Nuria Gassó Sánchez

María Molina Bañón

Cristina Pérez Torró

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS PREVENTIVAS EN LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN NIÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por el Dr. Joaquín Escribano Subías

Grado de Medicina

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus 2021

ÍNDICE

RESUMEN **2**

ABREVIATURAS *4*

1. INTRODUCCIÓN **5**

1.1 DEFINICIÓN 5
1.2 ETIOLOGÍA 6
1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS 6
1.4 DIAGNÓSTICO 7
1.4.1 Diagnóstico clínico *7*
1.4.2 Diagnóstico biológico *8*
1.5 TRATAMIENTO 11
1.6 PREVENCIÓN 12
1.7 POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR ESTA REVISIÓN SISTEMÁTICA 14
1.8 OBJETIVOS 15

2. MATERIAL Y MÉTODOS **16**

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 16
2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 16
2.3 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS (SELECCIÓN DE FUENTES BIBLIOGRÁFICAS) 16
2.4 METODOLOGÍA PARA LA SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA (ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA) 18
2.5 EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 20
2.6 GRADO DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES 21
2.7 ESTUDIO ESTADÍSTICO 21

3. RESULTADOS **23**

3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS (ESTRATEGIA DE SELECCIÓN) 23
Selección de los artículos referidos a arándanos: *23*
Selección de los artículos referidos a probióticos: *23*
Selección de los artículos referidos a D-manosa: *23*
3.2 SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN DE ARÁNDANOS INCLUIDOS 24
3.3 SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN DE PROBIÓTICOS INCLUIDOS 33
3.4 SÍNTESIS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ARÁNDANOS INCLUIDAS 35
3.5 SÍNTESIS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS DE PROBIÓTICOS INCLUIDAS 36
3.6 EFECTOS DE LOS ARÁNDANOS EN LA PREVENCIÓN DE ITU EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO 38
3.6.1 Respecto a placebo / ningún tratamiento *38*
3.6.2 Respecto a terapia antibiótica *39*
3.7 EFECTOS DE LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ITU EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO 40
3.7.1 Respecto a placebo / ningún tratamiento *40*
3.7.2 Respecto a terapia antibiótica *40*

4. DISCUSIÓN **42**

5. CONCLUSIÓN **45**

6. BIBLIOGRAFIA **46**

ANEXOS **51**

RESUMEN

Introducción: La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia (8-10% de las niñas y 2-3% de los niños). Su gravedad radica en la afectación renal que puede producirse a causa de las recurrencias, pudiendo generarse cicatrización o esclerosis renal irreversible. De ello deriva la importancia de contar con medidas preventivas efectivas y seguras, adquiriendo un creciente protagonismo estrategias terapéuticas no farmacológicas, tales como los productos de arándano, los probióticos o la D-manosa.

Objetivo: Evaluar la eficacia de los productos de arándano, los probióticos y la D-manosa en el tratamiento preventivo de la ITU en el paciente pediátrico.

Métodos de búsqueda: Se realiza una búsqueda primaria sobre las medidas no farmacológicas mencionadas anteriormente en las bases de datos de Pubmed y Cochrane Library, identificándose los estudios mediante búsquedas en MEDLINE y CENTRAL. Asimismo se efectúa una búsqueda secundaria de las mismas en TripDataBase, Dynamed y UpToDate.

Criterios de inclusión: Se consideran para su inclusión todos los ensayos controlados aleatorios (ECA), cuasialeatorios y cruzados, revisiones sistemáticas y/o metaanálisis publicados hasta octubre del 2020 que analizan el uso de productos de arándano, probióticos o D-manosa como profilaxis de ITU en población pediátrica con riesgo de recurrencias. Se incluyen pacientes pediátricos de todas las edades hasta los 18 años de edad. Se incluyen estudios que comparan la administración por vía oral de dichas medidas preventivas no farmacológicas con terapia antibiótica o placebo / ningún tratamiento.

Métodos de selección: En aras de aplicar los criterios de inclusión, se realiza la selección de artículos mediante la lectura crítica del título, resumen y texto completo de los artículos disponibles.

Recogida y análisis de datos: Se lleva a cabo una revisión sistemática de los estudios seleccionados finalmente, evaluando de manera exhaustiva la calidad metodológica y el diseño de cada uno de ellos. Se realiza posteriormente un metaanálisis que integra los resultados de los estudios independientes entre sí pero considerados combinables. Las estimaciones resumidas del efecto se obtienen mediante un modelo de efectos fijos y los resultados se expresan mediante la medida de asociación Riesgo Relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95% para los resultados dicotómicos.

Resultados: Con respecto al efecto obtenido para la variable arándanos en comparación con la toma de placebo/ningún tratamiento, se agrupan un total de 6 ECAs (n= 533) en el metaanálisis, obteniéndose un RR de 0,47 y un IC 95% 0,32 – 0,70 que evidencia el efecto protector de los mismos y la reducción significativa de la aparición de ITU en la población de referencia. En lo que respecta a la variable arándanos en comparación con terapia antibiótica se combinan un menor número de estudios, 2 ECAs (n=223), en el metaanálisis. Éste muestra la ausencia de diferencia significativa en la incidencia de ITU entre pacientes que consumen productos de arándano y aquellos que siguen una profilaxis antibiótica, con un RR de 0,79 e IC 95% 0,01 – 82,61.

Por otro lado, en lo referente al efecto obtenido para la variable probióticos en comparación con la toma de placebo/ningún tratamiento, se agrupan un total de 3 ECAs (n= 319) en el

metaanálisis, presentando un RR de 0,56 y un IC 95% 0,22 – 1,47 que muestra el efecto protector de los probióticos, pero no una reducción significativa de la enfermedad.

Acerca de la variable probióticos en comparación con terapia antibiótica, se combinan 2 ECAs (n=248), obteniéndose un efecto semejante al de los productos de arándano, una carencia de diferencia significativa en la incidencia de ITU entre ambos grupos, con un RR de 0,82 e IC 95% 0,07 – 10,05.

Conclusiones: La administración de productos de arándano como estrategia preventiva de la ITU en el paciente pediátrico, a diferencia de los probióticos, parece reducir de manera significativa las recurrencias de esta enfermedad. Sin embargo, la calidad de los ensayos incluidos podría comprometer la validez de los resultados, la estimación global del efecto y la capacidad de extraer conclusiones definitivas. Se debe hacer hincapié en la necesidad de investigar el efecto de las terapias preventivas no farmacológicas (arándano, probiótico, D-manosa) como alternativa a la clásica profilaxis antibiótica en niños, puesto que parece ser el subgrupo de la población que mayor beneficio podría obtener.

Palabras clave: *prevención, arándanos, probióticos, infección del tracto urinario.*

ABREVIATURAS

ITU Infección del Tracto Urinario

BA Bacteriuria Asintomática

PNA Pielonefritis Aguda

RVU Reflujo Vesicoureteral

UFC Unidades Formadoras de Colonias

PSP Punción Suprapúbica

PAC Proantocianidinas

ECA Ensayo Clínico Aleatorizado

IU Infección Urinaria

RR Riesgo Relativo

IC Intervalo de Confianza

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

El tracto urinario es un sistema cerrado que favorece el drenaje de la orina desde los riñones, pasando por los uréteres hasta la vejiga y, finalmente, hacia el exterior por medio de la uretra. En condiciones normales este sistema es estéril, a excepción del segmento más distal de la uretra.

Conceptualmente, la infección del tracto urinario (ITU) se define como la invasión microbiana del mismo, asociada a sintomatología clínica compatible. Así, podemos diferenciar esta entidad de la bacteriuria asintomática (BA), que no presenta síntomas ni signos de reacción inflamatoria de las vías urinarias y no requiere tratamiento (1). Las ITU se pueden clasificar de diferentes formas (2):

I. Según su división anatómica:
   - ITU bajas: cistitis, uretritis no gonocócicas y prostatitis agudas.
   - ITU altas: pielonefritis, pionefritis (absceso renal).

II. Según si existen o no complicaciones:
   - Complicadas: aquellas que se presentan en niños, embarazadas, varones, portadores de sonda urinaria, ITU recurrentes y pacientes con alteraciones obstructivas, funcionales o estructurales del tracto urinario.
   - No complicadas: las que no se presentan en los casos anteriores.

La afectación renal aguda se produce hasta en un 50-80% de los casos de ITU febril, razón por la que en la práctica clínica suele utilizarse el término de ITU febril para hacer referencia a pielonefritis aguda (PNA). Sin embargo, aunque esto suceda en la mayoría de los casos, no indica que PNA se acompañe necesariamente de fiebre. La importancia de la detección de PNA radica en que el 20% de los niños desarrollarán cicatriz parenquimatosa renal, con el subsiguiente riesgo de progresión a daño renal permanente que esto conlleva (1).

Por ello, se recomienda realizar una ecografía renal y de vías urinarias a todos los niños que hayan presentado un primer episodio de ITU, ya que hasta en un 12% de los casos se pueden encontrar asociadas alteraciones morfológicas del tracto urinario (3). Tanto es así que la prevalencia estimada de reflujo vesicoureteral (RVU) diagnosticado tras una ITU es aproximadamente de entre un 18% y un 38%.

Por otro lado, hasta en un 30% de las ocasiones se producen recurrencias, las cuales se definen como la reinfección por gérmenes distintos al de la primera ITU. Se considera que una ITU es recurrente cuando se producen dos o más episodios de pielonefritis aguda, un episodio de PNA y uno o más de cistitis, o tres o más episodios de cistitis en un año (1). Son considerados factores de riesgo de recurrencia las uropatías obstructivas, disfunción vesico-intestinal, actividad sexual en adolescentes y ser portador de catéter urinario (4).

1.2 Etiología

El mecanismo más frecuente de producción de ITU es la vía ascendente, por la que microorganismos intestinales colonizan la zona perineal o la uretra, pudiendo llegar a afectar el tejido renal. Sin embargo, en algunos casos concretos como en el periodo neonatal o en lactantes pequeños debe considerarse la colonización por vía hematógena.

Una vez se produce la entrada del microorganismo al tracto urinario, la colonización depende tanto de mecanismos de defensa del huésped como de la virulencia del patógeno implicado. El principal mecanismo de defensa del huésped consiste en la eliminación de las bacterias adheridas al epitelio mediante la micción frecuente, por lo que todas aquellas situaciones que supongan un obstáculo para la micción (alteraciones anatómicas del tracto genitourinario, RVU, estreñimiento, disfunción vesical, residuo miccional, fimosis…) favorecerán el desarrollo de ITU. Actualmente también se acepta que ciertos polimorfismos predisponen a sufrir ITU de forma recurrente. Por otro lado, los mecanismos de virulencia son específicos de cada microorganismo (5).

El microorganismo más frecuentemente implicado en las ITU es ***Escherichia coli***, con una prevalencia entre el 60-80%. Sin embargo, revisiones actuales le adjudican un 54-67% de los casos debido a la exposición previa a antibióticos o las anomalías urinarias, condiciones que incrementan la infección causada por otros microorganismos como *Proteus mirabilis* (6-10%) y *Klebsiella pneumoniae* (3-5%). En menos del 2% de los casos las ITU son causados por otras enterobacterias como *Klebsiella oxytoca, Enterobacter cloacae, Citrobacter* spp., *Serratia marcescens* y *Morganella morganii.* Entre los microorganismos grampositivos implicados destacan *Enterococcus* spp. en lactantes menores de 3 meses y en niños con enfermedad nefrourológica y *Staphylococcus saprophyticus* en chicas adolescentes con ITU no complicada (4).

En concreto, algunas cepas de *E.coli* poseen factores de adherencia o biofilms que facilitan su unión a la mucosa vesical y el consiguiente desarrollo de ITU (6), pero puede ocurrir que los microorganismos pierdan factores de virulencia y se desencadene una respuesta inflamatoria menor sin sintomatología acompañante. Esta última condición es lo que ocurriría en los casos de bacteriuria asintomática (5).

1.3 Manifestaciones clínicas

Los síntomas de ITU difieren según la localización de la infección (ITU alta o baja) y según la edad del paciente, siendo más inespecíficos cuanto menor es la edad.

- Lactantes <3 meses: Una población con características especiales es la neonatal, ya que suele presentar síntomas muy inespecíficos que oscilan desde un cuadro séptico, inestabilidad térmica, irritabilidad, rechazo del alimento, distensión abdominal, vómitos, ictericia o estancamiento ponderal (6). Por ello, la solicitud de un urocultivo debe realizarse una vez descartadas otras entidades más frecuentes (4). Además, debe tenerse en cuenta que aunque la fiebre suele considerarse un marcador de daño renal,

lactantes menores de 90 días pueden presentar afectación parenquimatosa en ausencia de fiebre (5).

- Población pediátrica en fase preverbal: el signo guía suele ser la fiebre sin foco, aunque en la práctica clínica sólo se debe a infección urinaria en el 5-7% de las ocasiones (7). Una excepción son los varones menores de 3 meses, en los que el porcentaje se eleva al 18-20% y las niñas mayores de 12 meses, con un 15% (1).

- Población pediátrica en fase verbal: los síntomas urinarios clásicos cobran mayor importancia, observándose con mayor frecuencia incontinencia, disuria, polaquiuria, tenesmo, urgencia miccional o dolor suprapúbico. Sin embargo, deben incluirse en el diagnóstico diferencial de otras entidades como cristaluria, oxiuriasis, trastornos miccionales funcionales o vulvovaginitis (7).

Grupos de edad		Más frecuente	Menos frecuente	
Lactantes <3 meses		Fiebre Vómitos Letargia Irritabilidad	Pérdida de apetito Fallo de medro	Dolor abdominal Ictericia Hematuria Orina maloliente
Resto de niños	Preverbal	Fiebre	Dolor abdominal o en el flanco Vómitos Pérdida de apetito	Letargia Irritabilidad Hematuria Orina maloliente Fallo de medro
	Verbal	Frecuencia Disuria	Micción disfuncional Cambios en la continencia Dolor abdominal o en el flanco	Fiebre Malestar Vómitos Hematuria Orina maloliente Orina turbia

Tabla 1. Signos y síntomas presentes en lactantes y niños con ITU(1)

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en el análisis de orina. El diagnóstico de confirmación precisa de un urocultivo (8).

1.4.1 Diagnóstico clínico

La sospecha clínica de ITU en población pediátrica a partir de las manifestaciones clínicas requiere confirmación analítica, por la presencia de signos y síntomas con baja capacidad discriminativa(7). Los síntomas clínicos que orientan hacia la presencia de una ITU en los diferentes grupos de edad quedan descritos en la *Tabla 1*.

En aquellos niños con sospecha de infección urinaria debe recogerse información sobre la existencia de algunos factores de riesgo de ITU y/o patología subyacente como (9):

- Flujo urinario escaso y/o distensión vesical.
- Disfunción del tracto urinario inferior y/o estreñimiento.
- Historia sugerente de ITU previa o ITU previa confirmada.
- Episodios recurrentes de fiebre de causa desconocida.
- Diagnóstico prenatal de malformaciones nefrourológica.
- Historia familiar de RVU o de enfermedad renal crónica.
- Retraso pondoestatural.
- Evidencia de lesión espinal.
- Presión arterial elevada.
- Masa abdominal.

Además, en la exploración física es posible encontrar diversos hallazgos que pueden estar presentes en niños con ITU respaldando la sospecha, sucede así con la presión arterial elevada, talla y pesos bajos o estado general. Es posible demostrar la presencia de masa vesical o renal con la palpación abdominal, observar lesiones espinales o alteraciones en los genitales externos como fimosis, balanitis o vulvovaginitis. La maniobra de puño percusión positiva es un signo sospechoso de PNA (1).

1.4.2 Diagnóstico biológico

Tras la sospecha clínica de ITU, el primer paso a realizar es la recogida de una muestra de orina con garantías de asepsia. Resulta de gran importancia el **método de recogida** de orina para realizar posteriormente un buen cultivo. Es por ello, que este variará en función de si se trata de un niño incontinente o de un niño continente:

- En niños y niñas **incontinentes** se obtiene una muestra mediante bolsas adhesivas perineales para llevar a cabo un despistaje de ITU. Los resultados positivos obtenidos mediante este método deben ser confirmados con punción suprapúbica o cateterismo vesical, ambos métodos invasivos, por el alto riesgo que existe de contaminación por flora ureteral. Por el contrario, en el caso de que los resultados sean negativos, no requiere confirmación (valor predictivo negativo: 96-100%)(1). Como excepción, aquellos niños y niñas que presenten un cuadro séptico y vayan a ser tratados inmediatamente con antibióticos se realizará de entrada la punción suprapúbica o el cateterismo vesical(10).

- En los niños y niñas **continentes** se recogerá la muestra de la porción media de una micción voluntaria espontánea, tras retraer el prepucio en los varones y mantener separados los labios vulvares en las mujeres. Este método de recogida muestra aceptables indicadores de validez diagnóstica comparándolo con la punción suprapúbica (1).

A continuación, en la práctica clínica se lleva a cabo el despistaje de ITU, teniendo en cuenta que el **diagnóstico definitivo de ITU** únicamente se puede establecer mediante la realización de un **cultivo de orina** recogido, procesado e interpretado de forma correcta (6,11).

- **Despistaje ITU**

El diagnóstico rápido de la ITU en la infancia resulta fundamental, ya que permite realizar un tratamiento precoz con el que mejora el pronóstico del paciente(12). Dichas pruebas se basan fundamentalmente en el examen de la orina con tiras reactivas o su observación a microscopio. En espera de los resultados del urocultivo, la orina recolectada puede analizarse mediante uno de los dos métodos de diagnóstico rápido.

El método más empleado son las tiras reactivas, reacciones bioquímicas con cambio de color en función de la presencia o no de nitritos, leucocitos (esterasa leucocitaria), sangre y proteínas. Un resultado negativo de nitritos no descarta una ITU por ser poco sensible(13). Sin embargo, un resultado positivo es útil por ser muy específica. Pese a ello, un resultado positivo en este parámetro debe interpretarse con precaución ya que son frecuentes los falsos positivos por la posible presencia de leucocitos en la orina por otras patologías (enfermedad de Kawasaki, hipercalciuria…) distintas a la infección urinaria (11). Otro método menos utilizado es el examen microscópico de la orina.

Cuando en cualquiera de los dos métodos diagnósticos se detectan bacterias y/o leucocitos, se enviará una muestra de orina al laboratorio para realizar un urocultivo, identificar la bacteria y estudiar su sensibilidad a los antibióticos, confirmando de esta manera el diagnóstico de ITU.

- **Diagnóstico definitivo**

Se recomienda confirmar la ITU mediante urocultivo siempre que haya disponibilidad, ya que se trata del método estándar para diagnosticar la infección de orina, siendo especialmente necesario en los siguientes casos (7,9,14):

  - Menores de 2 años o pacientes que no controlan la micción.
  - Niños con un resultado positivo de esterasa leucocitaria o nitrito.
  - Niños con ITUs recurrentes.
  - Infección que no responde al tratamiento dentro de las 24-48 horas, si no se ha enviado ninguna muestra todavía.
  - Cuando se sospeche de ITU de vías altas o pielonefritis aguda.
  - En cualquier paciente con riesgo de enfermedad grave.
  - En cualquier paciente, cuando los parámetros de la tira reactiva sean dudosos o discordantes con la clínica.

La ITU se confirma o se excluye según el número de unidades formadoras de colonias que crecen en el cultivo. Según el método de recolección de orina y del estado clínico del paciente se consideran niveles distintos de unidades formadoras de colonias (UFC). Por tanto, se considera bacteriuria significativa el aislamiento de cualquier recuento en orina obtenida mediante punción suprapúbica (PSP) o ≥ 10.000 UFC/ml en la procedente de cateterismo vesical y si fue recogida mediante micción espontánea, en los varones continentes >10.000 y en las niñas recuentos superiores a 100.000 UFC/ml (4,6,10,14).

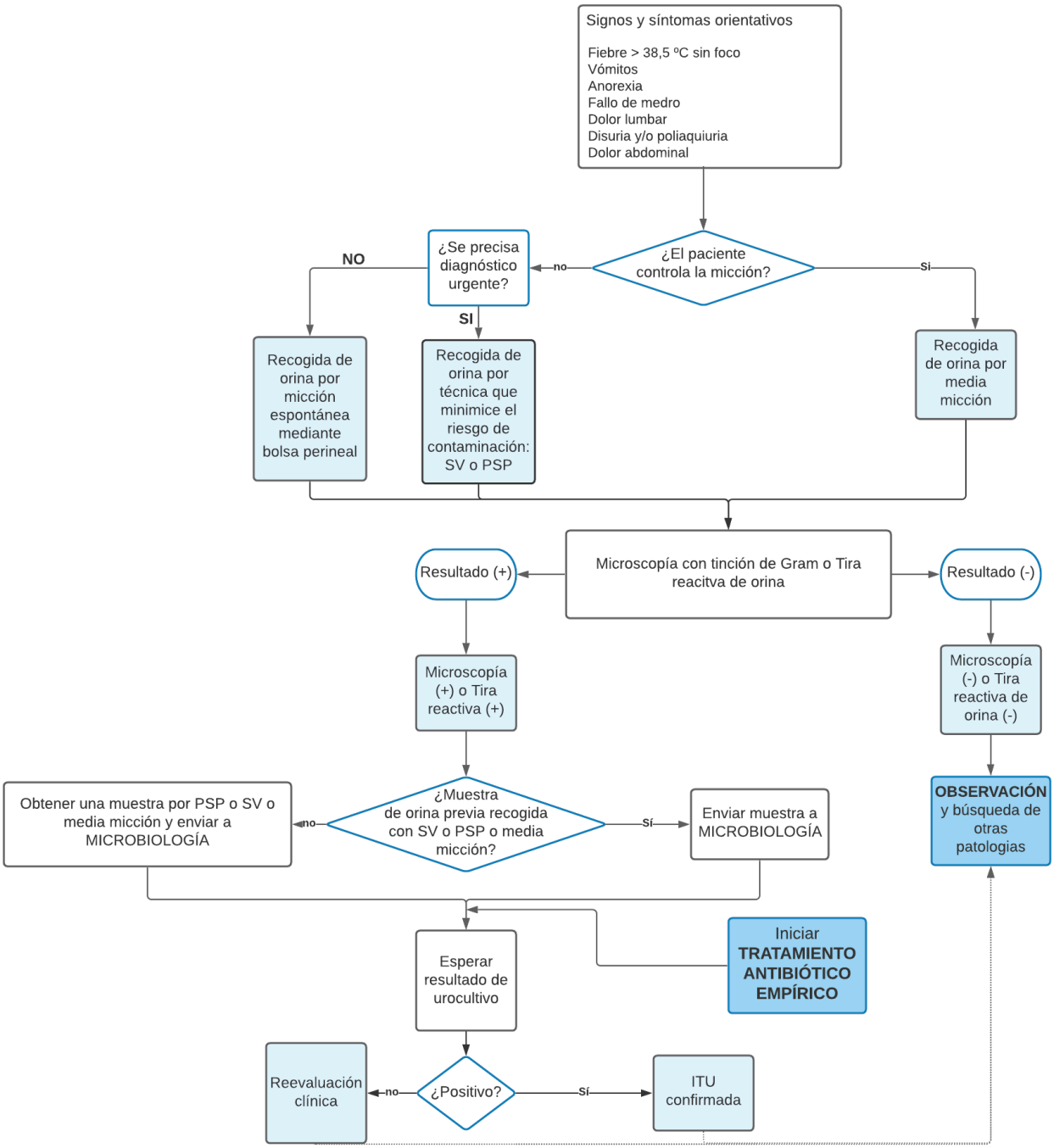
La interpretación de los resultados quedará condicionada al grado de sospecha diagnóstica, al tiempo transcurrido entre la micción previa y el momento de la cateterización, a la densidad de

la orina emitida y procesamiento de la muestra. Las muestras recogidas en "bolsa estéril" son inadecuadas para el cultivo y no se podrá establecer diagnóstico de ITU.

En todos los casos de bacteriuria significativa hay que hacer un estudio de sensibilidad frente a los antibióticos potencialmente útiles para tratar la ITU(6).

Los resultados del cultivo de orina se consideran contaminados si hay crecimiento de más de un organismo, crecimiento de un organismo cutáneo típico o recuentos bajos de UFC. En estos casos, si existe una alta sospecha de ITU, se debe repetir el urocultivo (15).

Algoritmo 1. Diagnóstico de confirmación de ITU



Fuente: Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica

1.5 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es el control clínico y bacteriológico de la infección, asi como evitar la instauración de daño renal permanente. Inicialmente el tratamiento es empírico y deberá apoyarse en los patrones de sensibilidad y resistencia local evitando aquellos antibióticos que presenten resistencias ≥ 10-15% (8,16). Las diferentes posibilidades de tratamiento quedan descritas en la tabla expuesta a continuación.

<table>
<tr><th colspan="3">Resumen tratamiento de la ITU</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Ingreso hospitalario (vía intravenosa)</td><td colspan="2">Menores de 3 meses de vida
· Ampicilina i.v. 100 mg, c/6h + gentamicina i.v. 5 mg/kg/día, c/24h.

Mayores de 3 meses
· Cefotaxima i.v. 150 mg/kg/día en 3 dosis (c/6-8h). Si < 7 días 50 mg/kg/día en 2 dosis (c/12h). Máximo 12 gramos al día.
· Ceftriaxona i.v. 75 mg/kg/día en dos dosis (c/12h). Máximo 1 g al día y en infecciones graves, 2-4 g al día.
· Gentamicina i.v. 5 mg/kg/día, c/24h.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Duración: 10-14 días.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Tratamiento ambulatorio (vía oral)</td><td>Primera elección en pielonefritis.
• Cefixima 16 mg/kg/día en 2 dosis el primer día y luego 8 mg/kg/día en una dosis. Máximo 400 mg día.
Según elección pielonefritis
• Ceftibuteno 9 mg/kg/día.
• Cefuroxima axetilo 30 mg/kg/día en 2 dosis (c/12h).
• Amoxicilina- clavulánico 40 mg/kg/día en 3 dosis (c/8h).</td><td>Primera elección cistitis
· Cefuroxima axetilo 15 mg/kg/día en 2 dosis (c/12h) durante 3-5 días.

Segunda elección cistitis
· Amoxicilina- clavulánico 30-40 mg/kg/día en 3 dosis (c/8h) durante 3-5 días.
· Fosfomicina cálcica 80-100 mg/kg/día en 3 dosis (c/6-8h) durante 3-5 días.

Otros tratamientos posibles en mayores de 6 años con ITU vías bajas
· Fosfomicina trometalol 2-3 g/día, una dosis.
· Cotrimoxazol 8 mg de trimetroprima/kg/día en 2 dosis. Máximo 320 mg de trimetroprima/día</td></tr>
<tr><td colspan="2">Duración: 10-14 días ITU febril, 7-10 días si recidiva o < 2 años y 3-5 días ITU afebril o infección del tracto urinario inferior.</td></tr>
</table>

Se suspenderá el tratamiento empírico inmediatamente siempre que en el cultivo de orina no haya crecimiento bacteriano pasadas las 48 horas. En niños con ITU recurrente, es necesario prestar especial atención a los urocultivos y a los patrones de susceptibilidad en muestras de orina previas, así como usar antibióticos empíricos adaptados a estos resultados (16).

La vía de administración de elección es la vía oral. La vía intravenosa queda reservada para aquellos pacientes que cumplen criterios de ingreso hospitalario. La duración del tratamiento recomendada en ITU febril es de 10 a 14 días. Si se trata de infección urinaria afebril o del tracto urinario inferior, son eficaces pautas cortas de 3 a 5 días de duración, salvo en casos de recidiva o en menores de 2 años donde la pauta recomendada será de 7 a 10 días (1,8,10).

Para el tratamiento sintomático se han utilizado corticoides y antiinflamatorios no esteroides, ambos sin evidencia clara que permita recomendar su indicación rutinaria.

1.6 Prevención

La infección del tracto urinario es una de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia, ya que el 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los siete años de edad, siendo más frecuente en varones en los primeros tres meses de vida y produciéndose un incremento progresivo con predominio de niñas a partir del año de vida (1). Alrededor de un 19-30% de los pacientes experimentan una recurrencia en un período de 12 meses desde el primer episodio de ITU (17,18). Además, en la infancia las ITU causan una morbilidad importante y se cree que la recurrencia de las mismas genera cicatrización patológica o esclerosis renal, lo que aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica e hipertensión (17,19), manteniendo una relación directa con la extensión y gravedad de las cicatrices y con la presencia de displasia o hipoplasia renal, con mayor riesgo en caso de afectación grave (tipo 3-4 de Goldraich) y/o bilateral (1).

Por ello, es de vital importancia una **prevención adecuada, precoz y precisa**, especialmente en aquellos niños con mayor susceptibilidad a sufrir recurrencias, como aquellos que presentan anomalías estructurales, especialmente reflujo vesicoureteral (RVU).

En la actualidad, existen las siguientes medidas en la prevención de recurrencias:

- **Medidas generales**

  Las medidas generales orientadas a reducir las recurrencias de ITU deben ser individualizadas e incluyen un adecuado aporte de líquidos para conseguir un vaciado vesical frecuente, la corrección de los factores favorecedores locales (mala higiene genitoperineal, vulvovaginitis, balanitis, sinequias, fimosis, etc.), evitar irritantes locales (ropas ajustadas, baños de espuma, cremas, etc.), la uroterapia estándar para conseguir un hábito miccional normal con micciones completas pautadas cada 3-4 horas, la corrección del estreñimiento en caso de estar presente y limitar el uso de antibióticos de amplio espectro para otros procesos intercurrentes. En la disfunción del tracto urinario inferior se pueden precisar otros tratamientos como anticolinérgicos y/o técnicas de biofeedback (1).

- **Profilaxis antibiótica**

  De manera clásica, se han usado de forma generalizada dosis nocturnas y bajas de antibióticos (un tercio o un cuarto de la dosis habitual terapéutica) para evitar las recurrencias de ITU y disminuir el riesgo de daño renal, especialmente en (20):

  - Pielonefritis aguda, hasta finalizar los estudios de imagen.
  - Lactantes con ITU febril y lesión renal aguda, durante el primer año.
  - Pacientes con RVU, mientras persista.

- Bacteriuria asintomática recurrente (≥ 3 episodios en el último año), durante 6-12 meses.
- Niños con anomalías urológicas y riesgo de PNA, hasta la cirugía.

Los fármacos empleados preferentemente son cotrimoxazol, trimetoprim o nitrofurantoína y, con menor frecuencia y sin clara justificación microbiológica otros antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de 1ª generación o cefixima) (20,21).

Sin embargo, en la actualidad el uso de profilaxis antibiótica ha sido cuestionado, por la ausencia de datos sobre su eficacia en la prevención en el desarrollo de cicatrices renales y en el desarrollo de enfermedad renal, incluso en los pacientes con reflujo de alto grado. (1,4). Además, en los últimos años, la resistencia bacteriana se ha ido incrementando en los pacientes con ITU, lo que produce un riesgo mayor de gérmenes multirresistentes en ITU posteriores. La resistencia de la *E. coli* al trimetoprim-sulfametoxazol es de 25% y a la ampicilina de 40%, a las cefalosporinas de primera generación de 25% y a las de tercera generación 3 a 4% (22).

Por ello, según la guía clínica de la NICE "*teniendo en cuenta la incertidumbre en la evidencia y la necesidad de minimizar la resistencia a los antimicrobianos por el uso de antibióticos a largo plazo, la profilaxis con antibióticos podría considerarse en niños y jóvenes menores de 16 años, pero solo con el asesoramiento de un especialista cuando se hayan establecido otras opciones de tratamiento y no hayan tenido éxito. Esta sería una decisión individualizada tras una evaluación de las causas subyacentes, teniendo en cuenta la gravedad y frecuencia de los síntomas previos y el riesgo de desarrollar complicaciones"* (21).

- **Otras medidas no farmacológicas**

Por todo ello, ha aumentado la necesidad sanitaria de estudiar la eficacia de otras medidas que permitan cambiar el rumbo de estos pacientes sin hacer uso de la clásica profilaxis antibiótica.

- **Arándanos**

  Los arándanos (particularmente en forma de jugo de arándano) se han utilizado ampliamente durante varias décadas para prevenir y tratar las infecciones urinarias. Contienen casi un 90% de agua, pero también presentan diversas sustancias orgánicas como ácido quínico, ácido málico y ácido cítrico, así como glucosa y fructosa.

  Hasta hace poco, se sugería que el ácido quínico provocaba la excreción de grandes cantidades de ácido hipúrico en la orina, que luego actuaba como un agente antibacteriano (23). Sin embargo, varios estudios no demostraron diferencias, o solo un efecto transitorio, lo que arroja algunas dudas sobre esta teoría (24).

  No se ha establecido ningún mecanismo de acción definitivo para el arándano en la prevención o el tratamiento de las infecciones urinarias. Sin embargo, la investigación sugiere que los arándanos evitan que las bacterias (particularmente *E. coli*) se adhieran a las células uroepiteliales que recubren la pared de la vejiga (25,26). Sin adhesión, *E. coli* no puede infectar la superficie mucosa del tracto urinario. In vitro, esta adhesión está mediada por dos componentes del arándano; fructosa, que inhibe la adherencia de

E. coli fimbriada tipo 1 (específica de manosa) (27,28) y sustancias llamadas proantocianidinas (PAC), que inhiben la adherencia de *E. coli* p - fimbriada (α - galactosa-(1-4) específica) (25).

Los PAC tienen vínculos de tipo A y B, pero solo el PAC que contiene vínculos de tipo A (que se encuentra en el jugo de arándano) se ha asociado con la prevención de la adhesión de *E. coli* (28). El PAC con vínculos de tipo B se encuentra en varios alimentos, incluido el jugo comercial de manzana y uva y el chocolate amargo, pero estos no parecen tener efectos antiadherentes.

- **Probióticos**

Los probióticos se definen como una preparación o un producto que contiene microorganismos viables y definidos en cantidades suficientes, que alteran la microflora (por implantación o colonización) en un compartimento del huésped y ejercen efectos beneficiosos para la salud en este huésped (29,30).

El mecanismo de acción por el que se cree que los probióticos ejercen efectos protectores incluye el mantenimiento de la barrera mucosa, resistencia a la colonización e inactivación toxinas bacterianas y factores de virulencia (31–36).

- **D-manosa**

La D-manosa es un hidrato de carbono simple, un monosacárido extraído de múltiples plantas, estrechamente relacionado con glucosa. La D-manosa se absorbe rápidamente y en unos 30 minutos llega a los órganos periféricos, luego es excretado por el tracto urinario.

Como se ha comentado anteriormente, la adhesión del germen es esencial para que se produzca la infección de la mucosa del tracto urinario. El mecanismo por el que la D-manosa parece dificultar el proceso de infección es mediante la proteína de la pared vesical Tamm-Horsfall (THP). Esta proteína interfiere en la adhesión de bacterias en la mucosa, en concreto, permite que E.coli se adhiera con un enlace específico, que puede inhibirse por la acción de la D-manosa exógena (37,38).

Varios estudios han demostrado un fuerte fundamento científico que parece sustentar la eficacia de la D-manosa en la inhibición de la adherencia bacteriana responsable de gran parte del mecanismo de las ITU en mujeres (38–40). Sin embargo, no se identificaron revisiones sistemáticas o ECA que incluyan datos sobre la D-manosa en niños (21).

1.7 Por qué es importante realizar esta revisión sistemática

Actualmente, al conocer la relevancia de la prevención de las ITU recurrentes en la infancia y las consecuencias negativas de una profilaxis prolongada con antibioterapia, disponemos de varias opciones terapéuticas no farmacológicas que podrían suponer una alternativa válida.

Sin embargo, en la práctica clínica existe una gran controversia acerca de su eficacia y su uso en niños. Por ello, es de vital importancia recoger y analizar los datos disponibles hasta el momento e identificar las lagunas de evidencia susceptibles de atención en estudios futuros.

1.8 Objetivos

Realizamos esta revisión sistemática con metaanálisis con la intención de alcanzar el siguiente objetivo:

- Evaluar la eficacia de medidas no farmacológicas como el jugo de arándanos, los probióticos y la D-manosa como tratamiento preventivo de infecciones urinarias recurrentes.

La búsqueda pretende responder la siguiente pregunta de investigación en formato PICO:

En paciente pediátrico, ¿el uso de medidas no farmacológicas previene el desarrollo de episodios de infecciones urinarias recurrentes?

- La **población** sometida a estudio comprende niños de todas las edades hasta los 18 años.
- La **intervención** aplicada sobre el grupo experimental implica la administración vía oral de medidas preventivas de ITU no farmacológicas como son los arándanos, los probióticos y la D-manosa.
- **Comparación** con placebo, ningún tratamiento o terapia antibiótica.
- Los **resultados** medirán la eficacia preventiva de las medidas no farmacológicas (arándanos, probióticos y D-manosa) en el desarrollo de episodios de infección urinaria.

Por lo que pretendemos probar las siguientes hipótesis:

- El jugo de arándanos / los productos de arándano son más efectivos que el placebo / ningún tratamiento en la prevención de las infecciones urinarias en niños.
- El jugo de arándanos / los productos de arándanos son tan efectivos como la terapia antibiótica en la prevención de las infecciones urinarias en niños.
- Los probióticos son más efectivos que el placebo / ningún tratamiento en la prevención de las infecciones urinarias en niños.
- Los probióticos son tan efectivos como la terapia antibiótica en la prevención de las infecciones urinarias en niños.
- La D-manosa es más efectiva que el placebo / ningún tratamiento en la prevención de las infecciones urinarias en niños.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Criterios de inclusión

- **Tipos de estudios**: estudios tales como ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasialeatorios o cruzados, revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, publicados hasta octubre del 2020. El idioma de publicación seleccionado para la búsqueda de artículos es inglés o castellano. No se tiene en cuenta un tiempo de duración mínimo en los ensayos clínicos.
- **Tipos de participantes**: pacientes pediátricos de todas las edades hasta los 18 años; que presenten infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes, con o sin anomalías de la vía urinaria.
- **Tipos de intervención**: se seleccionan artículos que comparan la administración por vía oral de medidas preventivas de ITU no farmacológicas (arándanos y/o probióticos) con terapia antibiótica o placebo.

2.2 Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas, subordinadas a la subjetividad del investigador, ensayos clínicos retrospectivos o servicios de pregunta-respuesta.
- Estudios cuyo objetivo sea el estudio de aspectos diferentes al tratamiento preventivo de la infección del tracto urinario.
- Estudios cuya población no incluya a pacientes con las características formuladas en los criterios de inclusión.
- Estudios de cualquier condición del tracto urinario no causada por una infección bacteriana.

2.3 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios (selección de fuentes bibliográficas)

Búsqueda electrónica

Se realiza la búsqueda en las siguientes bases de datos:

Búsqueda primaria

Artículos originales realizados o en ejecución

- PubMed

PubMed es una base de datos, de acceso libre y especializada en ciencias de la salud, desarrollada por el Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Es el recurso bibliográfico gratuito más utilizado en el área de la salud en Internet. Permite ejecutar búsquedas sencillas y también consultas más complejas mediante las funciones de búsqueda por campos específicos, términos MeSH o fijando límites.

Contiene referencias y resúmenes de artículos de unas 4.600 revistas biomédicas indizadas por MEDLINE, publicadas en más de 70 países. Permite acceso al Tesauro MESH (Medical

Subject Headings), así como a textos completos de artículos de revistas y libros electrónicos (41).

- Cochrane Library (CENTRAL)

Es una base de datos que recopila y resume en forma de revisiones sistemáticas diversos datos procedentes de la investigación basada en la evidencia. Conformada por una red internacional independiente de investigadores, profesionales, pacientes, cuidadores y personas interesadas por la salud. Muchos de los colaboradores son líderes mundiales en sus respectivas áreas (medicina, política sanitaria, metodología de investigación, defensa del consumidor) y los grupos están situados en algunos de los organismos médicos y académicos más reconocidos del mundo. No aceptan financiación comercial ni que suponga un conflicto, lo cual resulta crucial para generar información fiable y de referencia (42). El registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) es una fuente muy concentrada de informes de ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios.

Búsqueda secundaria

Publicaciones de revisión bibliográfica estructurada

- TripDataBase

Turning Research Into Practice (TRIP) es un metabuscador que permite un rápido acceso a las principales fuentes de documentos basados en metodología MBE, incluyendo guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, sinopsis, preguntas clínicas o publicaciones secundarias. El metabuscador realiza también una búsqueda estructura en PubMed.

Además, busca en revistas de calidad de investigación primaria y en recursos para pacientes.

Permite realizar una búsqueda simple, avanzada y también siguiendo el acrónimo PICO (población, intervención, comparación, resultados) de las preguntas clínicas estructuradas, lo que facilita el encuadre de la búsqueda. Ofrece los resultados clasificados según el tipo de fuente de información y permite el uso de varios tipos de filtro para refinar la búsqueda (43,44).

- DynaMed

DynaMed ofrece contenido basado en la evidencia más actual y precisa para los médicos en ejercicio. Presenta un equipo multidisciplinario que revisa de manera sistemática y objetiva la literatura científica emergente y las guías de práctica clínica. Presenta recomendaciones prácticas, conclusiones clave y sinopsis, además de permitir a los usuarios profundizar en el cuerpo de conocimiento subyacente y los detalles del estudio (45).

- UpToDate

UpToDate es un recurso diseñado para proporcionar acceso a la información clínica actual. Aborda problemas clínicos específicos en forma de tema. Está diseñado para que el personal de salud encuentre respuestas concisas y prácticas. Pertenece a la categoría de libros metodológicos, los cuales corresponden a textos basados en bibliografía adecuada y que son actualizados de forma periódica. Requiere de suscripción para acceder a su contenido. Las reseñas de los temas están escritas por médicos expertos quienes revisan la literatura y

luego sintetizan la información en recomendaciones para el diagnóstico, manejo y terapia (46).

2.4 Metodología para la selección bibliográfica (estrategia de búsqueda)

Para la selección de artículos referidos a arándanos se han seguido los siguientes pasos:

1. En primer lugar, se realiza una búsqueda exhaustiva utilizando el término "Cranberry urinary tract infection" en las diferentes bases de datos, aplicando filtros para cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

   - Pubmed.

   Search: Cranberry urinary tract infection Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Child: birth-18 years, from 2012/1/1 - 2020/10/20. (("vaccinium macrocarpon"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "macrocarpon"[All Fields]) OR "vaccinium macrocarpon"[All Fields] OR "cranberries"[All Fields] OR "cranberry"[All Fields]) AND ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2012/1/1:2020/10/20[pdat]) AND (allchild[Filter])).
   Translations
   Cranberry: "cranberry's"[All Fields] OR "vaccinium macrocarpon"[MeSH Terms] OR ("vaccinium"[All Fields] AND "macrocarpon"[All Fields]) OR "vaccinium macrocarpon"[All Fields] OR "cranberries"[All Fields] OR "cranberry"[All Fields]
   urinary tract infection: "urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields].

   - TripDataBase

   Search: Cranberry urinary tract infection children. Filters: systematic review, guidelines, controlled trial.

   - DynaMed

   Search: Cranberry urinary tract infection.

   - Cochrane Library

   Search: Cranberry urinary tract infection.

2. Aplicación de los criterios de inclusión presentados anteriormente, para excluir aquellos que no se ajustan a los mismos, mediante:

- Lectura del título y primera selección de artículos. Se procede a la lectura del título de cada artículo disponible con la finalidad de seleccionar aquellos que presenten uno relacionado con el objetivo del estudio.

- Lectura del resumen y segunda selección de artículos. Se realiza una lectura del resumen de los artículos escogidos por su título para corroborar que cumplieran los criterios de inclusión del trabajo

- Lectura del artículo completo. Finalmente, se efectúa una lectura completa de todos los artículos escogidos de antemano y se incluyeron aquellos documentos cuyo contenido aporta información necesaria para cumplir con los objetivos propuestos

Para la selección de artículos referidos a probióticos se han seguido los siguientes pasos:

1. En primer lugar, se realiza una búsqueda exhaustiva utilizando el término "Probiotics urinary tract infection" en las diferentes bases de datos, aplicando filtros para cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente

    - Pubmed.

    Search: Probiotics urinary tract infection Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Child: birth-18 years, from 2012/1/1 - 2020/10/20.

    (("probiotic s"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]) AND ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2012/1/1:2020/10/20[pdat]) AND (allchild[Filter])).

    Translations

    Probiotics: "probiotic's"[All Fields] OR "probiotical"[All Fields] OR "probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotics"[All Fields] OR "probiotic"[All Fields]. urinary tract infection**:** "urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields].

    - TripDataBase

    Search: Probiotics urinary tract infection children. Filters: systematic review, guidelines, controlled trial.

- DynaMed

Search: Probiotic urinary tract infection.

2. Aplicación de los criterios de inclusión presentados, para excluir aquellos que no se ajustan a los mismos. Se realizará de la misma manera que para la variable arándanos, explicada anteriormente.

Para la selección de artículos referidos a D-manosa se han seguido los siguientes pasos:

1. En primer lugar, se realiza una búsqueda exhaustiva utilizando el término "D-manosa urinary tract infection" en las diferentes bases de datos, aplicando filtros para cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

   Search: d-manosa urinary tract infection Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Child: birth-18 years, from 2012/1/1 - 2020/10/20
   ("d-manosa"[All Fields] AND ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2012/1/1:2020/10/20[pdat]) AND (allchild[Filter]))
   Translations
   urinary tract infection**:** "urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields]

2. Aplicación de los criterios de inclusión presentados, para excluir aquellos que no se ajustan a los mismos. Se realizará de la misma manera que para la variable arándanos, explicada anteriormente.

2.5 Evaluación de la evidencia

Tras la realización de la búsqueda sistemática y selección de los diferentes estudios, se procede a la evaluación de la calidad metodológica y análisis del diseño de los mismos. Para ello, se utiliza la herramienta de Cochrane Library (47).

En cada estudio se analiza el riesgo de sesgos, expuestos en las tablas de síntesis de arándanos y probióticos en el anexo II (tabla 1).

Los principales sesgos evaluados son:

- **Sesgo de detección:** Hace referencia a las diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos comparados en un ensayo clínico. Se evita mediante la adecuada aleatorización y ocultación de la asignación.

- **Sesgo de realización o desempeño**: Son las diferencias sistemáticas entre la atención que se proporciona a los grupos de estudio – control o a la exposición a factores distintos a las intervenciones de interés. Se evita con el enmascaramiento o cegamiento de los participantes o del personal del estudio.

- **Sesgo de detección**: Son las diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados. Se evita con el enmascaramiento o cegamiento del personal del estudio.

- **Sesgo de atrición o desgaste**: Son las diferencias sistemáticas derivadas del tratamiento de las pérdidas post-aleatorización. Se evita con la descripción explícita de lo ocurrido con las pérdidas de dichos datos y con los análisis de sensibilidad o de intención de a tratar.

- **Sesgo de notificación**: Diferencias sistemáticas entre los resultados presentados y los no presentados. Se evita cegando a los grupos aleatorizados. También se conoce como sesgo de informe de los resultados o sesgo de informe selectivo. En ocasiones, los investigadores tienden a variar el enfoque de los estudios debido a que los resultados no eran los esperados.

En cuanto a las guías clínicas utilizadas, se evalúa su calidad en función de la procedencia, última fecha de actualización y fuerza o grado de las recomendaciones. Los criterios o Ítems se clasifican como riesgo de sesgo bajo, alto o desconocido.

Riesgo de sesgo	Interpretación
Bajo riesgo de sesgo	Sesgo que con poca probabilidad altera significativamente los resultados
Riesgo de sesgo indefinido	Sesgo que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados.
Alto riesgo de sesgo	Sesgo que debilita seriamente la confianza de los resultados.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo.

2.6 Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Para evaluar el nivel de evidencia clínica o grado de recomendación, se utiliza la calificación propuesta por el *Scottish Intercollegiate Guidelines* Network (SIGN) (Anexo II, tablas 2 y 3)(44). Este sistema de jerarquización ayuda en la valoración de la solidez de la evidencia en relación a los resultados obtenidos.

2.7 Estudio estadístico

Si se dispone de ensayos clínicos suficientes que se consideren “combinables” se llevará a cabo un metaanálisis, análisis estadístico que combina o integra los resultados de varios estudios independientes entre sí. Para el estudio estadístico de nuestro metaanálisis, se emplea la herramienta de Excel de Erasmus Research Institute of Management (48).

Tras la agrupación de los estudios incluidos se ponen en común los resultados para llevar a cabo el metaanálisis, analizando el efecto en las variables dicotómicas (ITU y tipo de tratamiento) y

organizando una tabla de 2x2, indicando el número de eventos o ausencia de los mismos en cada grupo.

Todo metaanálisis debe analizar la cantidad de heterogeneidad existente entre los estudios incluidos. Para ello se utilizará el estadístico Q de Cochran que sigue una distribución $\chi 2$ con k-1 grados de libertad (siendo k el número de estudios incluidos en el metaanálisis), bajo la hipótesis nula de que la eficacia terapéutica es la misma en cada uno de los estudios añadidos, tomando como valor de referencia Qp <0.1 para considerar un resultado como heterogéneo.

La evaluación del estadístico I^2 será utilizada para valorar la sensibilidad, indicando así el porcentaje de la variabilidad total entre sus resultados que es debida principalmente a la heterogeneidad y no al azar. Por tanto, valores elevados de I^2, indican elevada heterogeneidad, agrupándose en este caso bajo el modelo de efectos aleatorios (*DerSimonian-Laird*). En contraposición, si los valores de I^2 fueran bajos, los estudios presentarían baja heterogeneidad y por tanto comparables y se aplicaría el modelo de efectos fijos (*Mantel-Haenszel*)(49). Aquellos valores de I^2 del 50% corresponderían a niveles medios de heterogeneidad.

Los resultados se expresarán mediante la medida de asociación *Risk Ratio* (RR) con su respectivo intervalo de confianza con nivel de confianza del 95% y el nivel de significación estadística (p valor).

La representación gráfica de los resultados de un metaanálisis contribuye a una fácil y rápida interpretación. La principal herramienta para ello es el *forest plot* o diagrama de bosque (50), que presenta en el eje X la medida de efecto (riesgo relativo) y en el eje Y se sitúan los diferentes estudios incluidos.

3. RESULTADOS

3.1 Selección de estudios (estrategia de selección)

Selección de los artículos referidos a arándanos:

El proceso de búsqueda se comenzó el día 20 de octubre de 2020, utilizando el término "Cranberry urinary tract infection" en las diferentes bases de datos. En esta búsqueda global se obtuvieron un total de 613 artículos. Posteriormente, aplicando filtros para cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente se obtuvieron un total de 60 artículos.

Tras el proceso de búsqueda realizado en las anteriormente mencionadas bases de datos, se procedió a la lectura crítica de los títulos de los 60 artículos sobre arándanos disponibles, desechando aquellos que no cumplían con el objetivo de búsqueda. De esta manera, fueron excluidos 36 artículos.

Seguidamente, se realizó una lectura crítica de los resúmenes de los artículos escogidos por título con la intención de corroborar que eran válidos para ser incluidos en la revisión sistemática. En este caso, se excluyeron por resumen 11 artículos.

Por último, llevamos a cabo una lectura completa de los estudios elegidos, incluyendo finalmente en nuestro trabajo un total de 9, ya que eran los que aportaban información útil para cumplir los objetivos propuestos. Ver figura 1.

Selección de los artículos referidos a probióticos:

El proceso de búsqueda se comenzó el día 20 de octubre de 2020, utilizando el término "Probiotics urinary tract infection" en las diferentes bases de datos. En este caso se buscó bibliografía de forma adicional en los artículos obtenidos de la búsqueda de arándanos (otros*), a partir de los cuales pudimos obtener artículos relacionados con los probióticos. En esta búsqueda global se encontraron un total de 462 artículos. Posteriormente, aplicando filtros para cumplir los criterios de inclusión mencionados anteriormente se obtuvieron un total de 57 artículos.

A continuación, se procedió a la lectura crítica de los títulos de los 57 artículos obtenidos acerca de probióticos, desechando aquellos que no cumplían con el objetivo de búsqueda. De esta manera, fueron excluidos 44 artículos.

Siguiendo la misma estrategia de selección de artículos que en el caso de los arándanos, se realizó una lectura crítica de los resúmenes de los artículos escogidos por título, excluyendo en este caso un total de 3 artículos. Así mismo se realizó una lectura completa de los artículos que sí fueron seleccionados por su resumen, excluyendo otros 3 artículos por no cumplir finalmente con los objetivos de búsqueda determinados. De esta manera, fueron incluidos un total de 7 estudios sobre probióticos en nuestro trabajo. Ver figura 2.

Selección de los artículos referidos a D-manosa:

El proceso de búsqueda se comenzó el día 20 de octubre de 2020, utilizando el término "D-manosa urinary tract infection" en Pubmed.

De esta búsqueda global se obtuvieron un total de 2 artículos, de los cuales ninguno fue finalmente incluido por no cumplir con los criterios de inclusión predeterminados tras la aplicación de los diferentes filtros en el buscador.

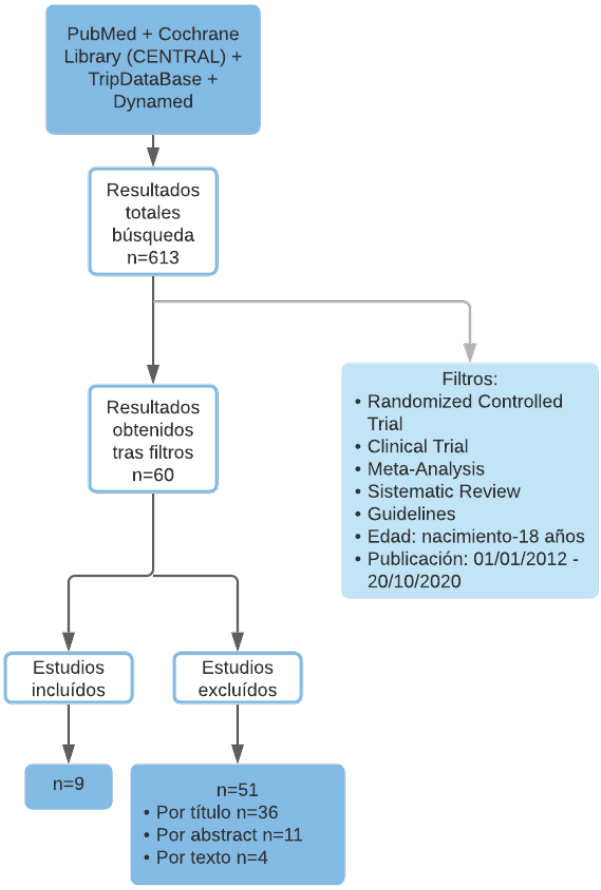


Figura 2.Diagrama de flujo de los artículos de arándanos seleccionados

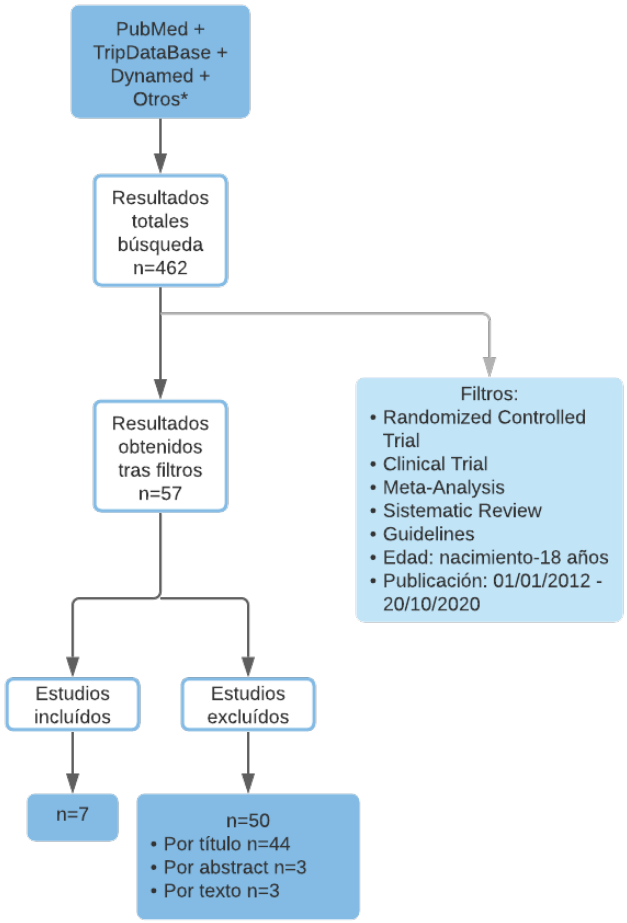


Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos de probióticos seleccionados

3.2 Síntesis de los estudios de intervención de arándanos incluidos

- **Afshar 2012** (51)

Resumen

Ensayo clínico de tipo prospectivo, aleatorizado y triple ciego en el que se busca **demostrar la eficacia del jugo de arándano para la prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario en niños**. Para ello se reclutaron 40 niños (39 niñas y 1 niño), de 5 a 18 años de edad con un historial médico de al menos 2 ITUs sintomáticas documentadas en el año anterior al reclutamiento, procedentes de la clínica de urología pediatría de BC Children's Hospital, de Vancouver.

El total de 40 participantes fueron seleccionados y asignados de forma aleatoria a uno de los grupos de tratamiento mediante un método de enmascaramiento consistente en una tabla de número aleatorios, generada por un ordenador. Esta randomización asignó a 20 pacientes al grupo experimental, quienes recibieron **2 cc/Kg de jugo de arándano con un 37% de**

proantocianidinas (PAC); y 20 al grupo control, quienes recibieron **2 cc/Kg de jugo de arándano sin PAC u otros productos sin arándanos**. Ambos productos, proporcionados por Ocean Spray Cranberries, Inc., eran idénticos en términos de color, sabor y empaquetamiento y eran entregados en la casa del paciente correspondiente bajo luz y control de temperatura mensualmente durante 1 año, el tiempo de seguimiento. Dicho seguimiento se llevó a cabo alternando visitas a la clínica y llamadas telefónicas de una enfermera de la clínica cada 3 meses. El cultivo se consideró positivo con crecimiento de una bacteria uropatógena a 100 millones de UFC / L en niños sintomáticos con o sin fiebre.

Durante el seguimiento, se produjo la pérdida de 12 individuos inicialmente aceptados, 6 en cada grupo, siendo el seguimiento promedio de estos pacientes de 3 meses. De manera que un total de 28 participantes completaron el seguimiento hasta su término, para ser finalmente valorados por protocolo de análisis.

Los resultados evaluados muestran que teniendo en cuenta el número de los pacientes que presentaron el evento (ITU) o la incidencia en cada grupo, **no existen diferencias significativas** [ITU en grupo experimental 5/14 vs ITU en grupo control 8/14. RR 0,63 con IC 95% 0,27-1,44]. Sin embargo, al tener en cuenta el número total de episodios en cada grupo **sí parece haber diferencias significativas** [RR 0,33 con IC 95% 0,12 – 0,91].

Análisis

Se trata de un estudio con algunas limitaciones, como el hecho de entregar únicamente el jugo al área metropolitana de Vancouver, motivo por el que pacientes de zonas más remotas de la provincia fueron excluidos del estudio. Este hecho podría crear problemas de validez externa. Además, presenta un número muy reducido de participantes.

En primer lugar, presenta riesgo bajo de *sesgo de selección*, ya que se emplea una randomización adecuada y se oculta la asignación.

También presenta riesgo bajo de *sesgo de realización,* ya que se emplea triple ciego, siendo la medida principal utilizada descrita que ambos jugos (de arándano y de placebo) son de arándano, con ausencia de PAC en el de control. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.

También presenta riesgo bajo de *sesgo de detección*, ya que sí presenta cegamiento de los evaluadores del resultado. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.

Durante el seguimiento se produjeron pérdidas. La estrategia de análisis de los datos finalmente adoptada fue por protocolo (aunque en un primer momento se especifica que todos los participantes fueron incluidos en el análisis de los resultados), tomándose en cuenta únicamente los resultados de los pacientes que finalizaron el seguimiento, excluyendo así las pérdidas post-aleatorización. Esto implica un *sesgo de atrición*, con la consecuente afectación a la validez interna del proyecto dada la sobrevaloración del beneficio de la intervención del grupo experimental.

Por último, el estudio solo describe los resultados estadísticamente significativos, ocultando los no significativos, lo que produce un *sesgo de notificación*. Además, aunque puede ser

interesante evaluar el número de episodios en cada grupo independientemente de que sucedan en el mismo paciente, debería realizarse de manera adecuada, calculando la media y la desviación estándar.

Se trata de **un ensayo de baja calidad**, con elevado riesgo de sesgos, que se corresponde con la categoría **1-** según el sistema de jerarquización Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

- **Dotis 2018** (18)

Resumen

Ensayo clínico prospectivo, randomizado y no cegado, cuyo objetivo es **demostrar la eficacia y seguridad del uso de arándano rojo en la profilaxis de infecciones urinarias recurrentes en niños**. Durante el periodo comprendido entre junio de 2016 y mayo de 2017 fueron seleccionados y asignados al azar 76 niños de entre 2 y 14 años con antecedente de IU recurrentes pertenecientes al servicio de pediatría del Hospital Hippokration en Grecia. Aquellos niños con RVU $\geq$ grado III u otras anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario se excluyeron

El grupo experimental recibió dos cápsulas al día de **125 mg de extracto seco de arándano (proanthocyanidins) junto con 7,5 mg de Vitamina C y 2,5 mg de Vitamina E**. Por otro lado, el grupo control no recibió **nada**.

El periodo de seguimiento de los pacientes fue de un año, y consistió en la realización mensual de análisis de orina, urocultivo y examen físico. Además, cada tres meses se realizaron visitas para registrar el cumplimiento, los efectos secundarios y los resultados del tratamiento profiláctico. El diagnóstico de ITU se realizó con un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml de un organismo patógeno en la orina de la porción media de una micción voluntaria espontánea.

El número de pérdidas fue 11, 8 del grupo experimental y 3 del grupo control por pérdida del seguimiento. Finalmente, 30 niños formaron el grupo experimental y 35 niños el grupo control, incluyendo 6 y 8 niños con RVU respectivamente. No se registró ningún efecto adverso.

El número de infecciones urinarias registrada en el grupo de arándanos fue de 5 (16,7%) y de 22 en el grupo control (62,8%), demostrando que los niños que recibieron arándano en comparación con el grupo de control presentaron **un porcentaje significativamente menor de infecciones urinarias** (p=0,0003). Los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes con RVU demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas (p>0,05).

En conclusión, la administración diaria de cápsulas de arándano rojo redujo el número de niños que experimentan recurrencias de ITU, así como el número de episodios recurrentes de ITU.

Análisis

Este ensayo clínico cuenta con un nivel de evidencia científica **1-** según la escala SIGN, es decir, con alto riesgo de sesgos. Se trata de un ensayo clínico no cegado, lo que provoca que surjan limitaciones, además se describe como aleatorizado, pero por el contrario el procedimiento no es descrito. Es por ello por lo que existe un riesgo de algo de cometer *sesgo de selección, realización y detección*.

El análisis de los resultados es por protocolo, dado que las pérdidas descritas no son incluidas en el análisis de los resultados, lo que podría inferir *sesgo de atrición*.

Por último, se informa que el resultado obtenido en niños con RVU es no estadísticamente significativo mientras que los autores informan sobre un resultado que sí que es estadísticamente significativo.

La muestra del estudio es pequeña y las limitaciones impuestas por los datos pueden haber afectado a la capacidad para sacar conclusiones definitivas. Al no ser correctos los datos aportados por los autores presenta riesgo de cometer un *sesgo de notificación*.

- **Dotis 2014**

Resumen

Ensayo clínico aleatorizado que tiene como objetivo **demostrar la eficacia del arándano para prevenir las recurrencias de ITU en los niños.** No fue descrito el periodo de realización. El estudio contó con 76 niños de 2 a 18 años con antecedentes de ITU recurrentes, procedentes del departamento de pediatría de Aristotle University Of Thessaloniki, Hospital de Hippokration. Aquellos niños con RVU ≥ al grado III fueron excluidos.

El grupo experimental formado por 38 niños recibió **2 capsulas de arándano** (cápsulas Mirtygil, Istituto Ganassini, SpA, Epsilon Health) por día, mientras que el grupo control formado por otros 38 niños recibió **cápsulas placebo** de las cuales no se dan detalles. El periodo de seguimiento de los participantes fue de 1 año, y durante este no se informaron abandonos, pérdidas ni efectos secundarios de la intervención.

Los resultados evaluados describen que el número de ITUs de repetición observadas fue **significativamente menor en el grupo experimental** (7/38) frente al grupo control (24/38). RR 0,29 con IC 95% 0,14 – 0,59.

En conclusión, el uso de dosis tituladas de arándano fue eficaz para reducir el número de niños que experimentaron una recurrencia de la ITU, el número real de recurrencias y el uso de antimicrobianos relacionados, lo que sugiere que el arándano es un tratamiento eficaz para los niños con episodios recurrentes de IU.

Análisis

Se trata de un ensayo clínico de baja calidad con elevado riesgo de sesgos, que corresponde a la categoría **1-** según la escala SIGN.

Se trata de un estudio que el riesgo de *sesgo de selección, realización, detección* y *atrición* es indeterminado por ser un ensayo clínico en el que los datos han sido extraídos a partir de resúmenes y revisiones sistemáticas por lo que mucha información no ha sido obtenida. Tampoco se informa sobre la fuente de financiación.

Por último, el riesgo de *sesgo de notificación* es elevado dado que no se informa sobre problemas relacionados con los síntomas de la infección urinaria y las anomalías del parénquima renal.

- **Ledda 2017** (52)

Resumen

Ensayo clínico de tipo prospectivo, no aleatorizado y abierto, que busca **demostrar la eficacia de una suplementación oral que contiene un extracto de arándano muy estandarizado (Anthocran®) en la prevención de ITU recurrente en jóvenes**. Para ello se reclutaron un total de 36 sujetos de entre 12 y 18 años procedentes de Italia, sin otra patología que no fuese ITU recurrentes y experiencia negativa previa o reacción con diferentes antibióticos. Además, sólo se incluyeron aquellos participantes en los que en el urocultivo realizado antes del inicio no mostraron crecimiento bacteriano.

Del total de 36 participantes, 19 fueron seleccionados y asignados, sin aleatorización, al grupo experimental, a quienes se añadió al tratamiento estándar (consejos sobre estilo de vida e higiene) **una suplementación diaria oral que consistía en una cápsula de 120 mg de extracto de arándano (Anthocran®) estandarizado, correspondiente con 36 mg de proantocianidinas**. De la misma manera, 17 de los participantes conformaron el grupo control, que realizó únicamente el tratamiento estándar consistente en **medidas higiénico-dietéticas** (limpiar correctamente los inodoros, beber y orinar en momentos correctos, tratamiento del estreñimiento si presenta), sin ningún tipo de jugo de placebo.

Durante el período de seguimiento (2 meses), se cuantificaron los episodios de ITU, definidos como signos / síntomas de ITU, presencia visible de sangre en la orina y necesidad de consulta y evaluación del especialista. No se informaron abandonos, pérdidas ni efectos secundarios de la intervención.

Los resultados evaluados describen que el número medio de ITU observadas durante el registro en el grupo experimental (0,31 ± 0,2) fue significativamente menor en comparación con el grupo de control (2,3 ± 1,3) y con el número medio de ITU evaluadas antes de la inclusión (1,74 ± 1,1) ($p<0.05$ para ambos). Además, se observó una menor aparición de síntomas en el grupo experimental 7/19 con respecto al grupo control 13/17. RR 0,48 con IC 95% 0,25 – 0,92. Por lo que se muestra que **sí existen diferencias significativas** con respecto a la prevención de ITU.

Análisis

Se trata de un estudio con múltiples limitaciones. En primer lugar, no se realiza aleatorización en la asignación, lo que lleva a que tenga un alto riesgo de *sesgo de selección.*

Además, se trata de un estudio abierto en el que no se ciega a los pacientes, a los investigadores ni a los estadísticos. De hecho, el grupo control no recibe ninguna intervención. Por ello presenta alto riesgo de *sesgo de realización y de detección*, y a su vez una sobreestimación de los resultados de la intervención experimental.

El estudio se realiza con un número de participantes muy reducido y el período de seguimiento es de tan solo 60 días, lo que podría producir errores en la interpretación del efecto de la intervención. Además, durante el mismo no se notificaron abandonos ni pérdidas, hecho que probablemente se relaciona con la duración del mismo, por lo que en el análisis de los resultados se emplea análisis por intención de tratar, disminuyendo el *sesgo de atrición.*

Por último, no se considera que presente *sesgo de notificación*, ya que en el estudio se aporta de manera correcta los resultados obtenidos.

Consiste en **un ensayo de baja calidad**, con elevado riesgo de sesgos, que se corresponde con la categoría **1-** según la escala SIGN.

- **Mutlu 2012 (53)**

Resumen

Ensayo clínico aleatorizado, cruzado y con ciego simple, que busca **evaluar la eficacia de las cápsulas de arándano para la prevención de ITU en niños con vejiga neurógena a causa de mielomeningocele**. Para ello, se reclutó un total de 20 niños (13 niñas y 7 niños) pertenecientes al Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Kocaeli, en Turquía. Todos tenían 18 años y presentaban vejiga neurógena secundaria a mielomeningocele, cateterismo intermitente y toma de anticolinérgicos. No se excluyeron aquellos niños con RVU ni con cicatriz renal.

Al tratarse de un ensayo clínico cruzado, todos los niños formaron parte tanto del grupo experimental como del control, pero en diferentes tiempos según la aleatorización realizada.
El grupo experimental recibió **una cápsula de extracto de arándano al día (GNC Company)**, mientras que el grupo control recibió **una cápsula de placebo al día** que fue preparada rellenando las cápsulas de arándanos.

El periodo de seguimiento en cada grupo fue de 6 meses, dejando un periodo de lavado de una semana antes de realizar el cambio de grupo. Durante este tiempo, los pacientes fueron seguidos en la consulta de Nefrología Pediátrica cada mes. No se produjeron pérdidas post-aleatorización ni se notificaron efectos adversos.

Los resultados evaluados muestran tanto una **disminución significativa del ratio de ITU durante el periodo de toma de cápsula de arándano** [0,45±0,82 (0) vs. 0,70±0,92 (0.5), valor p<0,05], como una disminución significativa del número de pacientes con piuria durante este mismo periodo [16/20 durante la toma de arándano vs. 2/20 durante la toma de placebo, RR 0,13 con IC 95% 0,03-0,47, valor p<0,05].

Análisis

Se trata de un ensayo clínico de **baja calidad** con elevado riesgo de sesgos, que corresponde a la categoría **1-** según la escala SIGN.

En primer lugar, presenta un alto riesgo de *sesgo de selección*, pues no se especifica la forma en la que se llevó a cabo la aleatorización de grupos. En cuanto al *sesgo de realización*, al realizarse una técnica de ciego simple podría incurrirse en un sesgo del entrevistador, por lo que se considera de riesgo alto. De la misma manera, el riesgo de *sesgo de detección* se considera alto, pues al tratarse de un ciego simple, los evaluadores no están cegados.

Se realiza un análisis de los resultados por protocolo, analizando únicamente los resultados de aquellos participantes que finalizaron el seguimiento, hecho por el que existe un elevado riesgo

de *sesgo de atrición* debido a la posible sobrevaloración de los resultados del grupo experimental.

Por último, puesto que no se producen pérdidas post-aleatorización y se describen todos los resultados obtenidos, podemos clasificar el riesgo de *sesgo de notificación* como bajo. Sin embargo, sorprende que en un periodo total de seguimiento de 12 meses no se produzca ninguna pérdida ni abandono.

- **Nishizaki 2009** (54)

Resumen

El objetivo de este ensayo clínico consiste en **examinar si el jugo de arándanos es capaz de sustituir a la profilaxis con antibióticos en la prevención de la IU en niños con RVU** (excluyendo aquellos con RVU grado V). Se trata de un ensayo clínico en el que no es descrito ni el diseño ni el enmascaramiento. El periodo de realización data de marzo del 2003 a julio de 2008.

El diseño y la randomización no son descritos. Los participantes fueron un total 31 niños procedentes de Saitama-Children's Medical Center y colaboradores. Fueron divididos en grupo experimental compuesto por 12 niños, y grupo control formado por 19 niños.

Aquellos que pertenecían al grupo experimental recibieron **100 ml de jugo de arándanos concentrado al 50%** por día durante el periodo de observación comprendido desde 3 a 27 meses. Asimismo, el grupo control recibió una **dosis profiláctica de cefaclor de 5 a 10 mg/kg** y su periodo de seguimiento varió, siendo desde 5 a 15 meses. No fueron descritas pérdidas pos-aleatorización. Por último, cabe destacar que los efectos adversos dentro del grupo experimental fueron nulos, mientras que en el grupo control se describieron heces blandas tras el tratamiento.

Los resultados evaluados muestran que **no existe menor riesgo de ITU** en el grupo experimental respecto al grupo control [RR 1,50 con IC 95% 0,26-9,79, valor p>0,05].

En conclusión, el jugo de arándanos en niños con RVU no sería una alternativa frente a la profilaxis con cefaclor para la prevención de ITUs recurrentes.

Análisis

Según la escala SIGN, se trata de un ensayo clínico con **baja calidad 1-.**

En este caso, el riesgo de cometer un *sesgo de selección* es alto puesto que el método de enmascaramiento y aleatorización no son descritos. El riesgo de cometer un *sesgo de realización* y *de detección* es indeterminado puesto que el diseño del estudio no es descrito.

En cuanto al *sesgo de atrición*, se realiza un análisis de los resultados por intención de tratar contabilizando las pérdidas en los resultados, disminuyendo así el riesgo de cometer este sesgo.

En contraposición, el riesgo de *sesgo de notificación* es alto, pues se concluye que el jugo de arándanos podría ser una alternativa en la profilaxis de ITU en pacientes con RVU, sin embargo, se obtiene un resultado no estadísticamente significativo. Por otro lado, no son descritas las pérdidas del estudio. Por último, mencionar que el periodo de seguimiento de los individuos varía entre grupo control y grupo experimental.

- **Salo 2012** (17)

Resumen

Ensayo clínico de tipo prospectivo, aleatorizado y doble ciego, que **busca demostrar la eficacia del jugo de arándano para la prevención de ITU recurrentes en niños**. Para ello se reclutaron niños procedentes del servicio de pediatría de 7 hospitales de Finlandia. Los participantes fueron 263 niños, de 1 a 16 años de edad con antecedente de ITU, definiendo ITU como cuadro de fiebre y/o síntomas locales de tracto urinario (disuria, dolor abdominal, olor de la orina, enuresis) y crecimiento de una sola cepa bacteriana de 105 UFC/ml en una muestra de orina de flujo medio o una muestra tomada con una bolsa de orina, o cualquier crecimiento en el caso de una muestra de aspirado de vejiga suprapúbica. Los criterios para diagnosticar ITU durante el estudio fueron los mismos.

El total de 263 niños fueron seleccionados y asignados de manera aleatoria a uno de los grupos mediante un método de enmascaramiento diseñado por un estadístico, con un tamaño de bloque de 4. Esta randomización asignó a 129 pacientes al grupo experimental, que recibió **jugo de arándano** con 41g de concentrado de arándano en 1L, y 134 al grupo control, que recibió **jugo de placebo** con idéntica apariencia, olor, sabor y color por día. En ambos casos la dosis fue de 5 ml/kg, hasta 300ml por día, en 1 o 2 dosis diarias durante 6 meses.

El período de seguimiento fue de 12 meses, durante el cual los padres registraron en un diario el consumo del jugo y síntomas diarios compatibles con ITU, que posteriormente era entregado en el centro. El criterio de valoración principal fue la aparición del primer episodio de ITU durante el seguimiento de 12 meses y los criterios secundarios la densidad de incidencia de ITU y el uso de antimicrobianos.

Con respecto a las pérdidas post-aleatorización, se produjeron 8 pérdidas justo en el momento del comienzo, por violación del protocolo (3 en el grupo experimental y 5 en el grupo control). Durante el seguimiento, se produjo el abandono de 27 niños (16 en el grupo experimental y 11 en el grupo control), siendo la razón más común la renuncia del niño a beber el jugo.

Los resultados obtenidos demuestran que el jugo de arándano **no reduce significativamente el número de niños que experimental una recurrencia de ITU** [ITU en grupo experimental 20/126 vs ITU en grupo control 28/129. RR 0,73 con IC 95% 0,44 – 1,23]. Sin embargo, **sí parece eficaz para reducir el número total de episodios** [27 en el grupo experimental vs 47 en el grupo control. p <0,05] **y el uso de antimicrobianos relacionado** [los niños del grupo experimental necesitaron menos tiempo de antibióticos. P<0,05].

Análisis

Destaca por ser un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego, de alta calidad con riesgo bajo de sesgo, que se corresponde con la categoría **1++** según el sistema de jerarquización SIGN.

En primer lugar, la asignación se realiza con una randomización adecuada, por un estadístico, ocultando la misma mediante métodos como sobres sellados antes del comienzo de la fase de contratación. Por ello se minimiza el riesgo de *sesgo de selección*.

Además, tanto los pacientes como el personal sanitario se encuentran cegados, por lo que se reduce el riesgo de *sesgo de realización*. La medida principal utilizada que se describe es que ambos jugos tienen el mismo aspecto, olor, color y sabor, y se administran en cartuchos similares.

En el estudio no se especifica si existen medidas para cegar al evaluador de los resultados o estadístico, por lo que se considera que el riesgo de presentar un *sesgo de detección* es indeterminado.

Como se ha comentado previamente, justo en el momento del comienzo se producen algunas pérdidas por violación del protocolo. Estos participantes no se contabilizan a la hora de analizar los resultados evidentemente. Sin embargo, las pérdidas que se producen durante el seguimiento sí se evalúan en el análisis de los resultados, por lo que se considera que se realiza análisis por intención de tratar. Esto previene el *sesgo de atrición*.

Por último, el estudio aporta tanto los resultados estadísticamente significativos como los no significativos, por lo que se considera que presenta bajo riesgo de *sesgo de notificación*.

Es importante mencionar que, aunque se haya realizado un análisis exhaustivo de este estudio, no se incluirá en el metaanálisis posterior por considerarse un duplicado de Salo 2010 (estudio incluido en la revisión sistemática Cochrane 2012 y en nuestro metaanálisis)

- **Wan 2016** (19)

Resumen

Ensayo clínico de tipo prospectivo, aleatorizado y triple ciego, que busca **demostrar la eficacia del jugo de arándano para la prevención de ITU recurrentes en niños.** Para ello se reclutaron niños en el servicio de pediatría y urología de varios hospitales de la ciudad de Tapei, Taiwán. Los participantes fueron 55 niños, de 6 a 18 años de edad, no circuncidados, con antecedente de ITU no complicada.

El total de 55 niños fueron seleccionados y asignados de forma aleatoria a uno de los grupos de tratamiento mediante un método de enmascaramiento que usaba números aleatorios generados por un ordenador. Esta randomización asignó a 28 pacientes al grupo experimental, que recibió **jugo de arándano con proantocianidinas de tipo A** con una dosis de 120 ml/24h, y 27 al grupo control, que recibió **jugo de placebo**, consistente en jugo de tomate diluido con azúcar añadido. Ambos grupos recibieron la intervención durante 6 meses, para ser seguidos durante 18 meses en total.

Como se ha comentado, la intervención se realizó a lo largo de 6 meses. Posteriormente, se siguió a los pacientes durante 12 meses (18 meses en total), realizándose un urocultivo mensual a cada participante. Se definió cultivo de orina positivo cuando presentaba ≥ 105 UFC/ml. El antibiótico solo se administró a aquellos pacientes con cultivo positivo y síntomas compatibles. Durante la realización del estudio no se informaron pérdidas ni efectos secundarios relevantes.

Los resultados obtenidos revelan que el jugo de arándano **no reduce de manera significativa el número episodios repetidos de ITU** [ITU en grupo experimental 7/28 vs 10/27. RR 0,68 con IC 95% 0,3 – 1,51].

Análisis

Se trata de un estudio con algunas limitaciones, como es el número reducido de pacientes, que podría causar un error beta o tipo II.

En primer lugar, la asignación la asignación se realiza con una randomización adecuada. Por ello se minimiza el riesgo de *sesgo de selección*. Sin embargo, no se comenta si se produjo una correcta ocultación de la asignación.

Tanto los pacientes como el personal sanitario se encuentran cegados, por lo que se reduce el riesgo de *sesgo de realización*. La medida principal utilizada que se describe es que ambos jugos tienen el mismo aspecto. Además, en el estudio se informa que el estadístico o el evaluador de los resultados también se encuentra cegado, lo que minimizaría también el *sesgo de detección*.

Durante el período de seguimiento no se notificaron abandonos ni pérdidas, por lo que en el análisis de los resultados se emplea análisis por intención de tratar, disminuyendo el *sesgo de atrición.*

Ahora bien, es muy probable que el estudio presente un *sesgo de notificación*, ya que ocultan los resultados que no son estadísticamente significativos y resulta extraño que en un período total de 18 meses no se notifique ninguna pérdida.

Por todo ello, se considera que se trata de **un ensayo de buena calidad**, con bajo riesgo de sesgos, que se corresponde con la categoría **1+** según el sistema de jerarquización SIGN.

3.3 Síntesis de los estudios de intervención de probióticos incluidos

- **Sadeghi-boid 2019.** (55)

Resumen

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego, que tiene como objetivo **demostrar la eficacia de la profilaxis probiótica en ITU tras un primer episodio febril en niños con tracto urinario normal**. Los pacientes procedían de 4 clínicas hospitalarias de Irán en colaboración con cuatro universidades de Ciencias Médicas de Kurdistán, Mashhad, Semnan y Zahedan. Se llevó a cabo en el periodo comprendido entre enero de 2017 a noviembre de 2018.

Se incluyeron niños de entre 4 meses y 5 años tras un primer episodio de ITU febril aguda no complicada. Un total de 181 niños fueron seleccionados y asignados de forma aleatoria a cada grupo de tratamiento mediante una asignación al azar en una proporción 1:1 realizada por el

farmacéutico del centro o personal médico designado de acuerdo con un programa de aleatorización preespecificado. Finalmente, se asignó 91 participantes al grupo intervención y 90 al grupo control. Sin embargo, se produjo la pérdida de 20 individuos, 10 pertenecientes al grupo experimental y otros 10 pertenecientes al grupo control.

El grupo experimental recibió **una capsula probiótica de 500 mg que en su interior contenía 11 cepas diversas de Lactobacillus y Bifidobacterium spp, disuelto en 10 ml de agua con dextrosa al 5%**. Se administró como 0,5 ml/kg 2 veces al día. Por su parte, el grupo control recibió **agua potable** 0,5 ml/kg 2 veces al día. No se notificó ningún efecto adverso.

Los participantes del estudio fueron sometidos a un análisis por intención de tratar durante 18 meses. El seguimiento se realizó semanalmente mediante contacto telefónico con los padres y mensualmente mediante un examen físico de rutina. Se diagnóstico ITU en aquellos pacientes con un cultivo de 50.000 UFC/ml de un único uropátogeno. La muestra de orina era obtenida mediante cateterismo transuretral o punción suprapúbica. Los niños con ITU diagnosticada, fueron tratados con antibióticos apropiados según pautas aceptadas y posteriormente excluidos del estudio. Se evaluó la adherencia al tratamiento midiendo el volumen de probiótico sobrante. Aquellos participantes que cumpliesen <80% del protocolo mensualmente, eran excluidos del estudio.

Los resultados mostraron que los probióticos fueron superiores al placebo con respecto a eficacia ya que se observó un menor número de ITUs en grupo experimental (3 de 91 pacientes) frente grupo control (15 de 90) RR 0,40 (IC 95% 0,20-0,78); p<0,05. Resultados estadísticamente significativos.

En conclusión, la profilaxis con **probióticos redujo significativamente la incidencia de ITUs recurrentes** tras un primer episodio de IU febril.

Análisis

Destaca por ser un ensayo clínico aleatorizado, de diseño multicéntrico en grupos con características que no difieren entre sí. La muestra del estudio era relativamente grande con una duración de estudio adecuada para evaluar la función de los probióticos. Presenta un riesgo de *sesgo de realización* y *detección* bajo dado que es un estudio doble ciego efectuado de manera correcta.

La randomización se llevó a cabo mediante un programa de aleatorización preespecificado evitando cometer un *sesgo de selección*.

Es un estudio con análisis por intención de tratar que se cumple a lo largo del estudio, infiriendo bajo riesgo de cometer un *sesgo de atrición*. Por último, los datos aportados por los autores son correctos por lo que se evita cometer un riesgo de *sesgo de notificación*.

Aun así, presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, no se realizó un cribado rutinario con cistouretrografía miccional, impidiendo la exploración del efecto del RVU sobre la IU

recurrente y la eficacia de la profilaxis. Por otro lado, no se excluyeron los niños no circuncidados, pudiendo afectar a la validez del estudio e introducir sesgos. Por último, existe una limitación en la generalización del estudio ya que es un ensayo clínico realizado dentro de las redes de referencia de los hospitales universitarios.

Constituye un ensayo de **alta calidad**, con bajo riesgo de sesgos, que se corresponde con la categoría **1++** según el sistema de jerarquización SIGN.

3.4 Síntesis de las revisiones sistemáticas de arándanos incluidas

- **Cochrane 2012** (56)

  - **Ferrara 2009** (57)

    Ensayo clínico paralelo de 3 brazos, aleatorizado y abierto en el que se reclutaron 84 niñas de 3 a 14 años que asistieron a una clínica de nefrología pediátrica ambulatoria de Italia con más de un episodio de ITU en los últimos 12 meses. Se excluyeron aquellos que presentaron anomalías estructurales, deformidades del tracto urinario y/o función renal alterada.

    La intervención en el grupo experimental fue un **concentrado de arándano**, 50 mL por día durante 6 meses. Se comparó con un grupo que recibió **Lactobacillus GG**, 100 Ml 5 días al meses durante 6 meses y con otro grupo que no recibió **ningún tratamiento**.

    El criterio de valoración principal es presentar ITU sintomática (poliaquiuria, disuria, urgencia miccional, hematuria, nicturia, fiebre, dolor de espalda y $\geq 10^8$ UFC/L). Los resultados obtenidos muestran que el **concentrado de arándano reduce significativamente la aparición de ITU sintomática en comparación con el no tratamiento** [ITU en grupo arándano 5/27 vs ITU en grupo no tratamiento 18/27. RR 0,28 con IC 95% 0,12 – 0,64] y que **no hay diferencias significativas entre la prevención con arándano y con lactobacillus GG** [ITU en grupo arándano 5/27 vs ITU en grupo Lactobacillus GG 11/26. RR 0,44 con IC con 95% 0,18 – 1,09].

    Se puede considerar un ensayo de **baja calidad** con alto riesgo de sesgo (SIGN **1-**) [Riesgo de sesgo de selección con respecto a generación de la secuencia aleatoria bajo, y con respecto a la ocultación de la asignación indeterminado; Riesgo de sesgo de realización alto; Riesgo de sesgo de detección indeterminado; Riesgo de sesgo de atrición alto; Riesgo de sesgo de notificación bajo].

  - **Salo 2010** (58)

    Ensayo clínico paralelo, aleatorizado y doble ciego en el que se reclutaron 263 niños de 7 centros médicos de Finlandia que fueron remitidos por infección urinaria verificada en los 2 meses anteriores. Se excluyeron a aquellos que presentaban RVU de grado III-IV o malformaciones genitoureterales graves.

    La intervención en el grupo experimental fue un **jugo de arándano**, en una dosis de 5 ml/Kg hasta 300 ml, 1 a 2 dosis diarias, durante 6 meses. Mientras que el grupo control recibió un **jugo de placebo** con el mismo volumen y dosis por día que el de arándano.

El criterio de valoración principal fue presentar una recurrencia de la ITU. Los resultados obtenidos muestran que **el jugo de arándano no reduce significativamente la aparición de ITU sintomática en comparación con el placebo** [ITU en grupo experimental 20/126 vs ITU en grupo control 28/129. RR 0,73 con IC de 95% 0,44 – 1,23].

Se puede considerar un ensayo de **muy buena calidad** con muy bajo riesgo de sesgo (SIGN **1++**) [Riesgo de sesgo de selección con respecto a generación de la secuencia aleatoria bajo, y con respecto a la ocultación de la asignación bajo; Riesgo de sesgo de realización bajo; Riesgo de sesgo de detección indeterminado; Riesgo de sesgo de atrición bajo; Riesgo de sesgo de notificación bajo].

- **Uberos 2010** (59)

Ensayo clínico paralelo, aleatorizado y doble ciego en el que se reclutaron 198 niños de 1 mes a 13 años, con historia de ITU recurrente (2 o más infecciones en 6 meses), RVU de cualquier grado, ectasia piélica, hidronefrosis o alteración anatómica renal en los servicios de urología y nefrología pediátrica de un centro médico de España.

La intervención en el grupo experimental fue un **jarabe de arándano**, con una dosis de 0.2 ml/Kg., Mientras que el grupo control recibió tratamiento con antibiótico, en concreto **trimetoprim** 8 mg/Kg.

El criterio de valoración principal fue la aparición de ITU. Los resultados obtenidos muestran que **la efectividad del arándano no fue significativamente diferente a la de los antibióticos**, aunque sugiere un riesgo menor de infección para aquellos que tomaban productos de arándano [ITU en grupo arándano 8/75 vs ITU en grupo antibiótico 18/117. RR 0,69 con IC 95% 0,32 – 1,51].

Se puede considerar un ensayo clínico de **muy buena calidad** con muy bajo riesgo de sesgo (SING **1++**) [Riesgo de sesgo de selección con respecto a generación de la secuencia aleatoria bajo, y con respecto a la ocultación de la asignación bajo; Riesgo de sesgo de realización bajo; Riesgo de sesgo de detección indeterminado; Riesgo de sesgo de atrición bajo; Riesgo de sesgo de notificación bajo].

3.5 Síntesis de las revisiones sistemáticas de probióticos incluidas

- **Cochrane 2015.** (60)

  - **Ferrara 2009**. *Comentado anteriormente en la revisión Cochrane 2012.*

  - **Lee 2007.** (61)

Ensayo clínico aleatorizado en el que no se especifica el tipo de ciego y en el que participaron un total de 120 niños con RVU primario persistente tras 1 año tomando profilaxis antibiótica, todos ellos pertenecientes a la Universidad de Mujeres Ewha Mokdong Hospital.

Fueron divididos en 2 grupos, uno experimental tratado con 1g **Lactobacillus acidophilus** 108 UFC/g dos veces al día y otro control tratado con **trimetoprim/sulfametoxazol** 2/10 mg/kg/ día. El periodo de seguimiento para ambos grupos fue de 1 año.

Tras el análisis de resultados se evidenció que la disminución del número de ITU en el grupo experimental **no fue estadísticamente significativa** con respecto al grupo control [ITU en grupo experimental 11/60 vs. 13/60 en el grupo control RR 0,85 con IC 95% 0,41-1,74; p>0,05].

Debido al elevado riesgo de sesgos, es considerado un ensayo clínico de **mala calidad** (SIGN **1-**). Tanto el riesgo de cometer un sesgo de selección como de realización y detección es alto, ya que no se describe con detalle el proceso de asignación de los participantes en los grupos y no se describe el ciego utilizado, por lo que no sabemos si participantes, personal del estudio o evaluadores del estudio fueron cegados. Sin embargo, por realizar un análisis por intención de tratar contando los resultados de las pérdidas y por notificar correctamente todos los resultados obtenidos, los sesgos de atrición y notificación, respectivamente, son bajos.

- **Cochrane 2019.** (62)

  - **Lee 2007.** *Comentado anteriormente en la revisión Cochrane 2015*.

  - **Lee 2015.** (63)

Ensayo clínico paralelo, aleatorizado en el que se reclutaron 128 niños con RVU primario desde el grado I al V en una clínica del hospital universitario de Corea del Sur. Se excluyeron aquellos que presentaron RVU secundario e hipoplasia renal congénita.

La intervención en el grupo experimental fue el probiótico Lactobacillus acidophilus: 1 x 108 CFU/g dos veces al día, durante 1 año. Se comparó con un grupo control que recibió Cotrimoxazol (TMP/SMX 2/10 mg/kg/día) durante un año. La duración del seguimiento fue de 1 año.

Los resultados obtenidos muestran que la profilaxis probiótica con Lactobacillus acidophilus no reduce significativamente la aparición de ITU sintomática en comparación con el tratamiento con Cotrimoxazol. [ITU en grupo probiótico 21/64 vs ITU en grupo Cotrimoxazol 26/64. RR 0,81 con IC 95% 0,51 – 1,28].

Se puede considerar un ensayo de baja calidad con alto riesgo de sesgo (SIGN 1-) [Riesgo de sesgo de selección con respecto a generación de la secuencia aleatoria bajo, y con respecto a la ocultación de la asignación indeterminado; Riesgo de sesgo de realización alto; Riesgo de sesgo de detección alto; Riesgo de sesgo de atrición bajo; Riesgo de sesgo de notificación bajo].

  - **Mohseni 2013.** (64)

Ensayo clínico paralelo, aleatorizado en el que se reclutaron 106 niños con RVU y 4 o más ITU en el año anterior al estudio procedentes de un centro médico pediátrico de Irán. Se excluyeron aquellos que padecían RVU secundario, RVU bilateral y anomalías urogenitales, anomalías urogenitales, malformaciones anorectales, vejiga neuropática, ureterocele, anomalías concomitantes del tracto urinario superior, obstrucción PUJ y megauréter.

La intervención en el grupo experimental fue un probiótico de **Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium lactis** (dosis: 0,25 mL/kg por 10^7 CFU/mL) junto antibiótico (nitrofurantoína 1mg/kg/día) mientras que el grupo control recibió **profilaxis antibiótica** (nitrofurantoína 1mg/kg/día) ambos tratamientos durante dos años.

Los resultados obtenidos muestran que la administración de probióticos junto con antibióticos **no reduce significativamente la aparición de ITU** de repetición febriles en comparación con el tratamiento con antibióticos únicamente [ITU en probiótico + antibiótico 5/41 vs ITU en grupo antibiótico 18/27. RR 0,77 con IC 95% 0,26 – 2,23].

Se puede considerar un ensayo de **buena calidad** con alto riesgo de sesgo (SIGN **1++**) [Riesgo de sesgo de selección con respecto a generación de la secuencia aleatoria bajo, y con respecto a la ocultación de la asignación indeterminado; Riesgo de sesgo de realización indeterminado; Riesgo de sesgo de detección indeterminado; Riesgo de sesgo de atrición bajo; Riesgo de sesgo de notificación bajo].

3.6 Efectos de los arándanos en la prevención de ITU en el paciente pediátrico

3.6.1 Respecto a placebo / ningún tratamiento

En el desarrollo del metaanálisis se agruparon un total de 6 ensayos clínicos [Dotis 2014, Salo 2010, Dotis 2018, Wan 2016, Ferrara 2009 y Asfhar 2012] (n=533) para valorar el efecto preventivo de la administración de arándanos con respeto a placebo/ningún tratamiento y los cambios que genera en la incidencia de ITU.

Al agrupar los datos, se obtiene una $I^2 = 44,69\%$, interpretándose que la mayoría de los estudios muestran un efecto de mejora y la variabilidad de la magnitud de dicho efecto entre los ECAs analizados es moderada, por lo que la heterogeneidad es media. Por otro lado, la prueba Q de Cochrane evidencia una $Q_p > 0,1$ [$Q_p = 0,108$], por lo que finalmente, a pesar del resultado obtenido con el estadístico I^2, se considerarían estudios homogéneos y por tanto se agruparían mediante el modelo de efectos fijos.

El resultado del metaanálisis mostró un Riesgo Relativo (RR) de 0,47, con un intervalo de confianza estrecho [IC 95% (0,32 – 0,70)], evidenciando que el uso de arándanos como medida preventiva de la ITU es un factor protector ante la aparición de dicha enfermedad en el paciente pediátrico y que la reducción de la incidencia de esta enfermedad en los pacientes que consumieron productos de arándano es estadísticamente significativa (z = -4,96 con p<0,05).

Study name	Risk Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
Dotis 2014	0,29	0,14	0,60	17,16%
Salo 2010	0,73	0,43	1,23	32,32%
Dotis 2018	0,27	0,11	0,62	12,33%
Wan 2016	0,68	0,30	1,54	13,30%
Ferrara 2009	0,28	0,12	0,65	12,47%
Asfhar 2012	0,63	0,26	1,50	12,42%

Figura 3. Cálculo del metaanálisis según los diferentes ECAs incluidos en el análisis de ITU.

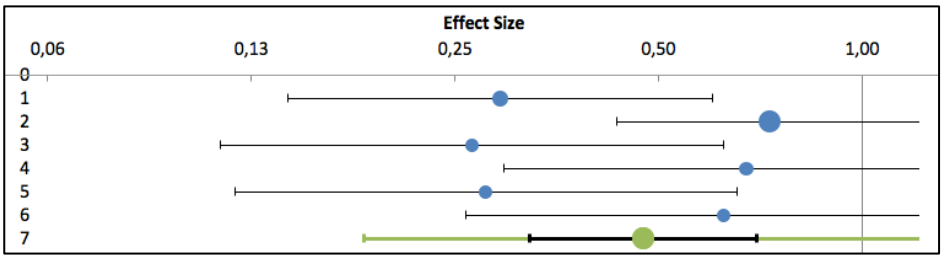


Figura 4. Forest Plot de la incidencia de ITU

3.6.2 Respecto a terapia antibiótica

Se agruparon los datos de 2 ECAs [Nishizaki 2009 y Uberos 2010] (n=223) para demostrar, mediante la realización del metaanálisis, el efecto preventivo de los arándanos con respecto a terapia antibiótica y los cambios que genera en la incidencia de ITU.

En este caso, los datos se agrupan con el modelo de efectos fijos dado que se observa una baja heterogeneidad al aplicar la prueba Q de Cochrane con una Q_p >0,1 [Q_p = 0,414]. Analizando el estadístico I^2, describe que el porcentaje de variabilidad debido a heterogeneidad es nulo [I^2=0,00%].

El resultado del metaanálisis mostró un RR de 0,79, lo que evidencia que el uso de arándanos posee un efecto protector con respecto a la terapia antibiótica en la aparición de dicha enfermedad en el paciente pediátrico. La diferencia en la incidencia de esta enfermedad en ambos grupos no es estadísticamente significativa, ya que el intervalo de confianza es amplio e incluye el valor nulo [IC 95% (0,01 – 82,61)] (z=-0,65 con p>0,05). No obstante, se trata de un resultado alentador, dado que buscamos la no inferioridad del arándano.

Study name	Risk Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
Nishizaki 2009	1,58	0,24	10,60	15,52%
Uberos 2010	0,69	0,32	1,52	84,48%

Figura 5. Cálculo del metaanálisis según los diferentes ECAs incluidos en el análisis de ITU.

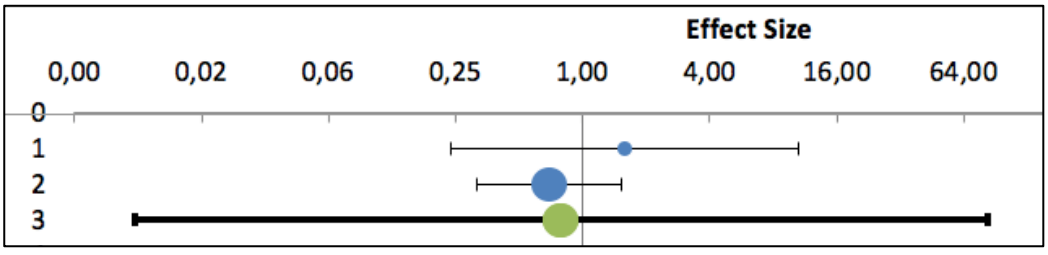


Figura 6. Forest Plot de la incidencia de ITU

3.7 Efectos de los probióticos en la prevención de ITU en el paciente pediátrico

3.7.1 Respecto a placebo / ningún tratamiento

En el desarrollo de este metaanálisis se agrupan los datos de 3 ECAs [Saghedi 2019, Ferrara 2009, Mohseni 2013] (n=319) para valorar el efecto preventivo de la administración de probióticos con respeto a placebo/ningún tratamiento y los cambios que genera en la incidencia de ITU.

Se lleva a cabo mediante el modelo de efectos fijos dado que se obtiene una Q_p>0,1 [Q_p = 0,181]. En cuanto a la sensibilidad, presenta un estadístico I^2 = 41,51%, interpretándose como que la mayoría de los estudios muestran un efecto de mejora y la variabilidad de la magnitud de dicho efecto es moderada, por lo que el nivel de heterogeneidad es medio.

El resultado del metaanálisis mostró un RR de 0.56, evidenciando que el uso de probióticos como medida preventiva de la ITU es un factor protector ante la aparición de dicha enfermedad en el paciente pediátrico. Sin embargo, la diferencia en la incidencia de esta enfermedad en los pacientes que consumieron probióticos con respecto a aquellos que no lo hicieron no es estadísticamente significativa, puesto que el intervalo de confianza incluye el valor nulo [IC 95% (0,22 – 1,47)]. Si bien es cierto que el valor p es menor a 0.05 (Z=-2,59 con p>0,05), cuando la prueba de significación difiere del IC es preferible anteponer el resultado del IC.

Study name	Risk Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
Saghedi 2019	0,20	0,06	0,67	13,15%
Ferrara 2009	0,63	0,37	1,08	70,04%
Mohseni 2013	0,77	0,26	2,26	16,81%

Figura 7. Cálculo del metaanálisis según los diferentes ECAs incluidos en el análisis de ITU.

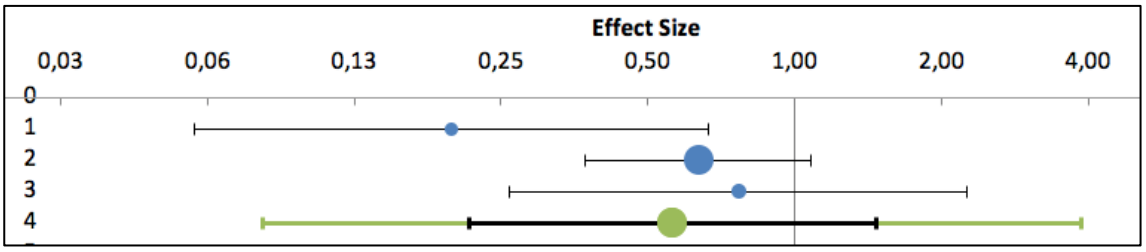


Figura 8. Forest Plot de la incidencia de ITU

3.7.2 Respecto a terapia antibiótica

Se agruparon 2 ECAs [Lee 2007 y Lee 2015] (n= 248) para la realización de este metaanálisis que valorará el efecto preventivo de los probióticos frente a terapia antibiótica y los cambios que genera en la incidencia de ITU.

Los datos de los diferentes ECAs recogidos en este metaánalisis son homogéneos por lo que los agrupamos con el modelo de efectos fijos [Q_p = 0,915]. En la valoración de su sensibilidad, presenta una I^2 = 0,00%, correspondiéndose con un nivel bajo de heterogeneidad, por lo que son ensayos clínicos perfectamente comparables.

El resultado global muestra un RR de 0,82, lo que evidencia que el uso de probióticos posee un efecto protector con respecto a la terapia antibiótica en la aparición de dicha enfermedad en el paciente pediátrico. La diferencia en la incidencia de esta enfermedad en ambos grupos no es estadísticamente significativa ya que el intervalo de confianza es amplio e incluye el valor nulo [IC 95% (0,07 – 10,05)] (z=-1,01 con p>0,05). No obstante, se trata de un resultado prometedor, dado que buscamos la no inferioridad del probiótico.

Study name	Risk Ratio	CI Lower limit	CI Upper limit	Weight
Lee 2007	0,85	0,41	1,75	28,96%
Lee 2015	0,81	0,51	1,28	71,04%

Figura 9. Cálculo del metaanálisis según los diferentes ECAs incluidos en el análisis de ITU.

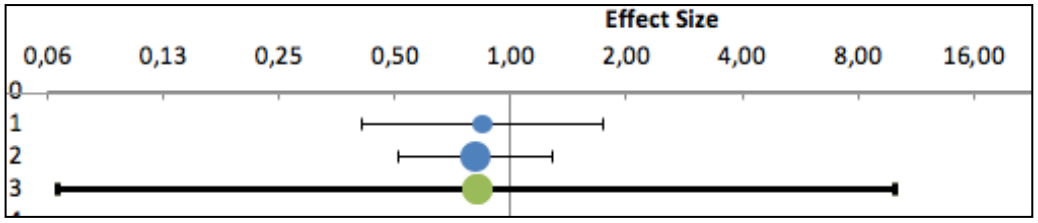


Figura 10. Forest Plot de la incidencia de ITU.

Resultados metaanálisis			
Arándanos respecto a placebo/ningún tratamiento	Arándanos respecto a antibióticos	Probióticos respecto a placebo/ningún tratamiento	Probióticos respecto a antibióticos
Modelo de efectos fijos Q= 9,04; Q_p = 0,108 I^2 = 44,69%	Modelo de efectos fijos Q= 0,67; Q_p = 0,414 I^2 = 0,00%	Modelo de efectos fijos Q= 3,42; Q_p = 0,181 I^2 = 41,51%	Modelo de efectos fijos Q= 0,01; Q_p = 0,915 I^2 = 0,00%
RR = 0,47 // IC 95% (0,32 – 0,70)	RR = 0,79 // IC 95% (0,01 – 82,61)	RR = 0,56 // IC 95% (0,22 – 1, 47)	RR = 0,82 // IC 95% (0,07 – 10,05)
Valor z = -4,96 // p one tailed < 0,05	Valor z = -0,65 // p two tailed > 0,05	Valor z = -2,59 // p one tailed > 0,05	Valor z = -1,01 // p two tailed > 0,05

4. DISCUSIÓN

Productos de arándanos

En la revisión sistemática más actual [Cochrane 2012] se concluyó que "*Los productos de arándano en comparación con el placebo no brindan beneficio en la mayoría de los grupos de población. En el subgrupo de niños se evidenció el mayor efecto, sin embargo, este resultado no fue significativo, lo que refleja el pequeño tamaño de la muestra y la poca frecuencia de los eventos*".

Con la adición de 4 nuevos estudios [Afshar 2012, Dotis 2014, Dotis 2018 y Wan 2016] se buscaba aumentar la potencia, en aras de evidenciar si el resultado no significativo obtenido en la revisión de referencia era fruto de una muestra demasiado reducida, tratándose en ese caso de un error tipo II o β. Los resultados obtenidos en este metaanálisis sugieren que esa podría haber sido la situación y que **los productos de arándano podrían reducir significativamente el riesgo de ITU recurrente en comparación con el placebo o ningún tratamiento en el paciente pediátrico** - RR de 0,47 [IC 95% (0,32 – 0,70)].

Sin embargo, el diseño de los 4 estudios añadidos se considera de baja calidad, con elevado riesgo de sesgos. La mayor debilidad de la evidencia fue el sesgo de notificación y el sesgo de atrición. Con respecto al sesgo de notificación, la mayoría de los estudios incluidos pretenden ocultar la información que no es estadísticamente significativa, lo que ha supuesto una clara limitación a la hora de elaborar la revisión sistemática. En lo que respecta al sesgo de atrición, se ha considerado una importante debilidad de la evidencia puesto que un gran número de pacientes fueron asignados al azar pero no incluidos en el análisis de resultado. No utilizar un análisis del tipo intención de tratar socava el proceso de asignación al azar y afecta a la validez interna del proyecto, dada la sobrevaloración del beneficio de la intervención del grupo experimental.

También debemos tener en cuenta que de los 4 nuevos estudios incluidos únicamente dos de ellos [Dotis 2014, Dotis 2018] concluían que la diferencia en la incidencia de ITU en ambos grupos (grupo intervención o arándano y grupo control o placebo) era estadísticamente significativa. Ambos estudios presentan un diseño de mala calidad y un muy elevado riesgo de sesgo.

Por tanto, aunque el objetivo de este metaanálisis era aumentar el tamaño muestral para conseguir la mayor precisión y potencia estadística posible, **la calidad de los ensayos incluidos puede comprometer la validez de los resultados del metaanálisis**, especialmente al combinar resultados de investigaciones sesgadas o metodológicamente deficientes, afectando en consecuencia a la estimación global del efecto y a la capacidad de extraer conclusiones definitivas.

Con la realización de este metanaálisis se pone de manifiesto la necesidad de elaborar estudios de intervención con un poder estadístico suficiente para detectar una diferencia significativa y realista entre ambos grupos (grupo intervención o arándano y grupo control o placebo), sin renunciar al diseño de buena calidad.

Con respecto a la terapia antibiótica, dos estudios compararon el producto de arándano con el antibiótico en niños [Uberos 2010, Nishizaki 2009].

Cuando se combinaron los datos, los resultados sugirieron que **en niños el producto de arándano no sólo parece igualmente eficaz, sino que podría proporcionar un riesgo menor de infección repetida en comparación con los antibióticos** – RR de 0,79 [IC 95% (0,01 – 82,61)]. Este análisis proporciona un resultado alentador ya que, como se ha comentado anteriormente, existe una necesidad creciente de encontrar una alternativa válida al antibiótico por las consecuencias que este tratamiento, de manera prolongada, puede provocar en el paciente pediátrico y en la aparición de gérmenes resistentes.

Una limitación, en este caso, sería el número tan reducido de estudios disponibles que evalúan la efectividad de los productos de arándano en comparación con la terapia antibiótica. Por ello, es fundamental hacer hincapié en este aspecto en investigaciones futuras especialmente en niños que parece ser el subgrupo de la población que mayor beneficio podría obtener.

Probióticos

Actualmente existen numerosos estudios en los que se investiga la eficacia de los probióticos en la prevención de ITU. En este caso, la revisión sistemática tomada de referencia [Cochrane 2015] concluyó que "*No hubo pruebas suficientes para determinar si los probióticos reducen o no el riesgo de infecciones urinarias adicionales en poblaciones de pacientes susceptibles en comparación con placebo o antibióticos profiláctico*." Sin embargo, esta conclusión se ve limitada por un alto riesgo de sesgos dado que incluye un escaso número de estudios, de mala calidad y con datos insuficientes para evidenciar un daño o beneficio de los probióticos.

Se llevó a cabo este metaanálisis con la intención de aumentar la potencia estadística y poder confirmar o rechazar la hipótesis de que los probióticos proporcionan un efecto beneficioso en la población pediátrica con un tamaño muestral considerable.

En primer lugar, se realizó un metaanálisis que agrupó estudios que comparaban la eficacia del probiótico frente a la del placebo [Ferrara 2009, Sadeghi 2019, Mohseni 2013], reflejando que **los probióticos a pesar de ser protectores, no reducen de manera significativa la incidencia de ITU** - RR 0,56 [IC 95% (0,22 – 1,47)].

Por otro lado, de los 3 estudios incluidos, únicamente uno de ellos [Sadeghi 2019] concluye que la profilaxis con probióticos redujo significativamente la incidencia de ITU, siendo esta eficacia más pronunciada en niñas que en niños. Esto sugiere que sería interesante realizar en el futuro estudios con características similares a este, es decir, ensayos clínicos de alta calidad (1++) con una muestra relativamente grande y con un periodo de seguimiento longevo para evaluar la eficacia de los probióticos, para así poder aplicar el uso de probióticos en la práctica clínica.

A pesar de que Sadeghi 2019 sea un ensayo clínico de alta calidad, surge la limitación en la generalización del estudio ya que se realizó dentro de las redes de referencia de los hospitales universitarios. Por otro lado, la población pediátrica que se estudia es caracterizada como sana y sin ninguna patología de base, además, no se realizó ningún cribado para detectar la presencia de RVU pudiendo afectar así a la validez del estudio.

Por tanto, aunque el objetivo de este metaanálisis era aumentar el número de estudios para conseguir la mayor precisión y potencia estadística posible, al incluir dos estudios [Ferrara 2009, Mohseni 2013] con un tamaño muestral pequeño y detalles metodológicos insuficientes con resultados sesgados, se vería afectada en consecuencia la estimación global del efecto y la capacidad para extraer conclusiones definitivas.

Con respecto a la terapia antibiótica, dos estudios compararon el uso de probióticos con el antibiótico en niños [Lee 2007, Lee 2015].

El resultado obtenido sugiere que **en niños el uso de probióticos podría proporcionar un riesgo menor de infección repetida en comparación con los antibióticos** - RR de 0,82 [IC 95% (0,07 – 10,05)]. Por lo que, de la misma manera que los arándanos, el uso de probióticos podría convertirse en una alternativa válida a la clásica profilaxis antibiótica.

Una de las limitaciones halladas es que ambos estudios son pequeños e imprecisos, llevándonos a la conclusión de que la evidencia puede presentar escasa certeza para respaldar la decisión sobre la eficacia de los probióticos en la prevención de ITU. Es por esto que, dada la creciente necesidad de encontrar una alternativa al uso de antibióticos y obteniendo resultados tan alentadores como los comentados anteriormente, surge la necesidad de promover la realización de estudios en los que se compare el uso de probióticos frente a antibióticos, ya que estudios más amplios y bien diseñados podrían aclarar su eficacia.

D-manosa

A pesar de que podría tratarse de una medida prometedora, la bibliografía disponible con respecto a esta variable es escasa y no se han encontrado artículos que cumplan los criterios de inclusión establecidos en nuestro estudio. Por ello, es importante destacar la D-manosa como una posible laguna de evidencia susceptible de atención en investigaciones futuras.

5. CONCLUSIÓN

Con la presente revisión sistemática y metaanálisis se evidencia que la administración de arándanos en el paciente pediátrico es un factor protector y podría prevenir de forma significativa las infecciones del tracto urinario.

El hecho de que los arándanos supongan un factor protector frente al uso de terapia antibiótica profiláctica sugeriría que los niños en tratamiento con arándanos presentarían un riesgo menor de infección en comparación con los que tomaban únicamente antibiótico, considerándose por lo tanto una alternativa segura a tener en cuenta en la práctica clínica.

Sin embargo, se necesitaría un mayor número de ensayos clínicos de buena calidad acerca de este tema, lo que resulta un tema susceptible de futuras revisiones.

Por otro lado, en cuanto a la toma de probióticos como medida profiláctica de ITU concluimos que, pese a que constituyen un factor protector, no son eficaces en la reducción de la incidencia de ITU, por lo que en este caso no serían una recomendación a tener en cuenta en la práctica clínica.

Es por ello que, recordando la importancia de buscar alternativas eficaces a la terapia antibiótica profiláctica, creemos que sería de utilidad el avance de la investigación en este ámbito con nuevos ensayos clínicos que buscaran nuevas cepas o una posología alternativa que resultara eficaz.

Evidencia	Nivel de evidencia
La toma de arándanos frente a placebo/ningún tratamiento en el paciente pediátrico constituye un factor protector y reduce la aparición de ITU de forma significativa. [RR = 0,47. IC 95% (0,32 – 0,70)].	**1+**
En la prevención de ITU con productos de arándano frente a terapia antibiótica, los arándanos constituyen un factor protector pese a no encontrarse diferencias significativas en la incidencia de ITU en la población pediátrica. [RR = 0,79. IC 95% (0,01 – 82,61)].	**1+**
La toma de probióticos frente a placebo/ningún tratamiento en el paciente pediátrico constituye un factor protector pero no reduce la aparición de ITU de forma significativa. [RR = 0,56. IC 95% (0,22 – 1,47)].	**1+**
En la prevención de ITU con probióticos frente a terapia antibiótica, los probióticos constituyen un factor protector pese a no encontrarse diferencias significativas en la incidencia de ITU en la población pediátrica. [RR = 0,82. IC 95% (0,07 – 10,05)].	**1+**

Tabla 3. Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis.

Recomendación	Grado de recomendación
Recomendamos el uso de productos de arándano en pacientes pediátricos con riesgo de presentar episodios de ITU recurrentes.	**B**
No recomendamos el uso de probióticos como medida preventiva de ITU recurrentes en pacientes pediátricos.	**B**

Tabla 4. Recomendación y grado de recomendación.

6. BIBLIOGRAFIA

1. González Rodríguez JD, Rodríguez Fernández LM. Infección de las vías urinarias en la infancia. Protoc diagn pediatr. 2014;1:91-108

2. Lozano JA. Infecciones del tracto urinario. Offarm. 2003;22(11):96-100.

3. Pinzón-Fernández MV, Zúñiga-Cerón LF, Saavedra-Torres JS. Infección del tracto urinario en niños, una de las enfermedades infecciosas más prevalentes. Rev Fac Med. 2018;66(3):393-8.

4. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. An Pediatría. 2019;90(6):400.e1-400.e9.

5. Ballesteros Moya, E. infección urinaria. Pediatr Integral. 2017; 21 (8): 511-517.

6. Rodrigo Gonzalo de Liria C, Méndez Hernández M, Azuara Robles M. Infección urinaria. Protoc diagn ter pediatr. 2011: 125-134.

7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2009/01

8. Benítez Fuentes R, Jiménez San Emeterio J. Infección del tracto urinario. Pediatr Integral. 2013;17(6): 402-411.

9. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.

10. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics.1999;103(4 Pt 1):843-52.

11. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. Paediatr Int Child Health. 2017;37(4):273-9.

12. Craig JC. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. Curr Opin Infect Dis. 2001;14(3):309-13.

13. Kunin CM, DeGroot JE. Sensitivity of a Nitrite Indicator Strip Method in Detecting Bacteriuria in Preschool Girls. Pediatrics. 1977;60(2):244-5.

14. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics.2011;128(3):595-610.

15. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, et al. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. Nephrol Carlton Vic.

2015;20(2):55-60.

16. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. Pediatr Clin North Am. 2019;66(1):1-13.

17. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de 2012;54(3):340-6.

18. Dotis J, Stabouli S, Pavlaki A, Papachristou F, Printza N. Cranberry Standardized Capsules May Prevent Recurrences of Urinary Tract Infections in Children. Clin Pediatri. 2018; 1: 1007

19. Wan K-S, Liu C-K, Lee W-K, Ko M-C, Huang C-S. Cranberries for Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Uncircumcised Boys. Altern Ther Health Med. 2016;22(6):20-3.

20. Hernández Marco R, Daza A, Mrín Serra J Infección urinaria en el niño (1 mes-14 años). Protoc diagn ter pediatr. 2008:53-73.

21. Summary of the evidence | Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng112/chapter/Summary-of-the-evidence

22. Ardila M, Rojas M, Santisteban G, Gamero A, Torres A. Infección urinaria en pediatría. Rev Repert Med Cir. 2015;24(2):113-22.

23. Kinney AB, Blount M. Effect of Carnberry Juice on Urinary pH. Nurs Res.1979;28(5):287-9.

24. Kahn HD, Panariello VA, Saeli J, Sampson JR, Schwartz E. Effect of cranberry juice on urine. J Am Diet Assoc. 1967;51(3):251-4.

25. 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;33(1):92-8.

26. 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.

27. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli in vitro. Phytochemistry. 2000;54(2):173-81.

28. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. Phytochemistry. 2005;66(18):2281-91.

29. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. Am J Clin Nutr. 2001;73(2 Suppl):361S-364S.

30. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. FEMS Immunol Med Microbiol.2001;30(1):49-52.

31. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. Int J Med Microbiol IJMM. 2010;300(1):57-62.

32. Bruce AW, Reid G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. Can J Microbiol. 1988;34(3):339-43.

33. Hawthorn LA, Reid G. Exclusion of uropathogen adhesion to polymer surfaces by Lactobacillus acidophilus. J Biomed Mater Res. 1990;24(1):39-46.

34. Heinemann C, van Hylckama Vlieg JE, Janssen DB, Busscher HJ, van der Mei HC, Reid G. Purification and characterization of a surface-binding protein from Lactobacillus fermentum RC-14 that inhibits adhesion of Enterococcus faecalis 1131. FEMS Microbiol Lett. 2000;190(1):177-80.

35. Osset J, Bartolomé RM, García E, Andreu A. Assessment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. J Infect Dis. 2001;183(3):485-91.

36. Velraeds MM, van de Belt-Gritter B, van der Mei HC, Reid G, Busscher HJ. Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a Lactobacillus acidophilus biosurfactant. J Med Microbiol. 1998;47(12):1081-5.

37. Klein T, Abgottspon D, Wittwer M, Rabbani S, Herold J, Jiang X, et al. FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation. J Med Chem. 2010;53(24):8627-41.

38. Domenici L, Monti M, Bracchi C, Giorgini M, Colagiovanni V, Muzii L, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(13):2920-5.

39. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol. 2014;32(1):79-84.

40. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(2):265.e1-265.e13

41. Cañedo Andalia R, Nodarse Rodríguez M, Labañino Mulet N. Similitudes y diferencias entre PubMed, Embase y Scopus. Rev Cuba Inf En Cienc Salud. 2015;26(1):84-91.

42. About the Cochrane Library | Cochrane Library. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-library

43. Esparza Olcina MJ, Ruíz-Canela Cáceres J, Ortega Páez E. Búsquedas con TRIP Database. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa ediciones3.0; 2015: p281-90.

44. Escribano J. Revisión clínica con fuentes MBE . Disponible en: https://documen.site/download/revision-clinica-con-fuentes-de-mbe_pdf

45. DynaMed . Disponible en: https://www.dynamed.com/

46. Moraga C J, Manterola D C, Cartes-Velásquez R, Urrutia V S. ¿Dónde y cómo buscar evidencia científica en medicina? Rev Chil Cir. 2014;66(5):502-7.

47. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.

48. ERIM Home - Instituto de Investigación de Gestión Erasmus - ERIM. Disponible en: https://www.erim.eur.nl/

49. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Metodología investigación: Revisiones sistemáticas y Metaanálisis (II). 2005. Disponible en: https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/revisiones-sistematicas-metaanalisis-ii/

50. Hak T, van Rhee H, Suurmond R. How to Interpret results of meta-analysis. SSRN Electron J. 2016; Disponible en: https://www.ssrn.com/abstract=3241367

51. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. J Urol. octubre de 2012;188(4 Suppl):1584-7.

52. Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Riva A, Togni S, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran®) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(2):389-393.

53. Mutlu H, Ekinci Z. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. ISRN Pediatr. 2012;2012:317280.

54. Nishizaki N, Someya T, Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux? Pediatr Int. 2009;51(3):433-4.

55. Sadeghi-Bojd S, Naghshizadian R, Mazaheri M, Ghane Sharbaf F, Assadi F. Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(3):305-310

56. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10(10):CD001321

57. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. Scand J Urol Nephrol. 2009;43(5):369-72.

58. Salo J, Kontiokari T, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, et al., salo, Kontiokari T. Randomized trial of cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children. Clinical Microbiology & Infection 2010;16(Suppl 2):S385-6.

59. Uberos J, Rodrguez-Belmonte R, Fernndez-Puentes V, Narbona-, Lpez E, Molina-Carballo A, Munoz-Hoyos A. Cranberry syrup vs. trimethoprim in the prophylaxis of recurrent urinary infection: A double-blind randomized clinical trial. Acta Paediatrica 2010;99(Suppl 462):48.

60. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD008772.

61. Lee SJ, Shim YH, Cho SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol. 2007;22(9):1315-20.

62. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD001532.

63. Lee SJ, Lee JW. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol Berl Ger. 2015;30(4):609-13.

64. Mohseni M-J, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, Paydary K, Mofid V, Joudaki H, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children. Iran J Pediatr. 2013;23(4):430-8

ANEXO I: RESUMEN EN INGLÉS Y EN CATALÁN

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in childhood (8-10% of girls and 2-3% of boys). Its severity lies in the kidney involvement that can occur due to recurrences, which may generate scarring or irreversible renal sclerosis. From this derives the importance of having effective and safe preventive measures, acquiring a growing role in non-pharmacological therapeutic strategies, such as cranberry products, probiotics or D-mannose.

Objective: To evaluate the efficacy of cranberry products, probiotics and D-mannose in the preventive treatment of UTI in pediatric patients.

Search methods: A primary search is performed on the non-pharmacological measures mentioned above in the Pubmed and Cochrane Library databases, identifying the studies by searching MEDLINE and CENTRAL. Likewise, a secondary search is carried out for them in TripDataBase, Dynamed and UpToDate.

Inclusion criteria: All randomized, quasi-randomized and crossover controlled trials (RCTs), systematic reviews and/ or meta-analyzes published up to October 2020 that analyze the use of cranberry products, probiotics or D-mannose as prophylaxis of UTI in pediatric population with risk of recurrence. Pediatric patients of all ages up to 18 years of age are included. Studies are included comparing oral administration of such non-pharmacological preventive measures with antibiotic therapy or placebo/ no treatment.

Selection methods: In order to apply the inclusion criteria, the articles are selected by critically reading the title, abstract and full text of the available articles.

Data collection and analysis: A systematic review of the finally selected studies is carried out, exhaustively evaluating the methodological quality and design of each one of them. A meta-analysis is subsequently carried out that integrates the results of the studies that are independent of each other but considered combinable. The summary estimates of the effect are obtained using a fixed effect model and the results are expressed using the Relative Risk (RR) association measure with its respective 95% confidence interval (CI) for dichotomous outcomes.

Results: With regard to the effect obtained for the variable cranberry compared to taking placebo / no treatment, a total of 6 RCTs (n = 533) are grouped in the meta-analysis, obtaining a RR of 0,47 and a 95% CI 0,32 – 0,70 which shows the protective effect of the same and the significant reduction in the appearance of UTI in the reference population. With regard to the variable cranberry compared to antibiotic therapy, a smaller number of studies, 2 RCTs (n = 223), were combined in the meta-analysis. This shows the absence of significant difference in the incidence of UTI between patients who consume cranberry products and those who follow antibiotic prophylaxis, with a RR of 0,79 and 95% CI 0,01 – 82,61.

On the other hand, regarding the effect obtained for the probiotics variable in comparison with taking placebo/ no treatment, a total of 3 RCTs (n = 319) are grouped in the meta-analysis, presenting a RR of 0,56 and a 95% CI 0,22 – 1,47 showing the protective effect of probiotics, but not a significant reduction in the disease.

Regarding the variable probiotics compared with antibiotic therapy, 2 RCTs (n = 248) are combined, obtaining an effect similar to that of cranberry products, a lack of significant difference in the incidence of UTI between both groups, with a RR 0,82 and 95% CI 0,07 – 10,05.

Conclusions: The administration of cranberry products as a preventive strategy for UTI in pediatric patients, unlike probiotics, seems to significantly reduce the recurrences of this disease. However, the quality of the included trials could compromise the validity of the results, the global estimate of effect and the ability to draw definitive conclusions. The need to investigate the effect of non-pharmacological preventive therapies (cranberry, probiotic, D-mannose) as an alternative to classical antibiotic prophylaxis in children should be emphasized, since it seems to be the subgroup of the population that could obtain the greatest benefit.

Keywords*: prevention, cranberries, probiotics, urinary tract infection.*

RESUM

Introducció: La infecció del tracte urinari (ITU) és una de les infeccions bacterianes més comunes en la infància (8-10% de les nenes i 2-3% dels nens). La seva gravetat rau en l'afectació renal que pot produir-se a causa de les recurrències, podent generar-se cicatrització o esclerosi renal irreversible. D'això deriva la importància de comptar amb mesures preventives efectives i segures, adquirint un creixent protagonisme estratègies terapèutiques no farmacològiques, com ara els productes de nabiu, els probiòtics o la D-manosa.

Objectiu: Avaluar l'eficàcia dels productes de nabiu, els probiòtics i la D-manosa en el tractament preventiu de l'ITU en el pacient pediàtric.

Mètodes de cerca: Es realitza una recerca primària sobre les mesures no farmacològiques esmentades anteriorment en les bases de dades de Pubmed i Cochrane Library, identificant els estudis mitjançant cerques a MEDLINE i CENTRAL. Així mateix s'efectua una recerca secundària de les mateixes en Tripdatabase, Dynamed i UpToDate.

Criteris d'inclusió: Es consideren per a la seva inclusió tots els assajos controlats aleatoris (ACA), cuasialeatorios i creuats, revisions sistemàtiques i/ o metanàlisi publicats fins a l'octubre de l'any 2020 que analitzen l'ús de productes de nabiu, probiòtics o D-manosa com a profilaxi de ITU en població pediàtrica amb risc de recurrències. S'inclouen pacients pediàtrics de totes les edats fins als 18 anys d'edat. S'inclouen estudis que comparen l'administració per via oral d'aquestes mesures preventives no farmacològiques amb teràpia antibiòtica o placebo/ cap tractament.

Mètodes de selecció: En nom d'aplicar els criteris d'inclusió, es realitza la selecció d'articles mitjançant la lectura crítica del títol, resum i text complet dels articles disponibles.
Recollida i anàlisi de dades: Es porta a terme una revisió sistemàtica dels estudis seleccionats finalment, avaluant de manera exhaustiva la qualitat metodològica i el disseny de cada un d'ells. Es realitza posteriorment una metanàlisi que integra els resultats dels estudis independents entre si però considerats combinables. Les estimacions resumides de l'efecte s'obtenen mitjançant un model d'efectes fixos i els resultats s'expressen mitjançant la mesura d'associació Risc Relatiu (RR) amb el seu respectiu interval de confiança (IC) de l'95% per als resultats dicotòmics.

Resultats: Pel que fa a l'efecte obtingut per a la variable nabius en comparació amb la presa de placebo/ cap tractament, s'agrupen un total de 6 ACAs (n = 533) en la metanàlisi, obtenint-se un

RR de 0,47 i un IC 95% 0,32-0,70 que evidencia l'efecte protector dels mateixos i la reducció significativa de l'aparició d'ITU en la població de referència. Pel que fa a la variable nabius en comparació amb teràpia antibiòtica es combinen un menor nombre d'estudis, 2 ACAs (n = 223), en la metanàlisi. Aquest mostra l'absència de diferència significativa en la incidència d'ITU entre pacients que consumeixen productes de nabiu i aquells que segueixen una profilaxi antibiòtica, amb un RR de 0,79 i un IC 95% 0,01-82,61.

D'altra banda, pel que fa a l'efecte obtingut per a la variable probiòtics en comparació amb la presa de placebo/ cap tractament, s'agrupen un total de 3 ACAs (n = 319) en la metanàlisi, presentant un RR de 0,56 i un IC 95% 0,22-1,47 que mostra l'efecte protector dels probiòtics, però no una reducció significativa de la malaltia.

Sobre la variable probiòtics en comparació amb teràpia antibiòtica, es combinen 2 ACAs (n = 248), obtenint-se un efecte semblant a el dels productes de nabiu, una mancança de diferència significativa en la incidència d'ITU entre els dos grups, amb un RR de 0,82 i un IC 95% 0,07-10,05.

Conclusions: L'administració de productes de nabiu com a estratègia preventiva de l'ITU en el pacient pediàtric, a diferència dels probiòtics, sembla reduir de manera significativa les recurrències d'aquesta malaltia. No obstant això, la qualitat dels assajos inclosos podria comprometre la validesa dels resultats, l'estimació global de l'efecte i la capacitat d'extreure conclusions definitives. S'ha de posar l'accent en la necessitat d'investigar l'efecte de les teràpies preventives no farmacològiques (nabiu, probiòtic, D-manosa) com a alternativa a la clàssica profilaxi antibiòtica en nens, ja que sembla ser el subgrup de la població que major benefici podria obtenir.

Paraules clau: *prevenció, nabius, probiòtics, infecció del tracte urinari.*

ANEXO II: CATEGORIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Generación de la secuencia.	Describe el método utilizado para general la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.
	Ocultamiento de la asignación.	Describe el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal.	Describe todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio, al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Describe todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudiado al conocimiento de que intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.
Sesgo de atrición	Datos de resultados incompletos	Describe la compleción de los datos de resultados para cada resultado principal, incluídos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Señala como los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y que encontraron.

Fuente modificado de: Alarcón Palacios M, Ojeda Gómez RC, Ticse Huaricancha IL, Cajachagua Hilario K. Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo. Rev Estomatológica Hered. 2016;25(4):304.

Tabla 2. Niveles de evidencia de SIGN para estudios de intervención.

1++	Metananálisis de alta calidad revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3. Grados de evidencia y fuerza de las recomendaciones de SIGN para estudios de intervención.

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.
√	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

ANEXO III: TABLAS DE EXCLUSIÓN DE ARTÍCULOS

Estudios de exclusión	
Hosseini 2017	Metaanálisis muy heterogéneo con baja calidad en el que se combina ensayos clínicos con estudios de cohortes.
Salo 2012	Se excluye del metaanálisis por sospecha de duplicación de Salo 2010 incluido en Cochrane 2012.
Fodda 1995; Schlager 1999	En la revisión sistemática de la Cochrane 2012 no se aportan los datos suficientes de dichos estudios.
Lee 2014	Ensayo clínico datado del 2014 que coincide en información con Lee 2015 incluido en la Cochrane 2019.
Ferrara 2009	Ensayo clínico incluido en la Cochrane 2015 y Cochrane 2012.
Uberos 2012	Ensayo clínico incluido en la Cochrane 2012.

ANEXO IV: TABLAS DE SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN DE ARÁNDANOS INCLUIDOS

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. J Urol. 2012 Oct;188(4 Suppl):1584-7* **Periodo de realización** No descrito.	**Diseño** Ensayo clínico randomizado, con triple ciego. **Objetivos** Eficacia del jugo de arándano para la prevención de infecciones del tracto urinario en niños. **Método enmascaramiento** Los pacientes fueron asignados al grupo placebo o experimental utilizando una tabla de números aleatorios, generada por un ordenador. Se ocultó la asignación al azar.	**Procedencia de la población** Clínica de urología pediátrica en British Columbia Children's Hospital, Vancouver. **Número/grupo de participantes** 40 · 20 Grupo experimental · 20 Grupo control **Características de los participantes** 39 niñas y 1 niño, de 5 a 18 años de edad con al menos 2 ITUS sintomáticas. Los pacientes con anomalías anatómicas (excepto reflujo vesicoureteral primario) fueron excluidos del estudio.	**Intervención grupo experimental** 2 cc/Kg de jugo de arándanos que contenía 37% de proantocianidinas (PAC). **Intervención grupo control** 2 cc/Kg de jugo de arándanos que no contenía PAC u otros productos sin arándanos. **Periodo de seguimiento** 12 meses. **Pérdidas post aleatorización** 12 (6 de cada grupo).	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** Teniendo en cuenta los pacientes que presentaron el evento (ITU) o incidencia: • Menor número de ITU en grupo experimental 5/14 vs grupo control 8/14. Pero las diferencias no son estadísticamente significativas RR 0.63 (IC 95% 0,27 – 1.44) p>0.05. Teniendo en cuenta el número de episodios en cada grupo: • Cinco ITU fueron identificadas en 5 pacientes en el grupo experimental vs 15 ITU fueron identificadas en 8 pacientes en el grupo control. RR 0.33 (IC 95% 0,12 – 0,91) p<0,05 . **Efectos adversos** Erupción cutánea.	El jugo de arándano con altas concentraciones de proantocianidina (PAC) puede reducir el número de episodios repetidos de ITU en niños. Sin embargo, sus beneficios preventivos contra las infecciones urinarias en los niños no son estadísticamente significativos si tenemos en cuenta la incidencia del evento en cada grupo. Si bien, si tenemos en cuenta de manera aislada el número de episodios en cada grupo, sí parece ser estadísticamente significativo.	**Comentarios** Solo pudieron entregar el jugo al área metropolitana de Vancouver, por lo que pacientes de zonas más remotas de la provincia fueron excluidos del estudio. Por lo que puede crear problemas de validez externa. En un primer momento, se especifica que todos los participantes fueron incluidos en el análisis de los resultados (análisis por intención de tratar), sin embargo, posteriormente sólo se evalúan aquellos que completaron el estudio (análisis por protocolo). Puede ser interesante el hecho de evaluar el número de episodios en cada grupo, independientemente de que sucedan en el mismo paciente. Sin embargo, debería haberse realizado de manera adecuada, calculando la media y la DE. **Riesgo de sesgos** • Sesgo de selección - Generación de la secuencia aleatoria: Bajo. Gracias a randomización empleada. - Ocultación de la asignación: Bajo. Se ocultó la asignación al azar. Ocean Spray Cranberries, Inc. proporcionó el jugo de grado y placebo. • Sesgo de realización: Bajo. Ya que se emplea triple ciego. La medida principal utilizada descrita es que ambos jugos (de arándano y de placebo) son de arándano, con ausencia de PAC en el de control. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo. • Sesgo de detección: Bajo. Ya que sí presenta cegamiento de los evaluadores del resultado. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo. • Sesgo de atrición: Alto, por análisis de los resultados por protocolo. • Sesgo de notificación: Alto. Puesto que solamente notifican los resultados estadísticamente significativos y ocultan los resultados no significativos.	**Escala SIGN** 1-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Dotis J, Stabouli S, Pavlaki A, Papachristou F, Printza N. Cranberry Standardized Capsules May Prevent Recurrences of Urinary Tract Infections in Children. Clin Pediatri. 2018; 1: 1007* **Periodo de realización** Junio 2016 – Mayo 2017	**Diseño** Ensayo clínico randomizado no cegado. **Objetivos** Eficacia arándano rojo profilaxis de infecciones recurrentes del tracto urinario en niños. **Método enmascaramiento** No descrito.	**Procedencia de la población** Servicio pediatría Hospital Hippokration, Grecia. **Número/grupo de participantes** 76 · 38 grupo experimental · 38 grupo control. **Características de los participantes** Niños entre 2 y 14 años con ITUs recurrentes, incluyendo niños con RVU I-II y disfunción vesical neurógena leve. Se excluyeron aquellos niños con RVU mayor o igual grado III y otras anomalías congénitas del riñón y del tractor urinario.	**Intervención grupo experimental** 125 mg de extracto seco de arándano (proanthocyanidins) + 7,5 mg Vit C + 2,5 mg Vit E. 2 cápsulas diarias, una vez al día. **Intervención grupo control** Nada (no usan placebo). **Periodo de seguimiento** 1 año. **Pérdidas post aleatorización** 11 (8 del grupo experimental y 3 del grupo control).	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** Menor número de ITUs en grupo experimental 5/30 vs. 22/35, RR 0,27 (IC 95% 0,11-0,63); *p<0.05*. Estadísticamente signficativo. Menor número de ITUs en grupo experimental en niños con RVU 1/6 vs. 7/8, RR 0,19 (IC 95% 0,03-1,16); *p>0.05* No estadísticamente significativo. **Efectos adversos** Ninguno.	El uso de una dosis baja de extracto de arándano fue efectivo para reducir el número de niños que experimentaron una recurrencia de la IU, el número real de recurrencias y el uso de antimicrobianos relacionados, lo que sugiere que el arándano es un tratamiento profiláctico efectivo para los niños con episodios recurrentes de IU. Todo esto hace que se proponga como medida eficaz y segura en el subgrupo de población pediátrica con IU recurrentes.	**Comentarios** Número de sujetos pequeños y las limitaciones impuestas por los datos pueden haber afectado a la capacidad para sacar conclusiones definitivas. No es un estudio doble ciego, por lo que surgen más limitaciones. En cuanto a los resultados obtenidos en niños con RVU, obtenemos una p > 0,05, mientras en el artículo, describen una p<0,05. **Riesgo de sesgos** · Sesgo de selección: - Generación de la secuencia aleatoria: Alto. Se describe como aleatorizado pero el método no es descrito. - Ocultación de la asignación: Indeterminado. Información insuficiente. · Sesgo de realización: Alto. Es un estudio no cegado. · Sesgo de detección: Alto. No existe cegamiento de los evaluadores del resultado. · Sesgo de atrición: Alto, por análisis de los resultados por protocolo. · Sesgo de notificación: Alto. El resultado obtenido en niños con RVU es no estadísticamente significativo mientras que los autores informan el resultado como estadísticamente significativo.	**Escala SIGN** 1-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Dotis J, Stabouli S, Pavlaki A, Papachristou F, Printza N, Samara S. Efficacy Of Cranberry Capsules To Prevent Recurrences Of Urinary Tract Infections. Pediatr Nephrol (2014); 29: 1649-1867* **Periodo de realización** No descrito.	**Diseño** Ensayo clínico randomizado **Objetivos** Eficacia del arándano para prevenir las recurrencias de las ITU en los niños **Método enmascaramiento** No descrito.	**Procedencia de la población** First Department Of Pediatrics, Aristotle University Of Thessaloniki , Hippokration Hospital. **Número/grupo de participantes** 76 · 38 grupo experimental · 38 grupo control **Características de los participantes** Niños y adolescentes de 2 a 18 años con antecedentes de episodios recurrentes de ITU. Se excluyeron a aquellos niños con RVU mayor o igual al grado III.	**Intervención grupo experimental** 2 cápsulas de arándano (cápsulas Mirtygil, Istituto Ganassini, SpA, Epsilon Health) por día. **Intervención grupo control** Cápsulas placebo (No se dan detalles). **Periodo de seguimiento** 1 año. **Pérdidas post aleatorización** No descrita.	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** Menor número de ITUs de repetición en grupo experimental 7/38 vs 24/38 RR: 0,29 (IC 95%0,14-0,59); *p<0,05*. Estadísticamente significativos. **Efectos adversos** Ninguno.	El uso de dosis tituladas de arándano fue eficaz para reducir el número de niños que experimentaron una recurrencia de la ITU, el número real de recurrencias y el uso de antimicrobianos relacionados, lo que sugiere que el arándano es un tratamiento profiláctico seguro y eficaz para los niños con episodios recurrentes de IU.	**Comentarios** Publicación a partir de resúmenes y revisiones sistemáticas. No se informa sobre la fuente de financiación. **Riesgo de sesgos** • Sesgo de selección: - Generación de la secuencia aleatoria: Indeterminado. Se describe como aleatorizado pero el método de aleatorización no es descrito. - Ocultación de la asignación: Indeterminado. Información insuficiente. • Sesgo de realización: indeterminado. Información insuficiente. • Sesgo de detección: Indeterminado. Insuficiente información. • Sesgo de atrición: Indeterminado. Insuficiente información. • Sesgo de notificación: Alto. No se informaron problemas relacionados con los síntomas de la infección urinaria y las anomalías del parénquima renal.	**Escala SIGN** 1-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Riva A, Togni S, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran®) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(2):389-393.* **Periodo de realización** No descrito.	**Diseño** Ensayo clínico, no randomizado, no cegado. **Objetivos** Eficacia como profilaxis de una suplementación oral que contiene un extracto de arándano muy estandarizado (Anthocran®) en sujetos jóvenes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes. **Método enmascaramiento** No descrito.	**Procedencia de la población** Italia. **Número/grupo de participantes** 36 · 19 grupo experimental · 17 grupo control **Características de los participantes** Sujetos, sin otra patología, en edad juvenil (entre 12 y 18 años) que padecían infecciones urinarias recurrentes.	**Intervención grupo experimental** Tratamiento estándar (consejos sobre estilo de vida e higiene) + suplementación diaria oral (120 mg de extracto de arándano (Anthocran®), estandarizado a 36 mg de proantocianidinas). **Intervención grupo control** Tratamiento estándar (consejos sobre estilo de vida e higiene). **Periodo de seguimiento** 2 meses. **Pérdidas post aleatorización** Ninguna.	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** El número medio de ITU observadas durante el registro en el grupo suplementado (0,31 ± 0,2) fue significativamente menor en comparación con el grupo de control (2,3 ± 1,3) y con el número medio de ITU evaluadas antes de la inclusión (1,74 ± 1,1) ($p<0.05$ para ambos). Además, con respecto a los síntomas de ITU durante el período de registro: Menor aparición de síntomas en grupo experimental 7/19 vs grupo control 13/17. RR 0.48 (IC 95% 0.25 – 0.92) $p<0,05$. **Efectos adversos** No descrito	Este estudio de registro de suplementos proporciona evidencia convincente sobre la eficacia de un suplemento oral, basado en un extracto de arándano rojo altamente estandarizado (Anthocran®), como profilaxis en sujetos jóvenes sanos que sufren de infecciones urinarias recurrentes.	**Comentarios** El período de seguimiento es demasiado corto para poder evaluar de manera adecuada las medidas preventivas. El número de participantes (n=36) en el estudio es muy reducido. **Riesgo de sesgos** • Sesgo de selección - Generación de la secuencia aleatoria: Alto. Puesto que no se especifica en ningún momento la aleatorización de los participantes. - Ocultación de la asignación: Alto, ya que no se oculta la asignación • Sesgo de realización: Alto. Ya que no se emplea ninguna medida de enmascaramiento o ciego de los participantes ni personal. No se emplea placebo en grupo control. • Sesgo de detección: Alto. Ya que no se especifica si se han usado medidas para cegar a los evaluadores de los resultados. • Sesgo de atrición: Bajo, por análisis de todos los participantes - análisis por intención de tratar (no pérdidas post-aleatorización). • Sesgo de notificación: Bajo. Por aporte correcto de los resultados obtenidos. Sin embargo, no se describe si aparece efectos adversos.	**Escala SIGN** 1-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Mutlu H, Ekinci Z. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. ISRN Pediatr. 2012;2012:317280* **Periodo de realización** No se comenta.	**Diseño** Ensayo clínico randomizado, cruzado, ciego simple. **Objetivos** Evaluar la eficacia de las cápsulas de arándano para prevención de ITU en niños con vejiga neurógena a causa de mielomeningocele. **Método enmascaramiento** No mencionado.	**Procedencia de la población** Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Kocaeli, Turquía. **Número/grupo de participantes** 20 **Características de los participantes** Niños ≤18 años con vejiga neurógena debido a mielomeningocele, que tomen anticolinérgicos y presenten cateterismo intermitente, incluyendo niños con RVU y cicatriz renal. Proporción hombre mujer (n): 7/13	**Intervención grupo experimental** 1 cápsula de arándano/ día. **Intervención grupo control** 1 cápsula de placebo/ día. **Periodo de seguimiento** 6 meses cada grupo, dejando entre ellos un periodo de lavado de 1 semana. **Pérdidas post aleatorización** Ninguna.	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** Disminución del ratio de ITU durante el periodo de toma de cápsulas de arándano 0,45±0,82 (0) vs. 0,70±0,92 (0,5). p<0,05. Disminución del número de pacientes con piuria durante la toma de cápsulas de arándano 16 vs. 2, RR 0,13 (IC 95% 0,03-0,47); p<0,05. **Efectos adversos** Ninguno.	El uso de cápsulas de arándano en niños con vejiga neurógena causada por mielomeningocele disminuye de forma significativa la tasa de ITU en el grupo general, niñas, pacientes sin RVU y con cicatriz renal. Como objetivo secundario, se observa que la tasa de piuria disminuye de forma significativa durante el periodo de toma de cápsulas de arándano.	**Comentarios** Sorprende que no se produzca ninguna pérdida postaleatorización. Debido al pequeño número de muestra (n=20) no se pudo llevar a cabo el análisis univariado y multivariado. **Riesgo de sesgos** • Sesgo de selección: - Generación de la secuencia aleatoria: Alto. No se especifica de qué manera se realizó la aleatorización de grupos. - Ocultación de la asignación: Indeterminado. Información insuficiente. • Sesgo de realización: Alto. Se utiliza una técnica de ciego simple, lo que podría incurrir a un "sesgo del entrevistador". • Sesgo de detección: Alto. Ya que no existe cegamiento de los evaluadores del resultado. • Sesgo de atrición: Alto. Se realiza un análisis por protocolo. • Sesgo de notificación: Bajo. Notifican todos sus resultados. No se producen pérdidas.	**Escala SIGN** 1-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica Nishizaki, N., Someya, T., Hirano, D., Fujinaga, S., Ohtomo, Y., Shimizu, T. and Kaneko, K., 2009. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux?. *Pediatrics International*, 51(3), pp.433-434. **Periodo de realización** Marzo de 2003 y julio de 2008.	**Diseño** No descrito. **Objetivos** Examinar si el jugo de arándano se puede sustituir por la profilaxis con antibióticos en la prevención de la IU en niños con RVU. **Método enmascaramiento** No descrito.	**Procedencia de la población** Saitama Children's Medical Center y colaboradores. **Número/grupo de participantes** 31 · 12 grupo experimental · 19 grupo control. **Características de los participantes** Niños con RVU. Se excluyeron a niños con RVU grado V.	**Intervención grupo experimental** 100 ml de jugo de arándano concentrado al 50% (Cranberry UR-50, Kikkoman Co., Japón) por día durante el periodo de observación. **Intervención grupo control** Dosis profiláctica de cefador de 5 a 10 mg / kg (Kefral, Shionogi Co., Japón). **Periodo de seguimiento** Desde 3 a 27 meses en el grupo experimental. Desde 5 a 15 meses en el grupo control. **Pérdidas post aleatorización** No descrita.	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** No existe un menor riesgo de ITU en el grupo experimental 2/12 vs 2/19 RR 1,50 (IC 95% 0,26-9,79); *p>0.05.* No estadísticamente significativos. **Efectos adversos** Ninguno en el grupo experimental. Heces blandas en el grupo control.	El jugo de arándanos en niños con RVU no sería una alternativa frente a la profilaxis con cefaclor para la prevención de ITUs recurrentes.	**Comentarios** El periodo de seguimiento de los individuos varia entre grupo control y grupo experimental. **Riesgo de sesgos** • Sesgo selección: - Generación de la secuencia: Alto.El método de enmascaramiento y la aleatorización no son descritos. - Ocultación de la asignación: Riesgo indeterminado. Información insuficiente. • Sesgo realización: Indeterminado. Información insuficiente. • Sesgo detección: Indeterminado. Información insuficiente. • Sesgo atrición: Bajo, por análisis de todos los participantes - análisis por intención de tratar • Sesgo notificación: Alto. Concluyen que el jugo de arándanos podría ser una alternativa en la profilaxis de ITU en pacientes con RVU, sin embargo, se obtiene un resultado no estadísticamente significativo. No se describen pérdidas del estudio.	**Escala SIGN** 1-

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2012;54(3):340-6.* **Periodo de realización** No descrito.	**Diseño** Ensayo clínico randomizado, con doble ciego. **Objetivos** Eficacia del jugo de arándano para prevenir las recurrencias de las infecciones urinarias en los niños. **Método enmascaramiento** Los niños fueron asignados al azar por un estadístico, con un tamaño de bloque de 4.	**Procedencia de la población** Servicio de pediatría de 7 hospitales de Finlandia. **Número/grupo de participantes** 263 · 129 grupo experimental · 134 grupo control **Características de los participantes** Niños de 1 a 16 años con antecedente de ITU.	**Intervención grupo experimental** Jugo de arandáno (41g de concentrado de arándano en 1L). Dosis: 5 ml/kg, hasta 300ml por día, en 1 o 2 dosis diarias durante 6 meses. **Intervención grupo control** Jugo de placebo con idéntica apariencia, olor, sabor y color, por día. Dosis: 5 ml/kg, hasta 300ml por día, en 1 o 2 dosis diarias durante 6 meses. **Periodo de seguimiento** 12 meses **Pérdidas post aleatorización** 8 niños por violación del protocolo en el momento del comienzo (3 en grupo experimental y 5 en grupo control). 27 niños por abandono durante el seguimiento (16 en grupo experimental y 11 en grupo control). La razón más común fue la renuncia del niño a beber el jugo.	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** 20 niños en grupo experimental (20/126) y 28 niños en grupo control (28/129) tuvieron al menos 1 episodio de ITU. Diferencia no estadísticamente significativa. RR 0.73 (IC 95% 0.44-1.23) p>0.05. No hubo diferencias en el tiempo entre estas primeras recurrencias. p>0.05. Con respecto al número de episodios en cada grupo, 27 episodios se contabilizaron en el grupo experimental vs 47 episodios en el grupo control. p<0.05. La densidad de incidencia de ITU por persona-año en riesgo fue 0.16 episodios menor en el grupo experimental. p<0.05. Los niños del grupo experimental necesitaron menos tiempo de antibióticos. p<0.05. **Efectos adversos** No descrito.	El jugo de arándanos no redujo significativamente el número de niños que experimentaron una recurrencia de ITU. Sin embargo, sí parece eficaz para reducir el número el número total de episodios y el uso de antimicrobianos relacionado. El efecto preventivo fue más evidente en la segunda mitad del período en cuestión. Este hecho podría deberse a la hipótesis de que los productos con arándanos actúan produciendo cambios en la flora bacteriana intestinal, haciéndola menos uropatológica. De manera que los cambios en la composición de la flora intestinal y la virulencia de los patógenos ocurren durante un período de tiempo determinado, por lo que la eficacia del jugo de arándano en la prevención de ITU no se manifiesta de inmediato.	**Comentarios** Para la elección tanto del tamaño de la muestra como del período de seguimiento, entre otros aspectos, se utilizó la experiencia en un ECA realizado anteriormente en mujeres adultas. Considero relevante la hipótesis que explicaría por qué la eficacia del jugo de arándano no se manifiesta de inmediato, puesto que sería decisivo a la hora de elegir el período de realización/seguimiento de estudios futuros. **Riesgo de sesgos** • Sesgo de selección - Generación de la secuencia aleatoria: Bajo. Gracias a randomización empleada. - Ocultación de la asignación Bajo. Ya que cada centro recibió sobres sellados antes del comienzo de la fase de contratación. Ambos jugos fueron fabricados y proporcionado por Ocean Spray Cranberries. Y se suministraban en cartuchos similares • Sesgo de realización: Bajo. Ya que se emplea doble ciego. La medida principal utilizada descrita es que ambos jugos (de arándano y de placebo) tienen el mismo aspecto, olor, sabor y color. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo. • Sesgo de detección: Indeterminado. Ya que no se comenta si existen medidas para cegar al evaluador de los resultados. • Sesgo de atrición: Bajo, Por análisis de todos los participantes - análisis de los resultados con intención de tratar • Sesgo de notificación: Bajo. Puesto que describen tanto los resultados estadísticamente significativos como los no significativos.	**Escala SIGN** 1++

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Wan KS, Liu Ck, Lee WK, Ko MC, Huang CS. Cranberries for Preventing Recurrent Urinary Tract Infections in Uncircumcised Boys. Altern Ther Health Med. 2016;22(6):20-23* **Periodo de realización** No descrito.	**Diseño** Ensayo clínico randomizado, con triple ciego. **Objetivos** Eficacia de jugo de arándano muy concentrado para la prevención de episodios repetidos de UTI en niños no circuncidados. **Método enmascaramiento** Usando números aleatorios generados por ordenador, los participantes fueron asignados al azar a 1 de 2 grupos, ya sea el grupo de intervención o el grupo de control.	**Procedencia de la población** Hospital de Taipei, Taiwán. **Número/grupo de participantes** 55 · 28 grupo experimental · 27 grupo control **Características de los participantes** Niños no circuncidados, de 6 a 18 años de edad, con antecedentes de ITU no complicada.	**Intervención grupo experimental** 120 ml/24 h de jugo de arándanos con proantocianidinas de tipo A. **Intervención grupo control** Jugo de placebo (jugo de tomate diluido con azúcar añadido). **Periodo de seguimiento** 18 meses (6 meses de intervención). **Pérdidas post aleatorización** Ninguna.	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** Menor número de ITU en grupo experimental 7/28 vs grupo control 10/27 Pero las diferencias no son estadísticamente significativas RR 0.68 (IC 95% 0,3 – 1.51) p>0.05. **Efectos adversos** Ninguno.	El jugo de arándano puede reducir el número de episodios repetidos de ITU en niños no circuncidados y puede tener efectos beneficiosos contra el crecimiento de patógenos bacterianos Gram-negativos. Sin embargo, sus beneficios preventivos contra las infecciones urinarias en los niños no son estadísticamente significativos.	**Comentarios** En el estudio se especifica que los resultados obtenidos son estadísticamente significativos (p<0.05), cuando realmente no lo son. El número de participantes en el estudio fue reducido (n=55) debido a limitaciones de una beca de estudios, lo cual podría llevar a un error beta / tipo II. **Riesgo de sesgos** • Sesgo de selección - Generación de la secuencia aleatoria: Bajo. Gracias a randomización empleada. - Ocultación de la asignación: Indeterminado • Sesgo de realización: Bajo. Ya que se emplea triple ciego. La medida principal utilizada descrita es que ambos jugos (de arándano y de placebo) tienen el mismo aspecto. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo. • Sesgo de detección: Bajo. Ya que sí presenta cegamiento de los evaluadores del resultado. Aunque no proporciona información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo. • Sesgo de atrición: Bajo, por análisis de todos los participantes – análisis por intención de tratar (no pérdidas post-aleatorización). • Sesgo de notificación: Alto. Puesto que ocultan los resultados no estadísticamente significativos. Además, no se notifica ninguna pérdida en un período de 18 meses.	**Escala SIGN** 1+

ANEXO V: TABLAS DE SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN DE PROBIÓTICOS INCLUIDOS

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Sadeghi-bojd S, Naghshizadian R, Mazaheri M, Ghane Sharbaf F, Assadi F. Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2019;9(3):305-310.* **Periodo de realización** Enero 2017 – Noviembre 2018.	**Diseño** Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, controlado, con doble cegado **Objetivos** Eficacia de la profilaxis probiótica tras la primera IU febril en niños con tracto urinario normal. **Método enmascaramiento** Asignación al azar en una proporción de 1:1. Aleatorización realizada por el farmacéutico del centro o personal médico designado de acuerdo con un programa de aleatorización preespecificado.	**Procedencia de la población** 4 clínicas hospitalarias en Irán en colaboración con la Universidad de Ciencias Médicas del Kurdistán, la Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad, la Universidad de Ciencias Médicas de Semnan y la Universidad de Ciencias Médicas de Zahedan. **Número/grupo de participantes** 181 · 91 Grupo experimental · 90 Grupo control **Características de los participantes** Niños entre 4 meses y 5 años tras primer episodio de IU febril aguda no complicada en niños sanos. Se excluyen niños con síndrome de inmunodeficiencia, disfunción miccional, función renal anormal o anomalía estructural, antecedentes de reflujo vesicoureteral (RVU), hipertensión o insuficiencia hepática y niños que recibieron terapia antibiótica concomitante o que habían usado probióticos en los 3 meses anteriores al estudio.	**Intervención grupo experimental** Cápsula probiótica de 500 mg (contiene 11 cepas diversas de Lactobacillus y Bifidobacterium spp) disuelto en 10 ml de agua con dextrosa al 5% (se administra como 0,5 ml/kg) 2 veces al día. **Intervención grupo control** Placebo (agua potable 0,5 ml/kg) 2 veces al día **Periodo de seguimiento** 18 meses. **Pérdidas post aleatorización** 20 (10 de cada grupo)	**Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p)** Menor número de ITU en grupo experimental 3/91 vs 15/90, RR 0,40 (IC 95% 0,20-0,78); p < 0.05. Las diferencias son estadísticamente significativas. **Efectos adversos** Ninguno	Profilaxis con probióticos redujo significativamente la incidencia de ITUs recurrentes tras primer episodio de IU febril. Eficacia más pronunciada en las niñas que en los niños.	**Comentarios:** Se obtuvo una muestra de población pediátrica relativamente grande con una duración adecuada para evaluar la función de los probióticos. Limitación en la generalización del estudio ya que el estudio se realizó dentro de las redes de referencia de los hospitales universitarios. No se realizó un cribado rutinario con cistouretrografía miccional, impidiendo la exploración del efecto del RVU sobre la IU recurrente y la eficacia de la profilaxis. No se incluyeron los niños no circuncidados, pudiendo afectar a la validez del análisis e introducir sesgos. **Riesgo de sesgos:** · Sesgo selección: - Generación de la secuencia aleatoria: Bajo. Gracias a randomización empleada. - Ocultación de la asignación: Indeterminado. No aporta información suficiente · Sesgo realización: Bajo. Ya que se emplea doble ciego. Los participantes y los investigadores estaban cegados al contenido de las botellas. · Sesgo detección: Bajo. Ya que presenta cegamiento de los investigadores. · Sesgo atrición: Bajo. Por análisis de todos los participantes (análisis por intención de tratar) · Sesgo notificación: Bajo. Los autores informan los datos correctamente.	**Escala SIGN** 1++

ANEXO VI: TABLAS DE SÍNTESIS DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database of Syst Rev. 2012; 10 (10): CD001321* De la revisión sistemática se seleccionó el subgrupo de niños: **Ferrara 2009** **Salo 2010** **Uberos 2010** **Periodo de búsqueda** Julio 2012	**Objetivos** Evaluar la eficacia de los productos de arándano frente a cualquier otra medida, como prevención de ITUs, en población susceptible como son los niños con ITU recurrente. **Diseño de los estudios** 5 Ensayos clínicos randomizados (con diseño cruzado o paralelo)	545 niños **Características de los participantes:** **Ferrara 2009** (n 84), **Salo 2010** (n 263) y **Uberos 2010** (n 198): niños con riesgo de ITU recurrente.	Jugo de arándano o un producto de arándano tomado por los participantes durante al menos un mes. En concreto: **Ferrara 2009:** concentrado de arándano, 50 mL en 50 mL de agua **Salo 2010**: Jugo de arándano 5mL/kg hasta 300mL,1-2 dosis diarias **Uberos 2010**: Jarabe de arándano: 0,2 mL / kg	**Ferrara 2009:** Probióticos-Lactobacillus GG: 100 mL / Ningún tratamiento **Salo 2010**: Jugo de placebo en la misma cantidad y dosis que el de arándano **Uberos 2010**: Trimetoprim 8 mg/kg	**1. Arándano vs placebo / agua / no tratamiento** Los productos de arándano VS placebo, agua o no tratamiento, no redujeron significativamente la aparición de IU sintomática en niños. Subgrupo: RR 0,48 (IC del 95%: 0,19 a1,22) p>0.05 **Ferrara 2009**. 5/27 en grupo arándano vs 18/27 en grupo control con no tratamiento. RR 0.28 (IC del 95%: 0,12 a 0.64) **Salo 2010**. 20/126 en grupo arándano vs 28/129 en grupo control con placebo. RR 0.73 (IC del 95%: 0.44 a 1.23) **2. Arándano vs ATB** En niños con ITU recurrente, la efectividad del arándano no fue significativamente diferente de los antibióticos. Aunque sugiere un riesgo menor de infección para los que tomaban productos de arándanos en comparación con ATB. **Uberos 2010**: 8/75 en grupo arándano vs 18/117 en grupo ATB. RR 0,69 (IC del 95%: 0,32 a 1,51) **3. Arándano vs Probióticos** En niños no se demostró una reducción significativa de la ITU sintomática con arándano en comparación con probiótico **Ferrara 2009**: 5/27 en grupo arándano vs 11/26 en grupo control con probióticos. RR 0,44 (IC del 95%: 0,18 a 1.09).	Los productos de arándano en comparación con el placebo no brindan beneficios en la mayoría de población, y es probable que el beneficio en algunos subgrupos, como en niños, sea muy pequeño. Los resultados sugieren que el arándano puede ser tan efectivo como los antibióticos, especialmente en niños cuando comparamos con los resultados obtenidos en mujeres adultas. En niños no se ha demostrado una efectividad significativamente mayor de los arándanos sobre los probióticos La gran cantidad de abandonos de algunos de los estudios indica que los productos de arándano, particularmente en forma de jugo, pueden no ser tolerados durante largos períodos de tiempo Las cápsulas o píldoras de arándano pueden superar algunos problemas con el cumplimiento y no parecen ser más efectivas que el jugo.	**Comentarios** Los resultados del seguimiento de la adherencia fueron muy variables y varios estudios informaron que los participantes se retiraron debido a la naturaleza desagradable o intolerable del producto de arándano. La tasa de abandonos y las pérdidas durante el seguimiento variaron considerablemente entre los estudios. Con respecto al subgrupo de niños. 2 estudios no informaron de ningúna pérdida durante el seguimiento (**Uberos 2010**). Y en el resto, las tasas de abandono fueron de 5% (**Ferrara 2009**) y 10% (**Salo 2010**) **Riesgo de sesgos** En el subgrupo de niños: • Sesgo de selección - Generación de la secuencia aleatoria: 100% bajo - Ocultación de la asignación: 66.6% bajo, 33.3% indeterminado • Sesgo de realización: 66.6% bajo, 33.3% alto • Sesgo de detección: 100% indeterminado • Sesgo de atrición: 66.6% bajo, 33.3% alto • Sesgo de notificación: 100% bajo	**Escala SIGN** 1++

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica *Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD008772.* De la revisión sistemática se seleccionó el subgrupo de niños: **Ferrara 2009** **Lee 2007** **Periodo de búsqueda** Hasta el 21 de Septiembre de 2015.	**Objetivos** Comparar probióticos con otras intervenciones profilácticas (antibióticos, jugo de arándano, estrógeno tópico) para determinar si son una ventaja terapéutica en la prevención de IU. **Diseño de los estudios** Ensayos clínicos aleatorizados o cuasialeatorizados.	204 niños. **Características de los participantes:** **Ferrara 2009** (n 84): niñas con riesgo de ITU recurrente sin profilaxis antimicrobiana. **Lee 2007** (n 120): niños con RVU primario persistente tras 1 años de profilaxis antibiótica.	**Ferrara 2009:** $4x10^7$ CFU de *Lactobacillus GG*/100 mL 5 días/mes durante 6 meses. **Lee 2007:** $1x10^8$ CFU /g de *Lactobacillus acidophilus*, 2 veces al día durante 1 año.	**Ferrara 2009:** 7,5g concentrado de arándano y 1,7g de concentrado de arándano rojo en 50 ml de agua sin azúcar, diariamente durante 6 meses/ Ningún tratamiento. **Lee 2007:** Trimetoprim/sulfametoxazol 2/10 mg/kg /día durante 1 año.	**1. Probiótico vs. placebo.** Disminución no significativa del riesgo de IU bacteriana sintomática entre los tratados con probióticos y placebo/nada. **Ferrara 2009:** 11/26 en el grupo probiótico vs. 18/27 en el grupo sin tratamiento. RR 0,63 IC95% 0,38-1,07. **2. Probiótico vs. antibiótico.** Reducción no significativa del riesgo de IU bacteriana sintomática entre los tratados con probióticos y antibióticos → 1 estudio, 223 participantes, RR 1,12 IC (0,95-1,33), p>0,05. **Lee 2007:** 7/48 grupo probiótico vs. 13/48 grupo control. RR 0,54. IC95% 0,24-1,23.	Las infecciones urinarias no se reducen de forma significativa con el uso de probióticos en comparación con placebo o ningún tratamiento. Sin embargo, no se puede descartar un beneficio ya que los datos fueron pocos y derivan de estudios pequeños con informes metodológicos deficientes.	**Comentarios** No se realizó la comparación de probióticos vs. jugo de arándano debido a que no hay evidencia de que éste último presente eficacia o seguridad comprobadas frente a placebo. La mayoría de estudios cuentan con tamaños muestrales pequeños y detalles metodológicos insuficientes, lo que hace imposible establecer conclusiones firmes debido al elevado riesgo de sesgo de los estudios incluidos. **Riesgo de sesgos:** En el subgrupo de niños: • Sesgo de selección: - Generación de la secuencia aleatoria: 50% bajo, 50% indeterminado. - Ocultación de la asignación: 100% indeterminado. • Sesgo de realización: 50% alto, 50% indeterminado. • Sesgo de detección: 50% alto, 50% indeterminado. • Sesgo de atrición: 100% indeterminado. • Sesgo de notificación: 100% indeterminado.	**Escala SIGN** 1++

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS SESGOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cita bibliográfica Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Kidney and Transplant Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2(2):CD001532. De la revisión sistemática se seleccionaron los siguientes ensayos clínicos: **Lee 2007** **Lee 2015** **Mohseni 2013** **Periodo de búsqueda** Actualización de una revisión publicada por primera vez en 2004 y actualizada en 2007 y 2011. Búsqueda hasta 2018.	**Objetivos** Evaluar los beneficios y daños de las opciones de tratamiento actualmente disponibles para el RVU primario: quirúrgico, no quirúrgico o ninguna intervención. **Diseño de los estudios** 34 estudios. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y ensayos controlados cuasialeatorios. De estos 34 estudios, tres de ellos, compararon antibióticos a largo plazo en dosis bajas frente a probióticos.	333 participantes en los estudios 3 incluidos, de los cuales 133 eran niñas y 200 niños. **Lee 2007**: 120 niños con RVU **Lee 2015**: 128 niños con RVU En Lee 2007 y Lee 2015 se compara la efectividad del probiótico frente antibiótico. **Mohseni 2013:** contaron con 85 niños donde se comparó una combinación de dos cepas de probióticos más antibiótico frente antibióticos solo. En pacientes con RVU primario diagnosticado mediante cistoureterograma miccional (CUGMS), con o sin ITU. Criterios de exclusión: -**Lee 2007:** pacientes con RVU secundario. -**Lee 2015:** hipodisplasia renal congénita; RVU secundario. -**Mohseni 2013**: RVU bilateral;RVU bilateral y anormalidades urogenitales; vejiga neurógena; megaureter; anomalías urogenitales; malformaciones ano-rectales; ureterocele; anomalías concomitantes del tracto renal superior ; obstrucción PUJ.	**Lee 2007:** Probiótico (*Lactobacillus acidophilus* 1 x 10^8 CFU/g ATCC 4356 dos veces al día) durante un año presuntamente. **Lee 2015:** Probiótico (*Lactobacillus acidophilus* 1 x 10^8 CFU/g dos veces al día) durante un año. **Mohseni 2013:** 2 cepas de probióticos (*Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium lactis* – dosis de 0,25 mL/kg por 10^7 CFU/mL) más antibiótico (nitrofurantoína 1mg/kg/día) durante dos años.	**Lee 2007** Profilaxis antibiótica (Cotrimoxazol 2/10 mg/kg una vez al día) durante un año presuntamente. **Lee 2015:** Profilaxis antibiótica (Cotrimoxazol 2/10 mg/kg una vez al día) durante un año. **Mohseni 2013:** Profilaxis antibiótica (nitrofurantoína 1mg/kg/día) durante dos años.	**1. Probiótico vs. antibiótico.** **Lee 2007**: Eficacia de probióticos frente a profilaxis antibiótica en ITU de repetición sintomática 11/60 vs 13/60 RR: 0,85 (IC 95%0,41-1,74); *p>0,05.* No estadísticamente significativos. **Lee 2015:** Eficacia de probióticos frente a profilaxis antibiótica en ITU de repetición sintomática 21/64 vs 26/64 RR: 0,81 (IC 95%0,51-1,28); *p>0,05.* No estadísticamente significativos. **Lee 2007:** Eficacia probióticos en ITU febril al año 9/60 vs 11/60 RR 0,82 (IC 95% 0,37 – 1,83); *p>0,05.* No estadísticamente significativos. **2.Probióticos + Antibiótico vs Antibiótico** **Mohseni 2013:** Eficacia probióticos + antibióticos frente a antibióticos solo en prevención de ITU de repetición febriles 5/41 vs 7/44 RR:0,77 (IC 95% 0,26-2,23) *p>0,05.* No estadísticamente significativos.	Las terapias complementarias como los probióticos y el arándano se probaron en uno o dos estudios y no proporcionan evidencia de certeza suficiente para apoyar o negar su uso. Los probióticos dan lugar a una diferencia baja o ninguna en el riesgo de ITU sintomático. En cuanto al uso de probióticos más antibióticos frente al uso de antibióticos solo, no aporta diferencias entre los dos grupos para las ITUs de repetición febriles.	**Comentarios** El metaanálisis realizado entre Lee 2007 Y Lee 2015 concluye que ambos textos son homogéneos por lo que los estudios son combinables ya que el estadístico I^2 = 0%; además según la prueba Q de Cochrane, tiene una p >0,1. Mediante estos parámetros estadísticos confirmamos que son artículos homogéneos. Por otro lado el resultado obtenido es el siguiente: Eficacia de probióticos frente a profilaxis antibiótica en ITU de repetición sintomática 32/124 vs 39/124RR 0,82 (IC 95% 0,56-1,21). p>0,05 No son estadísticamente significativos En el caso de los dos primeros estudios (Lee 2007a/ Lee 2015 a), se tratan de estudios pequeños e imprecisos, lo que lleva a la conclusión de que la evidencia tiene poca certeza. Estos estudios, no aportan suficiente certeza para respaldar la decisión sobre la eficacia de los probióticos para prevenir las ITU en niños. En estudios más amplios y bien diseñados pueden aclarar su eficacia. **Riesgo de sesgos:** • Sesgo selección: - Generador de la secuencia: 75 % bajo riesgo. 25% alto riesgo. - Ocultación de la asignación: 75% riesgo indeterminado. 25% alto riesgo. • Sesgo realización: 25% riesgo indeterminado. 75% alto riesgo. • Sesgo detección: 33% bajo riesgo. 33% riesgo indeterminado. 33% alto riesgo. • Sesgo atrición: 100% bajo riesgo. • Sesgo notificación: 100% bajo riesgo.	**Escala SIGN** 1++

PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			0
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	0
RESUMEN			2
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			5
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	14
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	15
MÉTODOS			16
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	16
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	16
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	18
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	18
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	18
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	20
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	21
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.	21

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	20
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	23
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	24-38
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	24-38
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	38-41
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	38-41
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	42
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	42
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	45
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097