

## ¿Es bacteriostático el jugo de arándano?

Rebeca Monroy-Torres,\* Alejandro E. Macías\*,\*\*

\* Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato. \*\* Hospital General Regional de León. Secretaría de Salud.

### ¿Does cranberry juice have bacteriostatic activity?

### RESUMEN

#### ABSTRACT

**Background.** Cranberry juice is used to prevent urinary infections but it is not known if it inhibits bacterial growth in urine or in bacteriologic broth. **Objective.** Determining if cranberry juice has bacteriostatic properties. **Methods.** The urine of 20 female university students was studied before and after drinking cranberry juice. Both specimens were submitted to pH determination and inoculated with a control strain of *Escherichia coli*. After 1 and 2 hours of incubation with the inoculum, the urine specimens were plated on agar to determine their bacterial counts. Additionally, the growth of 10 *E. coli* strains were studied in broths with serial dilutions of juice. **Results.** No inhibitory effect on bacterial growth was observed in urine after drinking cranberry juice. After 1 and two hours of incubation with the *E. coli* inoculum, control urine grew an average 132.2 and 153 x 10<sup>3</sup> colony-forming units/mL, respectively. After 1 and two hours of incubation with the inoculum, post-intervention urine grew an average 141.4 and 170.6 x 10<sup>3</sup> CFU/mL, respectively ( $p > 0.05$ ). Against expectations, an increment was observed in urinary pH after drinking the juice (average pH in controls, 5.8 vs. 6.2 in post-intervention specimens;  $p = 0.043$ ). In vitro analysis did not find a negative trend of *E. coli* growth in broths with higher concentrations of juice. **Conclusions.** Cranberry juice was not associated with bacteriostatic properties and its ingestion was not followed by a drop in urinary pH, which suggests that these are not its potential beneficial effects for the management and the prevention of urinary tract infections.

**Key words.** *Vaccinium macrocarpon*. Bacteriuria. Urinary tract infection. Bacteriostatic.

**Antecedentes.** El jugo de arándano se utiliza en la prevención de infecciones urinarias, pero se desconoce si tiene efecto inhibitorio de la multiplicación bacteriana en orina o en caldo de cultivo. **Objetivo.** Determinar si el jugo de arándano tiene efectos bacteriostáticos. **Métodos.** Se estudió en orina de 20 universitarias, antes y tres horas después de la ingestión de jugo de arándano; en ambos especímenes se determinó el pH y se inoculó una cepa de *Escherichia coli*. A una y dos horas de incubación con el inóculo, los especímenes se sembraron en agar para determinar sus cuentas bacterianas. Se estudió además el crecimiento de 10 cepas de *E. coli* en caldos con seis concentraciones diferentes de jugo de arándano. **Resultados.** No se observó un efecto bacteriostático en orina luego de la ingestión del jugo de arándano. Luego de una y dos horas de incubación con la cepa de *E. coli*, la orina control brindó una cuenta media de 132.2 y 153 x 10<sup>3</sup> UFC/mL, respectivamente. La cuenta similar de la orina postingestión del jugo brindó una media de 141.4 y 170.6 x 10<sup>3</sup> UFC/mL, respectivamente ( $p > 0.05$ ). Contra lo esperado, se observó un incremento del pH urinario después de ingerir el jugo (media del pH en orina control: 5.8 vs. 6.2 en orina postingestión;  $p = 0.043$ ). En el análisis *in vitro* no se encontró tendencia negativa del crecimiento de *E. coli* en caldo de cultivo con mayores concentraciones de jugo. **Conclusiones.** No se observó efecto bacteriostático o de acidificación urinaria del jugo de arándano, lo cual sugiere que no son éstos sus posibles efectos benéficos para el manejo y la prevención de las infecciones de vías urinarias.

**Palabras clave.** *Vaccinium macrocarpon*. Bacteriuria. Infección urinaria. Bacteriostático.

### INTRODUCCIÓN

La mayoría de los casos de bacteriuria asintomática e infección de vías urinarias (IVU) son causadas

por *Escherichia coli*; su habilidad para colonizar la uretra le permite migrar hacia la vejiga, por mecanismos propios de las cepas dotadas de fimbrias.<sup>1-3</sup> Estos problemas infecciosos son comunes en las mu-

jeros, lo que suele atribuirse a que su uretra es más corta que la del varón, con la consecuente predisposición a la colonización de bacterias intestinales.

La percepción de que abusamos de los antibióticos ha llevado a utilizar remedios tradicionales para la prevención y manejo de las IVU. Existen al menos tres ensayos clínicos controlados que muestran la eficacia del jugo de arándano en la prevención de IVU en mujeres.<sup>4-6</sup> El primer informe data de 1914, cuando se concluyó que el efecto antibacteriano residía en la acidificación de la orina por la excreción de ácido hipúrico; esta postura se aceptó por más de 50 años.<sup>7</sup> Con los resultados de un estudio *in vitro*, Sobota informó en 1984 que el jugo de arándano parecía actuar por inhibición de la adherencia bacteriana al uroepitelio.<sup>8</sup> Ofek, *et al.* detectaron el compuesto responsable de dicha inhibición, describiéndolo como de alto peso molecular, resistente a tripsina y no dializable.<sup>2</sup> En 1998, Howell, *et al.* identificaron este compuesto como un tanino condensado (una proantocianidina); los taninos condensados son exclusivos de las variedades de arándano *Vaccinium*.<sup>9</sup> Estudios recientes *in vitro* informaron que los efectos antibacterianos del arándano son independientes del pH urinario.<sup>10,11</sup>

Actualmente el jugo de arándano es considerado por muchos como una alternativa terapéutica para el manejo y la prevención de las IVU. Aunque la resistencia a los antibióticos hace atractiva esta alternativa, existe aún controversia entre los clínicos. Si bien parece claro que los efectos benéficos del arándano son independientes de la acidificación urinaria, se ha dado menor atención a su posible efecto bacteriostático, por lo que efectuamos un estudio en la orina de mujeres sanas y en caldo de cultivo con diferentes concentraciones de jugo. Nuestro diseño toma ventajas de que la orina es un medio de cultivo natural.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio analítico para determinar si la ingestión de jugo de arándano confiere a la orina propiedades inhibitorias de la multiplicación bacteriana, así como para determinar el eventual efecto bacteriostático del jugo *in vitro*. El jugo, de la variedad *Vaccinium macrocarpon*, se utilizó en concentración al 27% (Kirkland®, WA Estados Unidos).

### Búsqueda del efecto bacteriostático en orina

Para determinar si el jugo de arándano confiere a la orina efecto bacteriostático, 20 mujeres universi-

tarias sanas de 19 a 24 años de edad, en ayuno, proporcionaron un espécimen de orina control, colectado de chorro medio en frasco estéril, después de aseo local. Posteriormente las voluntarias recibieron una sola toma de 250 mL de jugo de arándano y recolectaron un segundo espécimen de orina a las  $3 \pm 0.5$  horas de la ingestión del jugo (orina postintervención). Se interrogó si el sabor del jugo fue aceptable y no se permitió la ingestión de alimentos entre la toma de los especímenes urinarios. El pH urinario fue analizado inmediatamente después de la toma en ambos especímenes, con tiras indicadoras (rango de 5 a 8.5; Multistix-Bayer®, Estado de México).

Para la determinación del efecto antibacteriano, se inoculó una cepa pura de *E. coli* (ATCC 23512), en los dos especímenes de orina de cada participante, con el siguiente procedimiento:

1. Se preparó en solución salina un inóculo bacteriano de MacFarland 0.5 (luego de incubación de la cepa en agar sangre por 18 horas, ajustando la lectura en un espectrofotómetro a 625 nm de longitud de onda, para una absorbancia de 0.08 a 0.1).
2. Se diluyó el inóculo estandarizado en proporción 1:10 en solución salina para reducir la cuenta bacteriana.
3. Se agregaron 50  $\mu$ L de este inóculo diluido a 5 mL de la orina control y a 5 mL de la orina postintervención, en tubos estériles que se mezclaron con vórtex y se incubaron a 35 °C en atmósfera ambiente.
4. Se tomaron 10  $\mu$ L de los especímenes urinarios inoculados y se sembraron con espátula de plástico en la superficie de un medio de agar sangre, luego de una y dos horas de incubación.

De este modo, se procesaron cuatro siembras por cada voluntaria, dos para la orina control y dos para la muestra postintervención (a una y dos horas de incubación con el inóculo). De los subcultivos en agar se efectuó la cuenta de unidades formadoras de colonias (UFC)/10  $\mu$ L, luego de incubación a 35 °C por 18 a 24 horas. La cuenta por mL se determinó al multiplicar por un factor de dilución 1:100.

### Búsqueda del efecto bacteriostático *in vitro*

Para conocer el efecto bacteriostático del jugo de arándano *in vitro*, efectuamos seis diluciones de jugo en caldo de cultivo BHI. Las diversas dilu-

ciones se inocularon con 10 cepas de *E. coli* aisladas de mujeres con infección urinaria.

Las diluciones se hicieron de la siguiente manera:

1. En seis tubos estériles se prepararon seis diluciones de 1 mL de jugo en solución salina, en concentraciones que iban del jugo concentrado (primer tubo) a 1:16 (sexto tubo).
2. Por otro lado, en seis tubos estériles con 4.5 mL de caldo BHI, se adicionaron 0.5 mL con las seis diferentes diluciones del jugo descritas en el primer punto.
3. A cada una de las mezclas de jugo en caldo se agregó el inóculo de 50  $\mu$ L, preparado con las diez diferentes cepas de *E. coli* con el procedimiento estandarizado ya descrito. Luego de agitación con vórtex se incubaron las mezclas a 35 °C en atmósfera ambiente.
4. Luego de una y dos horas de incubación, se tomaron 10  $\mu$ L de los especímenes inoculados y se sembraron con espátula de plástico en la superficie de un medio de agar sangre.

Luego de incubar los subcultivos por 18 a 24 horas a 35 °C, la cuenta por mL se determinó al multiplicar por un factor de dilución 1:100 las colonias observadas en agar. De este modo, se efectuaron 120 cuentas, correspondientes a seis diluciones de 10 cepas, a una y dos horas de incubación.

### Análisis de datos

En el análisis para determinar si el jugo de arándano confiere a la orina efecto bacteriostático se obtuvo el promedio y desviación estándar del pH urinario control y postintervención, así como de las UFC/mL de los especímenes de orina inoculados. Para confrontar las medias se utilizó la prueba de t de Student para muestras en pares. Los valores de probabilidad se determinaron en análisis para dos colas. Calculamos que el análisis de 16 pares de

muestras detectarían una caída de 50,000 UFC en la muestra postintervención, con errores alfa de 0.05 y beta de 0.2.12

En el análisis para determinar si existe efecto bacteriostático del jugo de arándano *in vitro* se obtuvieron las medias del desarrollo de las 10 cepas de *E. coli* en caldo con las seis diluciones del jugo, a una y dos horas de incubación. Para confrontar las medias se utilizó el análisis de varianza.

### RESULTADOS

El sabor del jugo de arándano fue agradable para 17 de las voluntarias (85%); las tres restantes refirieron un desagradable sabor amargo. Fue posible contar con los datos de todas las voluntarias reclutadas; los resultados globales del estudio se muestran en el cuadro 1.

No se observó un efecto bacteriostático en la orina de las voluntarias después de la intervención. De hecho, las cuentas bacterianas fueron discretamente superiores después de la toma del jugo. Luego de una hora de incubación, la inoculación de la orina control brindó una cuenta media de  $132.2 \times 10^3$  UFC/mL. La cuenta luego de la intervención brindó una media de  $141.4 \times 10^3$  UFC/mL. Luego de dos horas de incubación, la inoculación de la orina control brindó una cuenta media de  $153 \times 10^3$  UFC/mL. La cuenta similar luego de la intervención brindó una media de  $170.6 \times 10^3$  UFC/mL. Para descartar sesgos por valores extremos, efectuamos la transformación logarítmica de las cuentas de UFC antes de la confrontación de las medias. Como se observa en el cuadro 1, el análisis no mostró diferencias significativas entre las muestras. El análisis por rangos tampoco mostró diferencia significativa; de los 40 pares analizados, las muestras de orina postintervención mostraron cuentas de UFC superiores a sus controles en 20 ocasiones (50%).

No se encontró que el arándano acidificara la orina de las voluntarias. De hecho, la media del pH

Cuadro 1. Estudio en orina de 20 voluntarias sanas. Crecimiento bacteriano antes (control) y después de ingerir jugo de arándano (intervención).

	Media (DS) Control	Media (DS) Postintervención	t de los pares**	p
Incubación, 1 h*	132.2 (49.2)	141.5 (70.9)	0.04**	0.656
Incubación, 2 h*	153 (96.2)	170.6 (88)	1.83**	0.084
pH	5.8 (0.8)	6.2 (0.7)	2.17	0.043

\* Unidades formadoras de colonias/mL, en miles.

\*\* Análisis posterior a la transformación logarítmica.

**Cuadro 2.** Crecimiento de 10 cepas de *Escherichia coli* en caldo mezclado con seis diluciones seriadas de jugo de arándano.

Dilución	Media (DS)* Incubación, 1 h	F	P	Media (DS)* Incubación, 2 h	F	P
1	34.7 (24.3)	0.409	0.841	58.5 (34.4)	2.19	0.069
2	44.5 (29.7)			88.3 (47.2)		
3	36.7 (26.5)			103.5 (61.7)		
4	41.4 (24.2)			48.3 (34.2)		
5	30 (19.9)			86.2 (49.6)		
6	39.6 (27.1)			101 (56.4)		

\* Miles de unidades formadoras de colonias/mL de caldo.

urinario postintervención fue significativamente superior a la del control, como se muestra en el cuadro 1. Respecto del eventual efecto bacteriostático del jugo de arándano *in vitro*, el análisis no mostró tendencia negativa del crecimiento bacteriano en caldo con mayores concentraciones del jugo, como se observa en el cuadro 2.

## DISCUSIÓN

Los antibióticos son el tratamiento más común para las IVU; sin embargo, se asocian con altos costos, efectos adversos e inducción de resistencias bacterianas. Estas resistencias han conducido a modificar los criterios de tratamiento y han generado investigaciones para crear nuevos antibióticos, sólo para encontrar nuevas resistencias bacterianas.<sup>13</sup> Por ello, el jugo de arándano se ha establecido como una alternativa atractiva para la prevención de las IVU, dado su bajo costo y ausencia de presión selectiva para el desarrollo de resistencias a los antibióticos. Si no contáramos con la información de otros estudios experimentales, nuestros resultados no sugerirían beneficios del arándano para la prevención y el manejo de las IVU.<sup>14</sup>

Son conocidos los mecanismos de protección contra la invasión y multiplicación bacterianas en las vías urinarias; éstos incluyen la corriente descendente, la acidez y la dilución de la orina, así como las propiedades antiadherentes del epitelio urinario. En nuestro estudio no observamos que el arándano contribuya a la acidificación de la orina, lo cual se opone a la creencia tradicional, pero es congruente con los resultados de otras investigaciones.<sup>8-10</sup> De hecho, nuestros resultados mostraron un cambio paradójico hacia la alcalinidad urinaria después de la intervención, para lo que no tenemos explicación. Nuestros hallazgos sugieren que los efectos benéficos del arándano se encontrarían en acciones diferentes a la inhibición de la multiplicación

bacteriana. Parece razonable suponer que el efecto benéfico reside en la ya mencionada inhibición de la adherencia bacteriana, que se ha atribuido a los taninos.

Es difícil estandarizar los estudios que utilizan el jugo de arándano, pues éste existe en diversas diluciones comerciales, que se han administrado con volúmenes diferentes, desde 50 hasta 300 mL. Nosotros utilizamos una toma de 250 mL y una concentración al 27%, ya que es la toma más comúnmente consumida por el público y se le ha utilizado en otros estudios.<sup>6,8</sup> Las concentraciones mayores se utilizaron antes de 1950, pero resultan de sabor amargo desagradable para la mayoría de las personas.<sup>7</sup>

Nuestro diseño consideró la orina como un medio de cultivo natural. De hecho, pudimos observar el rápido crecimiento durante la primera hora de incubación, como se ha descrito para las bacterias en caldos de cultivo. Con este modelo, no encontramos que la ingestión del jugo de arándano dote a la orina de efectos bacteriostáticos. Conviene aclarar que nosotros utilizamos una cepa control de *E. coli* para efectos de reproducibilidad, pero los resultados no necesariamente se aplican a otras cepas o especies bacterianas.

En conclusión, este estudio no demostró que la ingestión del jugo de arándano inhiba la multiplicación bacteriana *in vitro* ni que acidifique la orina o la dote de efectos bacteriostáticos. Lo anterior sugiere que no son éstos sus posibles efectos benéficos para la prevención de las IVU y fortalece la hipótesis de que la acción benéfica del jugo de arándano se encuentra en la inhibición de la adherencia bacteriana.

## REFERENCIAS

1. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl. 2): 45-7.
2. Ofek I, Goldhar J, Zafiri D. Anti-*Escherichia coli* adhesion activity of cranberry and blueberry juices (letter). *N Engl J Med* 1991; 324: 1599.

3. Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P- fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol* 1998; 159: 559-62.
4. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271: 751-4.
5. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomized trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571-3.
6. Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology* 1995; 6: 162-8.
7. Lowe FC, Fagelman E. Cranberry juice and urinary tract infections: What is the evidence? *Urology* 2001; 57: 407-13.
8. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131: 1013-16.
9. Howell AB, Vorsa N, Marderosian AD, 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; 339: 1085-6.
10. Lee YL, Owens J, Thrupp L, Cesario TC. Does cranberry juice have antibacterial activity? *JAMA* 2000; 283: 1691.
11. Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002; 287: 1853-4.
12. Pocock SJ. Clinical trials. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1983.
13. Sifuentes-Osornio J, Donís-Hernandez J. Considerations regarding the need for bacterial resistance networks. In: Salvatierra-Gonzalez R, Benguigui Y (Eds.). Antimicrobial resistance in the Americas: Magnitude and containment of the problem. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2000, p. 8-10.
14. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and tract infection. *CID* 2004; 38(15): 1413-19.

*Reimpresos:*

**Dra. Rebeca Monroy-Torres**

Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato  
 20 de Enero 929,  
 37320, León, Gto.  
 Correo electrónico: rmonroy79@yahoo.com.mx

*Recibido el 5 de agosto de 2004.  
 Aceptado el 10 de febrero de 2005.*