



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Uso de arándanos como prevención de infecciones de repetición del tracto urinario en mujeres

Alumno : Escudero Muñoz Inés

Tutor : Miguel Ahumada

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria Curso: 2017-2018

Investigador principal: Inés Escudero Muñoz

Lugar de trabajo: Centro de Salud Orihuela 1

Localidad: Orihuela Provincia: Alicante

Código Postal: 03300

Tfnos. Movil: 620433944

Email: ini_54@hotmail.com

Título del Trabajo de Investigación

Uso de arándanos como prevención de infecciones de repetición del tracto urinario en mujeres

Pregunta en formato PICO

¿Son Útiles los arándanos como prevención de infecciones de repetición del tracto urinario en mujeres que acuden a una consulta de AP?

PACIENTE	INTERVENCION	COMPARACION	RESULTADOS
Mujeres sanas con infecciones de repetición del trato urinario	Uso de arándanos como complemento a la profilaxis	Control: Placebo	Sd. Miccional, Mal uso de Antibioticos, Incontinencia Urinaria, Tiempo de aparición y recurrencias.

Tipo de pregunta: Pregunta de prevención

Tipo de estudio más apropiado: Ensayo clínico aleatorizado

Descriptores

Castellano: infecciones del tracto urinario recurrentes, ITU recurrente, cistitis, mujeres, prevención, profilaxis.

Ingles: urinary tract infections and cranberries and adult and female

Fdo: Inés Escudero Muñoz

RESUMEN

Introducción: las infecciones de repetición del tracto urinario (ITU) (>2 episodios en 6 meses o >3 en 12 meses) son frecuentes en mujeres; más del 50% desarrollarán una ITU a lo largo de su vida y de ellas 25% tendrán una recurrencia. Estas pacientes suelen ser valoradas inicial y repetidamente en los servicios de Atención Primaria y de Urgencias. En los últimos años asistimos a un aumento alarmante de las resistencias bacterianas, favorecidas por el uso indiscriminado y errático de antibióticos. La única terapia que ha demostrado ser eficaz en recurrencias, los antibióticos.

Objetivo: Determinar si el uso de arándanos como complemento a la profilaxis con antibióticos es útil en la disminución de recidivas, mejora los síntomas y la **adherencia al tratamiento**.

Diseño y métodos: Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego. Se seleccionan a dos grupos de mujeres sanas sin antecedentes de enfermedad urológica previa, no gestantes entre 20 y 50 años del centro de salud Orihuela 1 diagnosticadas de Infección de tracto urinario de Repetición y clínica compatible en tratamiento con Antibióticos como medida de prevención. *Se administrará una bebida de arándanos a un grupo y una bebida placebo, al otro grupo.* Se realizará un seguimiento a 3, 6 meses y al año. El tamaño muestral será de 216 sujetos distribuidos en dos grupos de 108 cada uno, con un IC del 95% y un error máximo admitido del 5%, que serán distribuidos en un grupo control y un grupo de intervención. En análisis estadístico en función de las variables a comparar se utilizará el test chi-cuadrado con variables cualitativas y el test t-student con variables de distribución normal. Para el análisis Multivariante modelo de regresión logística.

Palabras clave: infecciones del tracto urinario recurrentes, ITU recurrente, cistitis, mujeres, prevención, profilaxis.

ABSTRACT

Introduction:

Repeat infections of the urinary tract infection (UTI) (>2 episodes in 6 months or >3 in 12 months) are common in women; more than 50% will develop a UTI throughout his life and of them 25% will have a recurrence. These patients tend to be valued and repeatedly in Primary Care and Emergency Room. In recent years we have witnessed an alarming rise in bacterial resistance, favored by the indiscriminate use of antibiotics and erratic.

Objectives:

After analyzing the various recommendations that exist to prevent repeating cystitis in women, determine whether the use of blueberries added to prophylaxis with antibiotics is useful in reducing recurrence and in the best adherence to treatment.

Design and methods:

Randomized double blind controlled clinical trial. Two groups of healthy women with no history of previous urological disease, not pregnant between 20 and 50 years of the health center Orihuela 1 Diagnosed of urinary tract infection of Repetition and compatible clinical in treatment with Antibiotics as a preventive measure are selected. The sample size will be 216 subjects distributed in two groups of 108 each, with an IC of 95% and a maximum admitted error of 5%, which will be distributed in a control group and an intervention group.

In statistical analysis based on the variables to be compared, the chi-square test with qualitative variables and the t-student test with variables of normal distribution will be used. For the Multivariate analysis logistic regression model.

Keywords:

Recurrent urinary tract infections, recurrent UTI, cystitis, women, prevention, prophylaxis.

INDICE

1.Justificación	5
Antecedentes y estado actual	5
2.Hipótesis y Objetivos	8
3.Aplicabilidad y utilidad de los resultados	8
4.Diseño y métodos	9
a) Diseño y Tipo de estudio	9
b) Población del estudio	9
c) Criterios de inclusión y exclusión	10
d) Calculo de Tamaño de la Muestra	10
e) Método de Muestreo	11
f)Método de recogida de datos	11
g)Variables	12
h)Descripción de la intervención y seguimiento	13
i)Estrategia de análisis estadístico	15
j)Estrategia de búsqueda	16
5.Calendario previsto para el estudio	16
6.Limitaciones y posibles sesgos	17
7.Problemas éticos	18
8.Organización del estudio	18
a) Plan de ejecución	19
9.Presupuesto	20
10.Bibliografía	23

Anexos

1. Justificación y Antecedentes

Las infecciones de tracto urinario (ITUs), más concretamente de las vías bajas (cistitis) constituyen, después de las respiratorias, el segundo grupo en frecuencia dentro de las infecciones extrahospitalarias y son una causa frecuente de consulta en atención primaria¹. Más del 50% de las mujeres desarrollarán una infección urinaria a lo largo de su vida², y de ellas un 25% tendrá una recurrencia. Esto se traduce en repetidas visitas al médico, el uso frecuente de antimicrobianos (con sus potenciales efectos secundarios), días de ausencias en el trabajo, necesidad de evaluación urológica, pérdida de calidad de vida, etc³.

Además, sus características habitualmente leves y la no presencia de complicaciones han ocasionado que la toma de decisiones terapéuticas sea generalmente empírica⁴. Es decir, no siendo una patología asociada a mortalidad (excepto en los casos que pueden derivar en sepsis urinaria grave), sí se asocian a una morbilidad que puede llegar a condicionar la vida de las pacientes.⁵

No obstante, en los últimos años asistimos a un aumento alarmante de las resistencias bacterianas⁶, que se ven favorecidas por el uso indiscriminado y errático de antibióticos.

Estas pacientes suelen ser valoradas inicial y repetidamente en los servicios de Atención Primaria y de Urgencias. Sin embargo, solo en ocasiones, y tardíamente, llegan a ser valorados por especialistas en patología infecciosa. En la mayoría de ocasiones cuando vienen años sufriendo de molestias y pérdida de calidad de vida y habiendo desarrollado ya resistencias las bacterias presentes en los cultivos de orina.

Se define la cistitis aguda como el aislamiento de $\geq 10^3$ UFC/ml de bacterias en un cultivo de orina obtenido mediante micción (chorro

medio) y la presencia de la siguiente sintomatología: *disuria, urgencia miccional, polaquiuria, dolor suprapúbico, tenesmo*, todo ello en ausencia de fiebre o dolor lumbar o en el flanco (que definiría una ITU de vías altas) .Tres episodios de cistitis aguda en los últimos doce meses o dos episodios en los últimos seis meses : cistitis de repetición.

Así pues el diagnóstico se hace en función de los datos clínicos, debiendo diferenciarse de la vulvovaginitis, en la que predomina la sintomatología de prurito. La confirmación se obtiene mediante un cultivo de orina.

Por este motivo se justifica la necesidad de estudiar si las medidas profilácticas son útiles y pueden mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Las Estrategias utilizadas en la prevención de las recurrencias en las cistitis en mujeres (comentando y contrastando la información aportada por la bibliografía reunida):

Medidas de higiene: nivel de evidencia 4 y grado de recomendación C.^{17,18,20,22}

Profilaxis antibiótica: nivel de evidencia 1a y grado de recomendación A.^{22.23.24.}

Estrógenos tópicos vaginales: nivel de evidencia 1a y grado de recomendación A en postmenopáusicas.^{23,21,24,19.}

Productos de arándanos: sin nivel de evidencia suficiente para su recomendación.^{18,19,21,23.}

Ácido ascórbico, sales de metenamina, D-manosa,probiótico e instilaciones de ácido hialurónico:sin nivel de evidencia suficiente para su recomendación.^{27,28}

Vacunas: la mayoría están en fase de investigación y en España solo se comercializan dos, la autovacuna bacteriana de uropatógenos Urpo®, de la que no hay bibliografía disponible, y la vacuna Uromune®, cuya eficacia en la reducción de los episodios de ITU se apoya sólo en dos estudios (3B).^{28,27,26}

Entre todas las medidas preventivas, solo la profilaxis antibiótica y los estrógenos tópicos vaginales en mujeres postmenopáusicas han demostrado eficacia científica. Las demás medidas deben considerarse como coadyuvantes sin suficiente evidencia (algunas con menor coste económico que otras y por lo general sin grandes efectos secundarios).

Respecto al uso de **ARÁDANOS** en la prevención de la ITU, no hay suficiente evidencia para recomendar la ingesta de arándanos, ya sea en zumo o en cápsulas. En un metanálisis de Cochrane²¹ en el que se incluyeron 24 estudios, 11 evaluaban el uso de zumo de arándanos, 10 el uso de cápsulas de arándanos, 2 el uso de concentrado líquido o sirope de arándanos, 1 comparaba zumo de arándanos y comprimidos, y otro cápsulas y comprimidos. En esta revisión se concluyó que los productos de arándanos no reducen significativamente el riesgo de sufrir una ITU sintomática de repetición (RR 0,74, IC 95% 0,42 a 1,31). El alto número de abandonos en algunos estudios indica que los productos de arándanos, sobre todo el zumo, pueden ser mal tolerados en largos periodos de tiempo. Aunque no existe evidencia de que las cápsulas y los comprimidos sean más efectivos que el zumo, sí que podrían favorecer el cumplimiento terapéutico. Uno de los inconvenientes de los estudios con cápsulas o comprimidos es que algunos de los autores no especificaron la cantidad de principio activo incluido en dichas cápsulas o comprimidos. Se necesitan más estudios con una cantidad estandarizada de principio activo para poder recomendar los productos de arándanos en la prevención de las ITUs. Sin embargo, los estudios de laboratorio han demostrado que el zumo de arándanos inhibe la adherencia de los uropatógenos a las células uroepiteliales^{15,20}. Los mediadores de este efecto antiadherente parecen ser la fructosa, que puede interferir en la adhesión las fimbrias tipo 1 de *E. coli* al uroepitelio¹⁵, y las proantocianidinas (PAC), que

pueden inhibir la adherencia de las fimbrias- P de *E. Coli*¹⁶. Una reciente revisión retrospectiva¹⁷ concluye que los estudios clínicos con productos de arándanos apoyan firmemente su uso profiláctico en mujeres jóvenes y de mediana edad, pero la evidencia en otros grupos de pacientes sigue siendo controvertida. En teoría, el uso de arándanos en lugar de antibióticos puede reducir el riesgo de desarrollo de organismos resistentes a antibióticos, aunque no han sido publicados resultados que lo apoyen. En 2011, un ensayo clínico que incluía 211 mujeres premenopáusicas mostró que la profilaxis continua con antibióticos es más eficaz para prevenir las ITUs de repetición que las cápsulas de arándanos de 500mg dos veces al día¹⁸. La guía de práctica clínica de la Asociación Europea de Urología²⁰ no recomienda el consumo diario de productos de arándanos debido a la controversia existente.

Dado que el único tratamiento que consigue resultados como medida profiláctica son los antibióticos, interesa estudiar si su administración conjunta con arándanos como suplemento mejora la clínica de las mismas y ayuda a negativizar en mayor medida los cultivos, así como la mejoría de su adherencia al tratamiento.

2. Hipótesis y objetivos del estudio

2.1 Hipótesis

El uso de arándanos como complemento al tratamiento antibiótico estándar en mujeres con Infecciones de Orina de repetición disminuye el número de recidivas, controla y mejora los síntomas clínicos, y la adherencia al tratamiento.

2.2 Objetivo general

Analizar si la terapia preventiva con arándanos como suplemento modifica el número de recidivas de las ITU en mujeres con ITUs de repetición, mejora los síntomas y su adherencia al tratamiento.

2.3 objetivos específicos

-Analizar la aparición de síntomas entre ambos grupos

-Analizar la adherencia al tratamiento entre ambos grupos

-Analizar el efecto de la bebida de arándanos como complemento del antibiótico sobre el resultado del cultivo

3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Las mujeres con Infecciones urinarias de repetición, suelen ser valoradas inicial y repetidamente en los servicios de Atención Primaria y de Urgencias. Muchas veces cuando vienen años sufriendo de molestias y pérdida de calidad de vida y habiendo desarrollado ya resistencias las bacterias presentes en los cultivos de orina. Los complementos basados en arándanos pueden aportar mejoras en el tratamiento de estas pacientes.

Por este motivo se justifica elaborar un trabajo en el que se compare la administración de bebida de arándanos como complemento a la terapia convencional, el cual podría ser distribuido en Urgencias y centros de Atención Primaria de nuestra comunidad.

4. Diseño y Métodos

Diseño y tipo de estudio:

Estudio analítico experimental: ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo

Población del estudio

La población objeto de la investigación, serán mujeres entre 20 y 50 años del centro de salud de Orihuela 1 que consultan en atención primaria de dicho centro por Infección de tracto urinario recidivante con antibioterapia previa profiláctica. La población que cubre este centro de salud comprende unas características socio laborables, medio bajas, se atienden en torno a 50

pacientes por consulta/día. Aproximadamente un 45% de las consultas de mujeres de mediana edad son por dicho motivo.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Mujeres entre 20 y 50 años de edad
- Mujeres en seguimiento por Medico de Atención Primaria por Infección Tracto Urinario recidivante
- Mujeres con terapia Antibiótica profiláctica previa en seguimiento por facultativo.
- Mujeres que hablen español
- Mujeres sin discapacidad cognitiva evidenciada por diagnóstico previo
- Aceptación voluntaria para participar en el estudio mediante consentimiento informado (Anexo I).

Criterios de Exclusión

- Barrera idiomática
- Mujeres con infección activa (cultivo positivo y/o síntomas)
- Mujeres con catéteres de Vejiga o enfermedad poliquística renal
- Mujeres con cirugía urológica previa ,cálculos renales o anomalías anatómicas del tracto urinario,
- Mujeres que presenten condiciones que producen inmunodepresión
- Mujeres Diabéticas en tto con insulina con HbA1c > 8%
- Mujeres en tratamiento con fármacos que puedan favorecer la infección de orina (glucosúricos, modificadores del pH de la orina...)
- Mujeres embarazadas
- Mujeres con antecedentes de cáncer en los 2 años previos (excepto melanoma)
- Pacientes con esperanza de vida inferior al tiempo de seguimiento
- Pacientes que no dan su consentimiento para la participación en el estudio
- Pacientes a las que se prevea que no va a ser posible hacerles el seguimiento

Calculo del tamaño de la muestra

El tamaño muestral se ha calculado para garantizar la viabilidad del proyecto y poder realizar inferencia de los resultados a la población estudio.

Para ello, con un nivel de confianza del 95% y un error máximo admitido del 5%, la población susceptible resultante es de **216** sujetos.

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan **108** sujetos en el primer grupo(control) y **108** en el segundo (estudio)para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que se espera encontrar en cada grupo, para el grupo 1 se espera sea de 0.6 y el grupo 2 de 0.4. Tras ser calculadas la n de las tres variables resultado (recidivas, síntomas y cumplimiento) obteniendo como mayor tamaño de la n la variable síntomas.

Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10% en previsión de posibles abandonos de la ingesta de la bebida, no acudir a las citas, ante persistencia de la clínica, o por motivos de salud durante el desarrollo del estudio, resultando un tamaño muestral de 238 sujetos.

Se prevé la entrevista de 27 pacientes /dia /consulta en las 8 consultas de Medico de Atención Primaria Del centro de Salud de Orihuela 1 y a su vez en 2 consultas de enfermería (entrega de bebidas y recogida de cultivo).

Método de muestreo

Se llevara a cabo un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, donde todos los usuarios tendrán las mismas probabilidades de ser seleccionados para cada grupo.

Con esto, se determinara, quienes entrarán a formar parte del estudio y quienes seguirán con las actuaciones sanitarias habituales del Centro de Salud.

Para realizar dicho muestreo será utilizando un programa informático (Excel),conforme se vayan presentado las pacientes en la consulta. El cual asignará números aleatorios en el ordenador, donde todos los usuarios estarán numerados en un listado.

Método de recogida de datos

El Método de recogida de datos Se llevara a cabo mediante un cuestionario para recoger la información del paciente que nos autoriza a realizarlo. (Anexo II).

Una vez seleccionados de manera aleatoria los usuarios, (listado previo con pacientes diagnosticadas de ITUs de repetición y aleatorización del listado) acudirán al centro de Salud Orihuela 1 a la consulta programada del Medico de Familia. En esta primera visita, se le informará al paciente de los objetivos del proyecto de investigación y se solicitará su colaboración en el mismo. Una vez que el paciente acepte su participación y cumpla con los criterios de inclusión (consentimiento informado. (Anexo I)), se procederá a cumplimentar el cuestionario sobre síntomas y signos actuales (Anexo III).

A continuación, accederemos a la historia clínica informatizada de los sujetos participantes para el acceso y registro de las variables del estudio en una hoja diseñada para tal efecto (anexo IV). Se solicitara un cultivo de orina inicial para ser comparado con posteriores. En caso de ser el cultivo positivo previo al inicio del estudio, la paciente será excluida de la lista.

El seguimiento de los pacientes tendrá lugar en el centro de Salud Orihuela 1, en las 8 consultas de Medico de atención Primaria destinadas para ello.

Variables del Estudio

Variables independientes

- Sexo: Cualitativa nominal dicotómica definida como masculino (M) o femenino (F). En nuestro caso solo Femenino.
- Edad: Cuantitativa continua, medida en años.
- Nivel de estudios: Cualitativa ordinal, definida como: sin estudios (1), primarios (2), secundarios (3) o superiores (4).
- Situación laboral: Cualitativa nominal, definida como: activo (1), estudiante (2), desempleado (3), jubilado (4) o ama de casa (5).

- Años de evolución de la enfermedad: Cuantitativa continua, medida en años.
- Numero de episodios al año en cada participante previo al tratamiento Profilactico : cuantitativa ordinal media de manera numérica en función del numero de eventos.
- Antibiótico profiláctico que está usando: cualitativa Ordinal
- Duración del tratamiento profiláctico: Cuantitativa ordinal

- **Variables dependientes**

- Determinación del numero de eventos clínicos (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical) en cada grupo desde el inicio de la administración de ambas bebidas en ambos grupos: variable cuantitativa continua. Se llevara a cabo mediante los cuestionarios rellenados sobre clínica y las entrevistas en consulta durante las primeras semanas, a los 3 meses, a los 6 meses y al año.
- Control trimestral o semestral de cultivos de orina en ambos grupos, independientemente de la aparición de síntomas : Cuantitativa Dicotomica. P: Positivo(solo para germen causante. Se excluyen contaminantes). N: Negativo. (se incluye cultivo positivo por contaminante)
- Control de cumplimiento de citas : cualitativa nominal dicotómica. (A): si acude. (No A): no acude.
- Control de ingesta de la bebida . Cualitativa nominal dicotómica. (A): si ingiere. (No A): no ingiere.
- Control del cumplimiento terapéutico : Mediante escala Morinsky-Green. (Anexo V). Cuantitativa Dicotomica. SI o NO.

Descripción de la intervención y Seguimiento de los pacientes

Una vez habiendo seleccionado de manera aleatoria según explicado anteriormente a nuestras pacientes y previa firma de consentimiento informado

(Anexo I), comenzará la intervención que tendrá una duración inicial de 6 semanas.

Se llevara a cabo en el centro de Salud Orihuela 1, en las consultas de Enfermería y Medico de Familia.

Se citara en un primer momento , dia 1 que se pretende que sea lunes, en la consulta para entrevista con las pacientes, entrega de cuestionario clínico e ingesta de la primera muestra de bebida que tendrán que Ingerir en la consulta Medica. Previo a la cita con el Medico, acudirán a las consultas de enfermería asignadas y entregaran la muestra de cultivo y recogerán la bebida.

De manera que, el medico no sepa que bebida se esta asignando a cada paciente.

Las 238 pacientes pacientes serán distribuidos aleatoriamente entre el grupo intervención, que recibirá la bebida de arándanos, y el grupo control, que recibirá la bebida placebo. Desde las Dos consultas de Enfermería seleccionadas, se asignaran las bebidas (Arándanos y control) a las pacientes según aleatorización.

Las bebidas serán provistas por el departamento de microbiología e investigación de la universidad miguel Hernández y se almacenaran a temperatura ambiente y se refrigeraran antes del consumo. Vendrán igual etiquetadas distribuidas en dos cajas con logotipo identificador solo visible por enfermería.

La bebida placebo contendrá agua filtrada, fructosa, dextrosa, ácido cítrico, ácido quínico, ácido málico, sabores naturales, pectina, citrato de potasio, citrato de sodio, rojo 40, azul 1, acesulfame-potasio y sucralosa.

La bebida de estudio activo contendrá agua filtrada, jugo de arándano del concentrado, fructosa, sabores naturales, pectina, citrato de sodio, acesulfamo-potasio y sucralosa. La bebida placebo será diseñada para verse, oler y saborear como la bebida de arándano . De manera que no habrá diferencias en olor,color ni sabor, por lo que las pacientes seleccionadas aleatoriamente no tendrán conocimiento de cual es la bebida placebo.

Las bebidas de arándano y placebo proporcionaran 35 kcal 240ml cada una.

A su llegada al centro, antes de su paso por la consulta de Médico de Familia deberán acudir a la consulta de enfermería para la entrega del cultivo de orina y entrega de la bebida correspondiente a cada paciente. Ambas dos bebidas igualmente embotelladas y etiquetadas.

Previo a la ingesta de la primera dosis en un tiempo estimado de 10 minutos se entrevistara la paciente, pasaremos el cuestionario clínico e ingerirán la primera dosis en nuestra presencia. Luego se explicara la programación de las siguientes citas.

Estas citas serán programadas cada lunes durante 6 semanas.

Al finalizar cada entrevista y cuestionario, la paciente ingerirá la siguiente dosis (presenciada por Médico) y volverá a ser citada para la semana próxima.

El sexto y ultimo dia (tras 6 semanas) , se realizara el mismo procedimiento, se entregara la muestra de orina para el cultivo, se recogerá la ultima dosis de bebida y pasara a la consulta para entrevista e ingesta del la ultima dosis.

Descanso de 3 meses.

A los 3 , 6 y 12 meses se repetirá la misma dinámica que en la primera visita excepto la ingesta de bebida.

La paciente entregara la muestra de orina en la consulta de enfermería y será vista por nuestra parte para entrevista y entrega de cuestionario.

A los 12 meses del inicio tras la recogida de cultivo, la entrevista, y la recogida del cuestionario. Finalizara la intervención.

Durante los 3 meses de descanso se dejara la puerta abierta de la consulta , informando de que podrán acudir en caso de nueva clínica(síntomas urinarios, Gastrointestinales...) o cualquier alteración en este tiempo, a su vez se facilitara un teléfono(del centro de salud con extensión de una consulta de medicina de familia y otra de enfermería), así como un email en caso de que no puedan acceder al centro.

En caso de que la paciente tuviese que contactar por sospecha de evento clínico o se objetivase un cultivo positivo, no abandonaría el estudio, si no que se registrara para así valorar al final de la intervención. Igual modo de actuación, durante el resto del tiempo hasta el fin del estudio, al año , que se tendrán resultados.

Dada la descripción en literatura de efectos Gastrointestinales secundarios a la bebida de arándanos de manera mantenida, es por ello que se decide la ingesta de tan solo 6 semanas ya que acompañada de Profilaxis antibiótica si protegería a largo plazo.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos serán procesados utilizando el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. Se realizará un análisis descriptivo, mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para todas las variables. Las mediciones cuantitativas se resumirán en torno a valores centrales (media, mediana) y desviación típica, acompañados del rango o amplitud.

En función de las variables a comparar se utilizará el test chi-cuadrado con variables cualitativas y el test t-student con variables de distribución normal. Para valorar la asociación entre las distintas variables se establece como riesgos relativos ajustados a sus intervalos de confianza al 95%. Se considerará un valor $p < 0,05$ bilateral para determinar la significación estadística.

Para el análisis Multivariante, encargado de representar los datos de forma inteligible, mide, explica y predice el grado de relación que existe entre la variación en las variables respuesta, se utilizara un modelo de regresión logística.

Estrategia Búsqueda bibliográfica

Para llevar a cabo la estrategia de búsqueda, se asignaron a cada apartado de la estructura PICO determinados “Descriptor de Ciencias de la Salud” (DeCS) en español y “*Medical Subject Headings*” (MeSH) en inglés y se realizaron diferentes combinaciones mediante operadores booleanos como AND, OR y NOT.

Se realizó la búsqueda comenzando por Guías de práctica clínica (web Murcia Salud); Google; en el banco de preguntas de Preevid con el término “cistitis”; y en UpToDate (“recurrent urinary tract infections”).

Posteriormente, Se realizó una búsqueda en Cochrane y Pubmed utilizando el término “recurrent urinary tract infections in women” (revisiones sistemáticas,

metaanálisis y estudios casos- controles de los últimos 10 años);

5. Calendario previsto para el estudio

El estudio se llevara a cabo en septiembre de 2018 en el centro de salud Orihuela 1. Durante 6 meses tendrá lugar la citación continua y la administración del zumo a nuestras pacientes, a los 3 y 6 meses de la finalización se volverá a citar para tener lugar la entrevista, el cuestionario y la realización del cultivo de orina. A los 12 meses del inicio , septiembre de 2019, tendría lugar el fin de la intervención.

CRONOGRAMA	Septiembre 2018	Diciembre 2018	Marzo 2018	Septiembre 2019
Ingesta de bebida a ambos grupos	1 vez por semana 6 semanas	no	no	no
Entrevista clinica	1 vez por semana 6 semanas	Si A los 3 meses del inicio	Si A los 6 meses del inicio	Si A los 12 meses del inicio
Cultivo de orina	Semana 1 Semana 6	Si	Si	Si
Entrevista clínica	1 vez por semana 6 semanas	Si	Si	Si
Cuestionario clínico	1 vez por semana 6 semanas	Si	Si	Si

6. Limitaciones y posibles sesgos

La limitación principal que podemos encontrar es no alcanzar el tamaño muestral suficiente para conseguir demostrar si existen diferencias significativas en síntomas y resultado de cultivo negativo entre las pacientes que han recibido el zumo de arándanos y el grupo que ha recibido el placebo. Se piensa que se podrá llegar a superar esta limitación por la adecuada información ofrecida a los usuarios en relación al estudio, de manera que consideren beneficioso permanecer en el.

Sesgo de selección: al tratarse de un diseño longitudinal que se extiende en el tiempo, podemos correr el riesgo de que los participantes en el mismo dejen de participar o rehúsen seguir colaborando, y por lo tanto, pérdidas de seguimiento. Que se intentaran evitar explicando a las pacientes durante el seguimiento la importancia del estudio para su bien estar clínico, así como considerando un 10% de perdidas en el cálculo del tamaño muestral.

7. Problemas éticos

Previamente a la realización del proyecto de investigación, se solicitará la aprobación a la Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del departamento de salud 21 con Zona básica de salud 6 . Centro de salud Orihuela 1, calle madre elísea 2. Orihuela- Alicante. Posteriormente, se solicitará al departamento de salud del HVB su consentimiento para realizar el estudio.

El presente proyecto de investigación se rige por lo establecido en la Ley 14/1986, General de Sanidad, en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y en La Ley de protección de datos 41/2002 del 14 de noviembre reguladora de la autonomía del paciente y de sus derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, garantizando la confidencialidad, el anonimato y la autonomía de los sujetos participantes en el estudio, que previamente a su inclusión en el mismo, deberán leer el documento informativo (consentimiento informado) de participación en el estudio y dar su consentimiento de participación firmando dicho documento, que en cualquier momento podrá ser revocado por los sujetos.

8.Organización del estudio

Plan de ejecución

Primera fase:

- Búsqueda bibliográfica sobre Infección tracto urinario y la utilización de arándanos como prevención. Localización de evidencias y lectura crítica de las mismas.
- Solicitud de informe favorable por parte de la CEIC del departamento de salud 21 con Zona básica de salud 6 . Centro de salud Orihuela1
- Solicitud del consentimiento de la Gerencia del Departamento de salud 21. Centro de salud Orihuela 1.
- Solicitud de colaboración de los profesionales del Departamento de Microbiología de la universidad Miguel Hernández de elche .
- Solicitud de colaboración de los profesionales del EAP Orihuela 1.
- Búsqueda de recursos económicos para la financiación del proyecto.

Segunda Fase:

- Captación de pacientes, explicación del proyecto y firma del Consentimiento Informado, así como la cumplimentación del cuestionario de registro de las variables en la hoja de recogida de datos y del cuestionario de conocimientos.
- Asignación de los pacientes al grupo intervención y al grupo control.

Tercera Fase :

- Inicio de intervención : citas programadas para entrevista clínica, reparto de cuestionarios, ingesta de bebida y realización de cultivo. 6 semanas.

Cuarta Fase:

- Control a los 3 meses del inicio de la intervención. Realización de entrevistas clínicas, cumplimentación de cuestionarios, realización de cultivos de orina.

Quinta fase:

- Repetición a los 6 meses del inicio de la intervención. Realización de entrevistas clínicas, cumplimentación de cuestionarios, realización de cultivos de orina.

Sexta Fase:

- Repetición a los 12 meses del inicio de la intervención. Realización de entrevistas clínicas, cumplimentación de cuestionarios, realización de cultivos de orina.

Séptima fase:

- Tabulación, análisis y estudio estadístico de los datos obtenidos.
- Interpretación de los resultados.
- Elaboración de discusión y conclusiones.
- Entrega de una memoria del estudio realizado a la CEIC para proceder a su revisión y verificar que no se ha vulnerado ningún consentimiento.
- Publicación de los resultados obtenidos.

Para la realización del estudio vamos a necesitar ayuda del personal sanitario del centro de salud. Previo aviso al coordinador del centro se convocara una reunión en la que se expliquen de nuevo las características del estudio para que se lleve a cabo su inicio.

Los recursos materiales utilizados: el consentimiento informado, los cuestionarios, la bebida de arándanos y el placebo, las duquesitas estériles para la recogida del cultivo. El espacio en el que tendrá lugar, el centro de salud de Orihuela 1, las diferentes Consultas de enfermería y medicina.

7. Presupuesto

Todo proyecto de investigación necesita de unos presupuestos para que pueda llevarse a cabo. Solicitaremos financiación pública competitiva para la ejecución y divulgación del proyecto, a través de subvención del IVACE (Ayudas para proyectos de la Comunidad valenciana), de modo que la fuente de financiación no da lugar a un conflicto de intereses. Así mismo, se presentará la solicitud para optar a la convocatoria anual de Ayudas a Proyectos de Investigación del Colegio Oficial de Médicos de la Comunidad Valenciana. En nuestro proyecto de investigación, se estiman como necesarios los siguientes recursos económicos:

Recursos Humanos:

Se precisará de participación sanitaria (*médicos y enfermeros*) para realizar las encuestas que en este caso será de carácter voluntario y dentro del horario laboral del personal, por lo que no tendrá ningún coste económico. Se precisara de personal de laboratorio de microbiología de la Universidad Miguel Hernández (*Facultativos y*

Técnicos de Laboratorio), no supondrán coste alguno, por ser un trabajo de carácter voluntario y realizado dentro de su jornada laboral en la universidad.

- Estadístico a tiempo parcial (40 h.): 400 Euros
- Traductor de los resultados obtenidos en revistas sanitarias especializadas: 240Euros

-Derechos de autor de escala Morinsky-Green: 50 euros.

Recursos Materiales:

Material Fungible:

-Fotocopias de Consentimientos informado (aprox. 77 x 0,15).....11,55 euros

-Fotocopias de Cuestionarios(77 pacientes por 24 semanas una vez por semana) x 0,15.....277,22

euros. Durante los 6 meses de inicio.

-Zumo de arandanos: 77/2 x 24 x 2 euros cada zumo.....1800 euros

-Zumo placebo: 38,5 x 24 x 1 euro..... .924 euros

-Duquesitas urocultivo : 77 x 0,20 : al inicio, a los 3 meses de la

finalización y al
año.....

.....46, 20

euros.

-Fotocopias de cuestionarios

a los 3 y 6 meses de

finalizar.....

.....23, 10 euros.

Coste Total

.....**3774,85 euros.**

MATERIAL EMPLEADO	VALOR ECONOMICO
RECURSOS HUMANOS	
Médicos de Atención Primaria Enfermería Atención primaria Facultativos Laboratorio UMH Técnicos Laboratorio UMH	SIN COSTE ECONÓMICO
Estadístico a tiempo parcial (40 h.)	400 euros
Traductor de los resultados obtenidos en revistas sanitarias especializadas	240 euros
Costes de Publicación y divulgación del proyecto	Financiación pública competitiva para la ejecución y divulgación del proyecto, a través de subvención del IVACE
Derechos de autor de escala Morinsky-Green.	50 euros
RECURSOS MATERIALES	

Fotocopias Informados	Consentimientos	11,55 euros
Fotocopias cuestionarios		300, 32 euros
Bebida de Arándanos		1800 euros
Bebida de Placebo		924 euros
Duquesitas Urocultivo		46, 20 euros
TOTAL:		3774,85 euros

10. Referencias Bibliográficas

1. Gomariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. Inf Ter Sist Nac Salud. 1998; 22:133-41.
2. Fihn SD (2003) Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 349:259–266.
3. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE (2000). Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 182:1177–1182.
4. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. BMJ 2001; 323:1197-8.
5. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicentrico. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23:4-9.

6. Carlet J, *et al.* Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*, 2011. 378(9788):p. 369-71.
7. Gupta K, Trautner BW (2013) Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 346:f3140.
8. European Association of Urology (EAU) (2014) Guidelines on urological infections. Available via: http://www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/Extended_guidelines_GL_2014_final_April.pdf
9. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984 May; 131:1013-6.
10. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*.1988; 55(224-225):173-81.
11. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989 Jan; 33:92-8.
12. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P- fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med*. 1998 Oct 8; 339:1085-6. Erratum in: *N Engl J Med* 1998 Nov 5; 339:1408.
13. Micali S, Isgro G, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M (2014) Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr* 54:1063–1075.
14. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM *et al* (2011) Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 171:1270–1278.
15. Carlsson S, Govoni M, Wiklund NP, Weitzberg E, Lundberg JO (2003) In

vitro evaluation of a new treatment for urinary tract infections caused by nitrate-reducing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3713–3718.

16. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO (2001) Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide* 5:580–586.

17. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17; 10:CD003265.

18. Altarac S, Papeš D (2014) Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 113:9–10.

19. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De Genst E, Cools L, Wuhler M et al (2005) Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol* 55:441–455.

20. King SS, Young DA, Nequin LG, Carnevale EM (2000) Use of specific sugars to inhibit bacterial adherence to equine endometrium in vitro. *Am J Vet Res* 61:446–449.

21. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 32:79–84.

22. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006; 66(9):1253–61.

23. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD008772.

24. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind,

noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012 May 14; 172:704-12.

25. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013 Dec; 190:1981-9.

26. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, Mirón-Canelo JA, Gil- Vicente A, Nieto-Huertos A, Silva-Abuin JM. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J.* 2013 Jan; 24:127-34.

27. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Virseda Rodríguez ÁJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, Vicente-Arroyo MJ and Mirón-Canelo JA (2015) Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 5:50.

28. Habibi M, Asadi Karam MR, Shokrgozar MA, Oloomi M, Jafari A, Bouzari S. Intranasal immunization with fusion protein MrpH-FimH and MPL adjuvant confers protection against urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Mol Immunol.* 2015 Apr; 64:285-94.

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Yo, D. /Dña. _____, mayor de edad, con DNI nº _____ y como paciente atendido en _____

2. DECLARO QUE:

Que D./Dña. _____, con nº Colegiado/a: _____, como médico de _____, me informa de la posibilidad de formar parte del Trabajo de Investigación " Uso de arándanos como prevención de de infecciones de repetición del tracto urinario en mujeres ", en una entrevista clínica, se me ha informado del tipo y contenido del trabajo, su fundamento científico, de los objetivos y beneficios que puedo obtener.

3. Que comprendo y acepto que durante el desarrollo de este pueden aparecer circunstancias imprevisibles o inesperadas, que puedan requerir una extensión o variación del programa original.

4. Que soy consciente de la voluntariedad de mi participación.

5. Que al firmar este documento reconozco que he leído o que me ha sido leído y explicado, en un lenguaje claro y sencillo, y que comprendo perfectamente su contenido.

6. Que se me han dado amplias oportunidades de formular todas las preguntas y aclarar dudas que me han surgido, y que todas han sido respondidas o explicadas de forma satisfactoria.

7. Por ello manifiesto mi satisfacción con la información recibida y que comprendo los compromisos adquiridos. Y en tales condiciones:

8. CONSIENTO

9. En aceptar e iniciar mi participación en el Trabajo que se indica, sabiendo que puedo abandonar en el momento que lo desee, sin tener que dar explicación alguna.

10. Murcia, a _____ de _____ de 20 _____

11.

Fdo.: El/la médico/a

Fdo.: El/la Paciente

Fdo.: El/la Representante legal, familiar o allegado

ANEXO II.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Declaraciones y firmas:

D./D^a:

.....

... con DNI:

DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.

Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a:

D./D^a:

.....

Colegiado nº

Fecha:

.....

Fecha:

D./D^a:

.....,

con DNI:

en calidad de a causa de
..... doy mi

consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:

.....,

con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

Versión 1.0 27/08/2018

ANEXO III: CUESTIONARIO CLÍNICO PARA MUJERES CON INFECCIÓN TRACTO URINARIO RECIDIVANTE INCLUIDAS EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION (entregado desde la primera visita, las 6 semanas posteriores, vista a los 3, 6 y 13 meses tras la intervención)

- 1. ¿ Tiene usted sensación constante de Vejiga llena en este momento?**
 - a) Siempre
 - b) Nunca
 - c) A veces
- 2. ¿Siente Usted la Necesidad de Urgencia Miccional constante, en este momento?**
 - a) Siempre
 - b) Nunca
 - c) A veces
- 3. Sabemos que lleva un tiempo con profilaxis antibiótica, ¿ha notado mejoría clínica?**
 - a) Poca
 - b) Mucha
 - c) Regular
- 4.¿ Ha probado alguna vez una terapia preventiva además de los Antibioticos?**
 - a) SI
 - b) NO

c) NO SABE

4. ¿ Confía en este estudio, el cual ha aceptado participar para mejorar su clínica?

a) SI

b) NO

c) NO SABE

7.¿ Como se encuentra en este Momento?

a) BIEN

b) MAL

c)REGULAR

8. ¿ Siento algún cambio en su sintomatología desde el inicio del tratamiento?

a) Sigo Igual

b) Si, Mi clínica ha mejorado

c) no sabe precisar

9. ¿ Ha notado algún efecto secundario a la bebida administrada?

a) De momento No

b) SI

c) No sabe

10. ¿ En relacion, a todos su síntomas clínicos, ha notado algún cambio?

a) Aun NO

b) SI he notado

c) No sabe precisar

11. Tras Administración de la Bebida, ¿ Cuando han comenzado los síntomas habituales?

a) Aun no han empezado

b) Estoy con ellos en este momento

c) No sabe precisar

ANEXO IV: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS:

NHC:

SEXO:

EDAD:

NIVEL DE ESTUDIOS:

SITUACIÓN LABORAL:

AÑOS DE EVOLUCIÓN CON INFECCION TRACTO URINARIO:

NUMERO DE EPISODIOS AL AÑO PREVIO AL ULTIMO TRATAMIENTO:

TIEMPO DE INICIO DE SINTOMAS TRAS TRATAMIENTOS PREVIOS:

NUMERO DE CULTIVOS POSITIVOS AL AÑO :

ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO QUE ESTÁ USANDO:

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO:

CUMPLIMIENTO DE CITAS DE MEDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA CONTROL DE ITU:

CONTROL DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO : MEDIANTE ESCALA MORINSKY-GREEN.

ANEXO V:

**TABLA
1**

**Test de
Morisky-Green**

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
2. ¿Es descuidado con el horario de la medicación?
3. ¿Si se encuentra bien, deja de tomar la medicación o alguna dosis?
4. ¿Si alguna vez la medicación le sienta mal, deja de tomar alguna dosis?

