oro u otras especies diuréticas.

GAYUBA

Con el nombre de gayuba, manzanera o uva de oso, se conoce un arbusto perteneciente a la familia Ericaceae, originaria posiblemente de Norteamérica pero, extendida por latitudes del norte de América, Europa y Asia. Se utilizan plantas espontáneas aunque también proceden de cultivos, principalmente de España, Italia y el área de los Balcanes. Según la Real Farmacopea Española, se utilizan las hojas enteras o fragmentadas, desecadas de *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. Deben contener como mínimo 7,0 % de arbutósido anhidro ($C_{12}H_{16}O_7$; $M_r 272,3$) (droga desecada).

La gayuba es un arbusto perenne, rastrero (tapiza el suelo como una alfombra), que puede llegar a medir hasta 1 o 2 m de longitud. Sus hojas (2-3 x 1-1,5 cm) son enteras, coriáceas, de forma aovada o espatulada, de color verde oscuro en el haz y mas claro en el envés, lampiñas (solo tiene pelos cuando son muy jóvenes), se estrechan en la base en un corto peciolo. Flores blanco-rosadas en forma de cascabel y frutos en baya de color rojo. La recolección debe hacerse en otoño, época en que el contenido en arbutósido es mayor.

Las hojas de gayuba contienen flavonoides, iridoides, taninos, ácidos fenólicos, triterpenos pentacíclicos (ácido ursólico, uvaol, etc.) y trazas de aceite esencial. Los principios activos son glucósidos de fenoles sencillos, principalmente arbutósido (5-15%), compuesto que se hidroliza por los ácidos o por enzimas en glucosa y en una genina, la hidroquinona. Va acompañado de metilarbutósido y de pequeñas concentraciones de las geninas, hidroquinona y metilhidroquinona.

La droga posee actividad antiséptica urinaria debido a la presencia del arbutósido que se hidroliza a nivel intestinal liberando hidroquinona que se absorbe y posteriormente se

transforma en sus derivados conjugados, glucuronido y sulfato, en el hígado. Estos derivados se transportan al riñón y se excretan por la orina. Si el pH de la orina es mayor que 7, se descomponen liberando hidroquinona que ejerce directamente su acción antimicrobiana. Presenta también propiedades diurética y astringente.

Ensayos *in vitro* sobre muestras de orina obtenidas de voluntarios sanos a los que se administró arbutósido, han demostrado las propiedades antibacterianas de la gayuba frente a diversos microorganismos.

Del mismo modo, un tanino extraído de las hojas de gayuba, corilagina, ha demostrado *in vitro* potenciar la actividad de los antibióticos beta-lactámicos frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Ensayos farmacocinéticos muestran como los principios activos de la gayuba se absorben rápidamente tras su administración. Sus metabolitos se excretan en la orina en pocas horas, teniendo lugar la máxima excreción en las primeras seis horas y eliminándose entre el 70 y el 75 % de la dosis administrada, dentro de las 24 horas. Un ensayo posterior confirmó estos datos comprobando, en tres sujetos sanos, como después de la administración de un extracto acuoso de hojas conteniendo la dosis de arbutósido recomendada por la Comisión E alemana (preparados equivalentes a 400-840 mg de arbutósido/día), mas de la mitad de la dosis administrada se excreta dentro de las cuatro horas en forma de glucurónido y sulfato de hidroquinona y, mas del 75 % es excretado dentro de las 24 horas. La eliminación de hidroquinona fue insignificante en dos de las personas y en la tercera alcanzó un 5,6 % del total de la dosis administrada. Por tanto, se puede afirmar que no se espera que se eliminen concentraciones críticas toxicológicas de hidroquinona que supongan riesgo para la salud.

No se encuentran apenas publicaciones sobre ensayos clínicos con preparados de hoja de gayuba. Uno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, con 57 pacientes mujeres aquejadas de cistitis recurrente, tratadas durante un mes con gayuba o con placebo. Se comprobó que el grupo que recibió gayuba no sufrió episodios de cistitis durante el siguiente año comparado con el 23 % de mujeres que tomaron el placebo. Además no se reportaron efectos adversos. Este estudio resulta un poco extraño ya que normalmente la gayuba se recomienda en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, no en su prevención puesto que no se aconseja su uso durante tiempo prolongado.

En otro ensayo clínico se administró un preparado a base de gayuba, lúpulo y menta para tratar estranguria compulsiva, enuresis y micción dolorosa. El tratamiento fue positivo en aproximadamente un 70 %.

Respecto a la actividad diurética, ha sido comprobada en experimentación farmacológica (rata) observando un efecto comparable al conseguido por la administración de hidroclorotiazida. Igualmente se ha comprobado la actividad antiinflamatoria en diversos modelos experimentales.

La dosis aconsejada por ESCOP para adultos es la correspondiente a 400-800 mg de arbutósido/día, administrando las hojas desecadas o en forma de infusión en agua fría, repartida en dos o tres dosis al día o, preparados equivalentes. Recomienda además beber abundante líquido durante el tratamiento y la conveniencia de alcalinizar la orina para conseguir mejores efectos, por lo que debe administrarse conjuntamente un poco de bicarbonato sódico. La administración no debe prolongarse por mas de dos semanas.

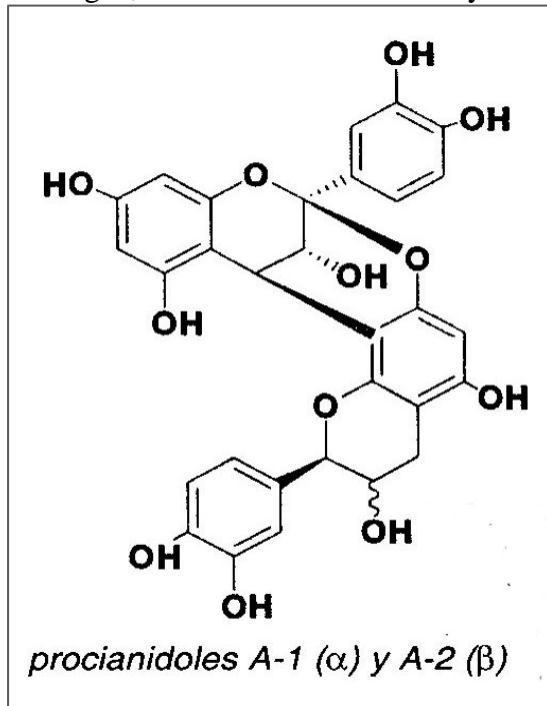
La hoja de gayuba está contraindicada en pacientes con trastornos renales. No se aconseja su empleo durante el embarazo y lactancia. Tampoco en niños pequeños ni en personas con gastritis o úlceras gástricas, ya que debido a su elevado contenido en taninos puede producir irritación gástrica, con nauseas y vómitos.

Es preciso controlar la concentración de hidroquinona libre en los preparados comerciales ya que este compuesto es hepatotóxico e irritante tóxico. Además parece ser que la exposición a hidroquinona durante un periodo de tiempo prolongado puede ser carcinogénico.

Según ESCOP la gayuba está indicada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior, como en cistitis, cuando no se considera esencial el tratamiento con antibióticos. Por su parte, la Comisión E aprueba su empleo en trastornos del tracto urinario eferente. Tradicionalmente se ha usado también en uretritis, disuria, litiasis y pielitis. La eficacia de la droga puede verse disminuida si la orina se acidifica por la toma de otros medicamentos o de alimentos muy ácidos.

ARANDANO AMERICANO

Aunque las especies del género *Vaccinium* de la familia Ericaceae han sido empleadas desde siempre, tanto en alimentación como por sus propiedades medicinales, como ocurre con *V. myrtillus*, en los últimos años se está dedicando especial atención al denominado arándano americano, correspondiente a la especie *V. macrocarpon* L. y conocido también con el nombre vulgar de cranberry debido a su denominación anglosajona (*cranberry*). Se trata de un arbusto pequeño de no más de 10 a 20 cm de altura que crece de forma espontánea en el este de América del Norte donde es cultivado sobre lechos impermeables que se inundan en determinadas épocas del año (ciénagas). Estados Unidos es el principal productor (98%), localizándose los cultivos en los estados de Massachusetts, New Jersey, Wisconsin, Oregón, Michigan, Minnesota Rhode Island y Washington.



La planta posee tallos leñosos cortos, rastreros y hojas pequeñas perennes de color verde brillante. En las flores, de color blanco rosáceo, los estilos y estambres sobresalen hacia delante a modo de pico, morfología relacionada con su denominación anglosajona (*crane-berry* = baya de la grulla). Los frutos son bayas claras carnosas de aproximadamente 1 a 2 cm de diámetro que al madurar adquieren coloración roja intensa. Se emplean tanto en alimentación como en farmacia por sus propiedades antiinfecciosas y antioxidantes.

Estos frutos contienen una elevada proporción de compuestos fenólicos, principalmente ácidos fenólicos y proantocianidinas y ácidos orgánicos (cítrico, quínico, málico). Posee además antocianósidos (galactósidos y arabinósidos de cianidina y peonidina), catecol y flavonoles. El zumo es rico en azúcares, pectinas, agua, ácidos orgánicos y minerales (Ca, Na, Fe y K).

Los principios activos responsables de la actividad antiinfecciosa son polímeros de flavan-3-oles, proantocianidinas oligoméricas y poliméricas, principalmente dímeros de epicatequina y epigallocatequina de tipo A, con dobles enlaces interflavánicos (figura 1).

En los lugares de origen, los frutos enteros de arándano y el zumo obtenido de ellos se emplean para prevenir la aparición de cálculos en riñón y vejiga y para el tratamiento de infecciones del tracto urinario. También lo utilizan como depurativo.

Estos usos tradicionales se han validado mediante la realización de estudios *in vitro* e *in vivo* puesto que se ha demostrado que tanto el zumo como los extractos ricos en proantocianidinas de la serie A poseen actividad antiinfecciosa.

Aunque son eficaces tanto para bacterias Gram positivas como Gram negativas, parecen ser especialmente eficaces sobre *Escherichia coli*, bacteria Gram negativa que aunque es común en el intestino formando parte de la microbiota, por determinadas circunstancias puede llegar

a los conductos urinarios, causando entonces infecciones urinarias de gravedad variable. En una primera fase las bacterias llegan a la vagina y a la región periuretral pudiendo ser eliminadas por la propia orina. Sin embargo, en ocasiones, puede producirse una infección (cistitis).

Para que se produzca la colonización bacteriana y se establezca la infección, las bacterias han de fijarse a las células uroepiteliales de las paredes de los conductos urinarios por medio de adhesinas situadas en los extremos de las fimbrias. De esta forma originan una capa estable (biopelículas) facilitando la liberación de toxinas.

Las proantocianidinas de la serie A del arándano rojo actúan fijándose a las fimbrias de tipo P, alterando su configuración y bloqueando la acción adherente de las bacterias a las células de la pared de la vejiga. De esta forma se evita reproducción bacteriana y finalmente la infección.



Figura 2. *Escherichia coli*. El tamaño de la bacteria es de aproximadamente $1,9 \mu\text{m}$ de largo y $1 \mu\text{m}$ de ancho. Se aprecian las fimbrias o pilis (20 nm) y los largos flagelos (30 nm). (Tomado de www.icmm.csic.es; Mr Angi Li, National University of Singapore).

La actividad antibacteriana solo se cumple con este tipo de arándano pues es el único que posee mayor cantidad de proantocianidinas de la serie A y menos de las de tipo B y C.

Su eficacia sobre la recurrencia de infecciones urinarias ha sido constatada mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo. La revisión realizada en el año 2008 por Jepson y Craig, sobre 10 ensayos con un número de 1049 pacientes así lo indica.

Este mismo año (2009) se ha publicado un ensayo en el que se ha comprobado la eficacia de un extracto de arándano americano en comparación con bajas dosis de trimetoprim, para la prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres mayores. Se incluyeron en el ensayo 137 mujeres que hubiesen padecido al menos dos infecciones tratadas con antibioterapia en los 12 meses anteriores al estudio. A un grupo se le administró una dosis diaria de 500 mg de extracto y al otro 100 mg de trimetoprim durante seis meses. No se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a su eficacia para prevenir infecciones urinarias, pero sí se observó una mejor aceptación por parte de los pacientes del preparado de arándano frente al trimetoprim. Ello puede ser debido bien a su

origen natural o bien a su menor incidencia de efectos adversos y mínima posibilidad de originar fenómenos de resistencia o infecciones adicionales con *Clostridium difficile* o por hongos.

Algunos autores amplían la actividad antiinfecciosa del cranberry hacia otros microorganismos como por ejemplo *Helicobacter pylori* sobre el que también ejercen un efecto bloqueante de su fijación a la mucosa gástrica o las bacterias responsables de la placa dental. Se ha comprobado que la fracción polifenólica de estos frutos disminuye significativamente la hidrofobicidad de *Streptococcus sobrinus* y *S. mutans* de forma dosis dependiente evitando su adhesión.

La presencia de abundantes polifenoles, le confiere además un elevado poder antioxidante y captador de radicales libres. Se ha demostrado que evita entre otras cosas la oxidación del LDL-colesterol y por ello podría utilizarse en la prevención de la aterosclerosis.

También se ha comprobado tanto *in vitro* como *in vivo* que posee propiedades antiproliferativas sobre células cancerosas y tumores inducidos en animales.

Organismos internacionales indican esta droga para la prevención de infecciones urinarias recurrentes debidas a *Escherichia coli*, principalmente en mujeres mayores. Se han realizado ensayos clínicos en los que parece evidenciarse su eficacia y seguridad durante el embarazo. La dosis diaria recomendada es la equivalente a 36 mg de proantocianidinas de la serie A durante un periodo no inferior a 30 días. Puede administrarse como complemento a la antibioterapia.

Se considera una droga segura pues no se han descrito casos de toxicidad ni efectos secundarios importantes después de largos periodos de tratamiento. La literatura científica indica que dosis elevadas pueden ocasionar dolor estomacal y diarrea o aumentar el riesgo de cálculos renales en personas con antecedentes de cálculos de oxalato. También cabe la posibilidad de que pueda inducir alergias en personas sensibles a especies del género *Vaccinium*.

A pesar de su eficacia, no debe emplearse en infecciones de tipo agudo como sustitutivo de antibióticos aunque puede asociarse a éstos para reforzar su acción.

En cuanto a las interacciones con otros medicamentos o alimentos, el zumo, debido a su pH ácido, puede contrarrestar el efecto de los antiácidos e incrementar la excreción renal de algunas drogas. También puede incrementar la absorción de la vitamina B₁₂ en los pacientes que usan inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol. Algunos autores proponen una potenciación de los efectos anticoagulantes de la warfarina.

Bibliografía

- Alonso MJ, Allue J. Fitoterapia para los trastornos urinarios: retención hídrica, infecciones urinarias, litiasis renal. En: Castillo E, Martínez I. Manual de Fitoterapia. Elsevier Masson, Barcelona, 2007, pp 315-327.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Plantas medicinales. Primera edición, Pharma Editores, S.L., 2005.
- Bodet C, Grenier D, Chandad F, Ofek I, Steinberg D, Weiss EI. Potential oral health benefits of cranberry. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008, **48**(7): 672-80.
- Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª ed. Ed. Acribia, Zaragoza, 2001.
- Cimolai N, Cimolai T. The cranberry and the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, **26**(11): 767-76.
- ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2ª ed. Ed. Thieme, 2003.
- Griffiths AP, Beddall A, Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *J R Soc Promot Health* 2008, **128**(6): 324-6.
- Guirguis-Blake J. Cranberry products for treatment of urinary tract infection. *Am Fam Physician* 2008, **78**(3): 332-3.
- Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, (1): CD001321.
- Johnson BJ, Lin B, Dinderman MA *et al.* Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, **377**(3): 992-4.
- Kresty LA, Howell AB, Baird M. Cranberry proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit acid-induced proliferation of human esophageal adenocarcinoma cells. *J Agric Food Chem* 2008, **56**(3): 676-80.
- Liu M, Lin LQ, Song BB *et al.* Cranberry phytochemical extract inhibits SGC-7901 cell growth and human tumor xenografts in Balb/c nu/nu mice. *J Agric Food Chem* 2009, **57**(2): 762-8.

- **Liu Y, Gallardo-Moreno AM, Pinzon-Arango PA et al.** Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2008, **65**(1): 35-42.
- **Magariños HL, Sahr C, Selaive SD et al.** *In vitro* inhibitory effect of cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) juice on pathogenic microorganisms. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 2008, **44**(3): 333-6.
- **McMurdo ME, Argo I, Phillips G et al.** Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009, **63**(2): 389-95.
- **Neto CC, Amoroso JW, Liberty AM.** Anticancer activities of cranberry phytochemicals: an update. *Mol Nutr Food Res* 2008, 52 Suppl 1: S18-27.
- **Nowack NW, Schmitt SW.** Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections--conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine* 2008, **15**(9): 653-67.
- **Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Codina C.** A single extraction step in the quantitative analysis of arbutin in bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaves by high-performance liquid chromatography. *Phytochem Anal* 2001, **12**(5): 336-9.
- **Prasain JK, Jones K, Moore R et al.** Effect of cranberry juice concentrate on chemically-induced urinary bladder cancers. *Oncol Rep* 2008, **19**(6):1565-70.
- **Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H.** Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005, **71**(2): 147-52.
- **Shiota S, Shimizu M, Sugiyama J et al.** Mechanisms of action of corilagin and tellimagrandin I that remarkably potentiate the activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Immunol* 2004, **48**(1): 67-73.
- **Viskalis P, Rubinskiene M, Jasutiene I et al.** Anthocyanins, antioxidative, and antimicrobial properties of American cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) and their press cakes. *J Food Sci* 2009, **74**(2): C157-61.
- **Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW et al.** Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol* 2008, **180**(4): 1367-72.
- **Yamanaka-Okada A, Sato E, Kouchi T et al.** Inhibitory effect of cranberry polyphenol on cariogenic bacteria. *Bull Tokyo Dent Coll* 2008, **49**(3): 107-12.
- **Yanell E.** Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol* 2002, **20**(5): 285-93.