



Universitat de les Illes Balears

Valoración de la efectividad de la ingesta de arándano ante infección de orina en pacientes institucionalizados con sonda vesical.

LAURA ASENSIO GARCÍA

(Diplomada Universitaria en Enfermería, 2007, UCAM)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Junio, 2016

Autora _____ *Laura Asensio García* _____

[06/07/16]

Certificado _____ *Dra. Silvia Fernández de Mattos* _____

Tutor a del Trabajo

Aceptado _____ *Dr. Josep Antoni Tur Marí* _____

Director del Máster Universitario en Nutrición Humana y Calidad de los Alimentos

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 4 |
| 1.1. PALABRAS CLAVE..... | 4 |
| 2. ANTECEDENTES..... | 5 |
| 2.1. INFECCIÓN DE ORINA | 5 |
| 2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS | 6 |
| 2.3. INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS ASOCIADAS A CATÉTERES VESICALES | 6 |
| 2.4. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS..... | 8 |
| 2.5. ARÁNDANO | 10 |
| 2.5.1. Origen e historia..... | 10 |
| 2.5.2. Variedades de Arándanos..... | 11 |
| 2.5.3. Composición del Arándano..... | 11 |
| 2.5.4. Propiedades del Arándano. | 14 |
| 2.5.4.1. Propiedades a nivel urológico | 14 |
| 2.5.4.2. Propiedades a nivel cardiovascular | 15 |
| 2.5.4.3. Propiedades a nivel digestivo | 15 |
| 2.5.4.4. Propiedades anticancerígenas | 15 |
| 2.5.4.5. Propiedades antioxidantes | 16 |
| 2.5.5. Presentación comercial. | 16 |
| 2.6. FISIOPATOLOGÍA | 17 |
| 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO..... | 20 |
| 4. BIBLIOGRAFÍA..... | 21 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 23 |
| 6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO | 23 |
| 6.1. OBJETIVO GENERAL | 23 |
| 6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 23 |
| 7. METODOLOGÍA..... | 23 |
| 7.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA | 23 |
| 7.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO | 23 |
| 7.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 7.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN..... | 24 |
| 7.2.3. TAMAÑO MUESTRAL..... | 25 |
| 7.2.4. TÉCNICA DE MUESTREO..... | 25 |
| 7.3. DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 26 |
| 7.4. VARIABLES | 26 |
| 7.5. INSTRUMENTACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS..... | 26 |
| 7.6. ANÁLISIS DE DATOS..... | 27 |
| 7.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 28 |
| 8. PLAN DE TRABAJO..... | 28 |
| ANEXO 1..... | 32 |
| ANEXO 2..... | 34 |
| ANEXO 3..... | 36 |
| ANEXO 4..... | 37 |
| ANEXO 5..... | 38 |

1. RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad del consumo del arándano en la prevención de bacteriuria, en pacientes portadores de sonda vesical.

Diseño: Estudio analítico experimental prospectivo longitudinal. Es un ensayo clínico con un grupo intervención y grupo control a simple ciego.

Ámbito del estudio: Hospital Perpetuo Socorro, Hospital Perpetuo Socorro Alameda, Residencia Los Almendros, Residencia Maristas y Hospital de la Caridad “Los Pinos”.

Sujetos de estudio: La población de estudio corresponderá a pacientes portadores de sondaje vesical que se encuentren ingresados en Centros de cuidados crónicos del Área 2 (Cartagena) de la Región de Murcia.

Instrumentación: Los datos se recogerán con registro diseñado para el estudio, se realizarán urocultivos por siembra de asa calibrada de 0.01ml, el grupo intervención será tratado con extracto de arándano 500mg en cápsulas.

Determinaciones: Estudiar si existen diferencias en la incidencia de bacteriurias en pacientes portadores de sonda vesical entre grupo intervención y grupo control. Se administrará a cada paciente del grupo intervención una cápsula de extracto de arándano 500mg cada 12h La recogida de la muestra se realizará durante la técnica de cambio de sondaje vesical mensual, a través de la nueva sonda.

1.1. PALABRAS CLAVE

DeCS: Catéter de permanencia, infección, *Vaccinium macrocarpon*.

MeSH: Urinary catheter, urinary tract infection, *Vaccinium*.

2. ANTECEDENTES

2.1. INFECCIÓN DE ORINA

La infección de vías urinarias es la presencia y multiplicación por invasión y colonización de microorganismos patógenos en el urotelio, se produce una respuesta inflamatoria en el tracto urinario, puede comprender afectación tanto en el tracto superior como inferior, y puede ir acompañada o no de sintomatología clínica característica, generalmente cursa con la presencia de un gran número de bacterias en la orina (bacteriuria) (1, 2). Si estas colonias dañan el urotelio aparecerá sintomatología y, si no, se considera una bacteriuria asintomática (BA) (3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el término genérico de infección urinaria implica el hallazgo en orina de microorganismos, habitualmente bacterias, en título elevado, más de 100.000 unidades formadoras de colonias (CFU) por ml, o si existen síntomas urinarios o piuria se considera infección de vías urinarias con valores mucho menores hasta 100 ufc/ml (4).

Las primeras referencias recogidas de los pacientes con problemas urinarios datan del año 1550 antes de la era cristiana, en los papiros hallados en la ciudad de Egipto. Hipócrates, 400 años antes de Jesucristo resaltaba la importancia de la observación de la orina Uroscopia empezando a diagnosticar enfermedades por las características del sedimento. En el año 1884, Escherich, pediatra alemán identificó la bacteria que hoy lleva su nombre y en 1894 demostró su presencia en la orina de pacientes con infección urinaria. En los últimos 30 años, con los avances de la biología molecular, se han producido avances importantes en el conocimiento de la infección del tracto urinario(4).

Hoy en día es abundante la información y las investigaciones destinadas a estas infecciones, constituyen uno de los principales motivos de asistencia sanitaria tanto en ámbito comunitario como hospitalario, y la primera causa de infección nosocomial. En centros e instituciones donde los pacientes permanecen de manera permanente, el elevado índice de infecciones, de colonización de uropatógenos multirresistentes, altos índices de prescripción (a menudo) inadecuada y la limitación de medios de diagnóstico, está planteando en este tipo de centros importantes retos en el control de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (5).

2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Se clasifican según la zona colonizada o según la complejidad de la infección (6). Las infecciones urinarias en función de la localización anatómica colonizada podemos clasificarlas, en infecciones vías urinarias bajas, donde encontramos uretritis, cistitis y prostatitis; y en infección de vías urinarias altas, siendo estas la pielonefritis y el absceso renal.

- Según la zona colonizada se pueden distinguir:

-Infección de las vías urinarias bajas o inferiores:

- Cistitis: colonización e inflamación de la vejiga, caracterizada por la súbita aparición de síndrome miccional. Mayor incidencia en mujeres.
- Uretritis: colonización e inflamación de la uretra.
- Prostatitis: colonización e inflamación de la próstata.

-Infección de las vías urinarias altas: son todas aquellas que tienen afectación renal:

- Pielonefritis: infección localizada en el parénquima renal. Pueden complicarse a una sepsis y comprometer la vida del paciente.
- Otros como abscesos renales o nefritis bacterianas.

- Según la complejidad de la infección:

- Infecciones complicadas: riesgo de invasión tisular alto. La enfermedad tiene una evolución mayor de 7 días y no responde a tratamientos estándar cortos.
- Infecciones no complicadas: riesgo de invasión tisular bajo. Su evolución es menor de 7 días, responden a tratamientos estándar cortos.

Las infecciones urinarias no complicadas se acompañan de bacteriuria, piuria y sintomatología característica del síndrome miccional (disuria, polaquiuria, sensación de vaciamiento incompleto, tenesmo vesical, dolor retro o suprapúbico, orina turbia o de olor intenso, relaciones sexuales molestas o dolorosas y posibilidad de presentar hematuria).

2.3. INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS ASOCIADAS A CATÉTERES VESICALES

Las infecciones de vías urinarias representan el 40% de las infecciones nosocomiales, en la mayoría de los casos estrechamente asociadas a la colocación de sondajes vesicales (2). Las infecciones urinarias nosocomiales

quizás constituyan el reservorio institucional más importante de patógenos nosocomiales resistentes a antibióticos (7).

Entendemos por infecciones nosocomiales a aquellas que se presentan 72h tras el ingreso, y que no estaban incubándose o presentes antes del mismo. Comprenden un problema de salud pública ya que suponen un aumento de la estancia hospitalaria, aumento de la morbimortalidad y aumento de los costes sanitarios (8).

La cateterización vesical atiende a dos modalidades que infieren únicamente en el tiempo de permanencia del sondaje, concretamente de 30 días. Los sondajes vesicales que permanecen un tiempo inferior a 30 días, lo denominamos sondaje vesical transitorio o de corta duración, y aquellos que permanecen un periodo igual o superior a 30 días, lo conocemos como sondaje vesical permanente (9).

En el sondaje de corta duración de al menos 7 días, encontramos bacteriuria nosocomial hasta en un 25% de los sujetos, con un riesgo diario del 5%. Mientras que las sondas vesicales permanentes con sistema de drenaje abierto producen bacteriuria en 100% de los casos en 3 ó 4 días. El uso de sistemas de drenaje cerrados, retrasan el periodo de colonización, produciendo una bacteriuria en casi todos los pacientes en el plazo de 1 mes, ya que los uropatógenos migran por el espacio mucopurulento entre la uretra y la sonda hasta la vejiga (7). La colocación del sondaje en sí produce una alteración de los medios de defensa del urotelio y dificulta el tránsito urinario, lo cual crea un residuo que puede suponer un incremento del riesgo de infección urinaria (10).

Existen diferentes vías por las que los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias, las menos frecuentes serían por diseminación hematógica o linfática, siendo el ascenso a través de la instrumentación del sondaje vesical, el medio más frecuente de infección urinaria de microorganismos de origen intestinal, especialmente el *Escherichia coli* (7).

Los catéteres vesicales están compuestos por polímeros naturales o sintéticos, los más empleados son los de látex siliconizado y de silicona pura, ninguno de estos materiales resulta completamente eficaz a la hora de evitar complicaciones propias del sondaje. Cualquier cándida o bacteria presentan per se la capacidad de adherirse al catéter vesical y de formar biopelículas (esta formación de biopelículas se forma en plazo de 7 días en pacientes sin bacteriuria y de 3 días en pacientes bacteriúricos), por lo que a través de la superficie externa del catéter los microorganismos presentes en el meato uretral viajan hasta la orina vesical, ahora bien, el material del que están constituidas las sondas vesicales influye en la adhesión de estos microorganismos. Las se adhieren peor a la silicona que a otros polímeros, de la misma manera que estas sondas de siliconas tardan más en obstruirse (11).

La alta incidencia de infecciones por cateterización uretral supone una preocupación en el ámbito sanitario, se estima que mujeres ancianas mayores de 80 años presentan entre un 30- 40% en instituciones geriátricas u hospitalarias, y un 100% en aquellas portadoras de sonda vesical permanente(12), datos que inquietan y promueven investigaciones en ciencias de la salud para su prevención.

En los pacientes portadores de sonda vesical es habitual la colonización de dos o más bacterias. El hecho de la instauración del catéter y su manipulación predispone a infecciones por bacilos gramnegativos como *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa* y los grampositivos como *Enterococcus faecalis* y levaduras *Cándida*. Los pacientes que padecen de diabetes Mellitus presentan un riesgo añadido que predispone a ser infectados por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Cándida* (3).

Los uropatógenos que colonizan la orina en pacientes portadores de sonda vesical permanente habitualmente corresponden a microorganismos con baja sensibilidad a los antibióticos y forman biopelículas en ambas superficies del catéter y en el urotelio. Todo ello supone una dificultad añadida para la eliminación de estos microbios con antibióticos, favoreciendo el desarrollo de resistencias y favorece en determinadas circunstancias el sustrato sobre el que se producen precipitados cristalinos que acaban obstruyendo la luz del catéter (9).

2.4. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS

Los factores de riesgo relacionados con infección de las vías urinarias son variados y cambiantes, debido a su diversidad etiológica y el estado basal del individuo que la padece. Para el desarrollo de este punto se establecen diferentes clasificaciones debido a la variada bibliografía consultada.

En función de la naturaleza, encontramos los siguientes factores de riesgo(1):

FACTORES BIOLÓGICOS/ AMBIENTALES: Coito, diafragma/ espermicida, antibioterapia previa, pérdida de estrógenos, incontinencia, cistocele, residuo posmiccional y estado mental alterado.

FACTORES GENÉTICOS: Grupo sanguíneo P1 y Lewis, Expresión de CXCR1 (alteración celular) y Polimorfismos de los TLR (factores genéticos inmunológicos).

ALTERACIONES ANATÓMICAS/ FUNCIONALES DEL TRACTO URINARIO: Cirugía urogenital, cateterización vesical, sonda vesical permanente, litiasis, obstrucción y embarazo.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS: Deficiencias inmunológicas y diabetes.

Factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario, identificados en los distintos grupos de edad (12):

Pacientes con edades comprendidas de 15-50 años: Coito, diafragma espermicida, antibioterapia previa, infección urinaria previa, infección urinaria materna, alteración de la flora vaginal.

Pacientes con edades comprendidas de 50- 70 años: Pérdida de estrógenos, cirugía urogenital, incontinencia, cistocele, residuo posmiccional, infección orina previa, alternación de la flota vaginal.

Pacientes mayores de 70 años: Cateterización, incontinencia, cirugía urogenital, estado mental alterado, antimicrobianos, alteración de la flora vaginal.

Si la clasificación la realizamos en función de los factores de riesgo modificables y no modificables obtenemos los siguientes datos (6):

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES: Actividad sexual (incrementándose hasta 9 veces si su práctica es diaria), uso de diafragma (este dificulta el vaciamiento de la vejiga debido a la presión que ejerce sobre la uretra), espermicidas (reduce las concentraciones de lactobacilus de la vagina), falta de higiene íntima y corporal, mal control de glucemias, privación voluntaria de micción, estreñimiento, exposición prolongada de heces en pañales, varones lactantes no circuncidados, práctica de determinados deportes como ciclismo o hípica, estancia prolongada en bañera con agua y jabón, limpieza perineal incorrecta, utilización de ropa interior de fibra sintética y estrecha.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES: Anatomía urológica de la mujer, cambios anatómicos nefrourológicos durante el embarazo, menopausia (varía el pH, la flora endógena favoreciendo la colonización bacteriana), anomalías neurológicas, anomalías urológicas, incontinencia urológica y/ o fecal, predisposición genética, diabetes y patologías especiales (inmunosupresión, miastenia gravis, esclerosis múltiple...)

En aquellos pacientes institucionalizados portadores de sonda vesical los factores de riesgo principales para el desarrollo de infección de las vías urinarias lo constituye una mala praxis a la hora de la colocación de la sonda vesical si no se llevan a cabo medidas de esterilidad, la prolongación del sondaje en un tiempo superior de 6 días, así como el uso del sistema de drenaje abierto (9).

2.5. ARÁNDANO

El arándano es un arbusto leñoso y perenne que corresponde a la familia *Ericaceae*, subgénero *Vaccinium*, con una altura de 10 a 25 cm, es enredadera que llega a cubrir la totalidad del suelo formando un característico “colchón” de ramas y ramillas, crece en zonas húmedas de montaña de América del Norte y Europa. Su fruto es una baya roja, hueca de 1- 2 cm, su nombre proviene del nombre colonial de la baya de la grúa, debido al aspecto parecido de su flor marchita con la grulla canadiense, que los colonos a menudo veían alimentarse de este fruto (13).

Este fruto es conocido en España como Arándano Rojo, como Airelle en Francia, Mirtillo en Italia, Blaubeere o Heidelbeere en Alemania y Bilberry o Blueberry en Inglaterra y en América de Norte como Cramberry.

2.5.1. Origen e historia.

Los nativos americanos, hacia 1550, fueron los pioneros en el uso de este fruto, atribuyendo diferentes usos, el más importante su potencial fitoterapéutico, empleado en fórmulas para la desinfección de heridas, indigestiones, diarreas, diabetes, trastornos urinarios (antes de la introducción de antibióticos) y para la higiene bucal; además de ser usado en alimentación, en la elaboración de conservantes como el *Pemmican*, utilizados para la conservación de alimentos en largos viajes; y como tinte debido a su intensidad cromática (14).

La tribu Penobscot en Maine utilizó el arándano para el tratamiento de cálculos renales y otros problemas urinarios (15). Hacia 1620 con la llegada de los peregrinos a Nueva Inglaterra, se transmitieron los conocimientos de los beneficios de este fruto. Ya en 1683, estos colonos americanos elaboraron un jugo a partir del arándano. Es debido a su alto contenido en vitamina C, los marineros y tripulantes de grandes travesías, lo tomaban como alimento para prevenir el escorbuto (16). El primer cultivo de arándano rojo data de 1816 por el capitán Henry Hall. En 1840 médicos alemanes retomaron el interés de este fruto ante sus propiedades urológicas (13). Ya fue en 1871 cuando se forma la primera asociación de productores de arándanos en los Estados Unidos, y su cultivo se hace importante. Blatherwick en 1914 hizo público por primera vez que el arándano contenía gran cantidad de ácido benzoico (17).

En 1920 se atribuía el efecto profiláctico de este fruto a la acidificación de la orina, idea que en 1959 refutó (18). En 1970, el jugo de arándano fue reconocido como la bebida oficial (14). Sobota en 1984 justifica los beneficios del arándano interfiriendo en la adhesión bacteriana principalmente de *Escherichia coli* a las células uroepiteliales (17). En 1997 fue uno de los 10 remedios herbales más comercializados en EE.UU. (15).

Y en la actualidad constituye una alternativa en auge ante el beneficio de sus propiedades y la alta resistencia a antibióticos que hoy en día amenaza a nivel mundial. Existe una tendencia social al consumo de productos nutracéuticos.

2.5.2. Variedades de Arándanos (19)

Se conocen numerosas variedades de arándano común que se diferencian por su época de maduración. En la maduración temprana encontramos 'Bluetta' y 'Earliblue'. De media estación están 'Berkeley' y 'Ivanhoe', mientras que 'Colville' es de maduración tardía.

Bluetta es de maduración muy temprana que produce grandes cosechas su sabor es moderado.

Earliblue es de maduración temprana, se caracteriza por el color azul característico y mayor tamaño de sus frutos.

Blue Crop madura a comienzos o mediados de temporada y da abundantes cosechas de buen sabor.

El género *Vaccinium* pertenece a la familia de las *Ericaceae*, entre otras especies de *Vaccinium* se encuentran:

- Arándano azul (*V. corymbosum* L.; *blueberry*).
- Arándano azul silvestre (*V. angustifolium* Ait; *wild blueberry*).
- Arándano europeo (*V. oxycoccus* L.; *European cranberry, small cranberry*).
- Mirtillo o arándano (*V. myrtillus* L.; *bilberry, whortleberry*).
- Arándano rojo (*V. vitis-idaea* L.; *ligonberry*).

2.5.3. Composición del Arándano

La composición del arándano, al igual que ocurre con otros frutos, es variable en función de diferentes factores como pueden ser: la variedad de arándano, la madurez del fruto, zona de cultivo, estrés ambiental así como su procesamiento. Independientemente de estas diferencias, existe una composición estándar que se desarrolla en este apartado.

La composición general del arándano constituye principalmente de fibra, grasa proteína y azúcares.

Tabla 1. Composición de *Vaccinium* (20)

| COMPONENTE | COMPOSICIÓN |
|---------------------|-------------|
| Proteínas | 2,2 g/100g |
| Grasa | 12 g/100g |
| Cenizas | 1,5 g/100g |
| Fibra soluble | 65,5 g/100g |
| Fibra insoluble | 5,7 g/100g |
| Otros carbohidratos | 8,4 g/100g |
| Humedad | 4,5 g/100g |

Las **proantocianidinas**, constituyen mayoritariamente oligómeros o polímeros de flavanoles, de epicatequina, quercitina o apigenina y epigallocatequina con uno o más enlaces interflavano del tipo A, y tipo B. El número de enlaces del tipo A parece incrementarse conforme aumenta el nivel de polimerización. El enlace interflavano tipo A parece necesario para que las proantocianidinas tengan actividad antiadherente contra las fimbrias tipo P de las bacterias (18). Las proantocianidinas diméricas tipo A son las más abundantes, seguidas de las triméricas tipo A, tetraméricas tipo A y otros polímeros de mayor peso molecular.

Tabla 2. Contenido en procianidinas en *Vaccinium macrocarpon* (20)

| PROCIANIDINA | CONCENTRACIÓN |
|------------------|---------------|
| Dímero tipo A | 82,6 mg/100g |
| Dímero tipo B | 4,4 mg/100g |
| Trímero tipo A | 30,8 mg/100g |
| Trímero tipo B | 1,5 mg/100g |
| Tetrámero tipo B | 22,9 mg/100g |
| Pentámero tipo A | 7,1 mg/100g |
| Hexámero tipo A | 12,1 mg/100g |

Las **antocianinas** son flavonoides del arándano, los antocianósidos son el resultado de la glicosilación de las antocianidinas.

Se trata de pigmentos rosas, azules, rojos o morados que se encuentran en la piel de frutas y verduras. La intensidad del color varía en función del pH. La cantidad de antocianinas se encuentra directamente proporcional a la madurez de la fruta (21).

Se distinguen 6 tipos de antocianidinas siendo dos de ellas de forma mayoritaria en el arándano americano, la cianidina y la peonidina. Se han descrito diversas actividades biológicas para los antocianósidos, entre las cuales se encuentran las actividades antioxidantes, antibacteriana, antifúngica y antimutagénica.

Tabla 3. Contenido en antocianidinas en *Vaccinium macrocarpon* (22)

| ANTOCIANIDINA | CONCENTRACIÓN |
|---------------|---------------|
| Cianidina | 46,43 mg/100g |
| Delfinidina | 7,67 mg/100g |
| Peonidina | 49,16 mg/100g |
| Pelargonidina | 0,32 mg/100g |
| Malvidina | 0,44 mg/100g |

Los **flavonoles** son otro tipo de flavonoide, al igual que las antocianinas contribuyen a la coloración del fruto, transmiten un color amarillento en disolución y pueden formar copigmentos con los antocianósidos. La quercetina y mircetina son los dos tipos de flavonoides comúnmente encontrados en arándano. Los flavonoles presentan una acción biológica como antioxidante, analgésica, captadora de radicales, antiinflamatoria y broncodilatadora y cardiovascular (19).

Tabla 4. Contenido en flavonoles en *Vaccinium* (22)

| FLAVONOL | CONCENTRACIÓN |
|------------|---------------|
| Quercetina | 2,2 mg/100g |
| Kaempferol | 0,01 mg/100g |
| Mircetina | 0,23 mg/100g |

Los **ácidos fenólicos** principales del arándano son el ácido benzoico (ácido gálico) y el ácido cinámico (ácido cafeico, ferúlico y cumárico). Las actividades biológicas para los ácidos fenólicos que se han descrito con la capacidad antioxidante, antimicrobiana, captadora de radicales, inhibición de la agregación plaquetaria, supresión de la formación de la placa dental, antihipercolesterolemia y antiulcerosa (18).

Tabla 5. Composición en ácidos orgánicos en *Vaccinium* (23)

| VITAMINAS | |
|-------------------------------|----------------|
| Ácido ascórbico | 21,913 mg/100g |
| ÁCIDOS HIDROXIBENZOICOS | |
| Ácido 3,4-dihidroxibenzoico | 4,814 mg/100g |
| Ácido vanílico | 33,176 mg/100g |
| Ácido siríngico | 0,363 mg/100g |
| Ácido elágico | No disponible |
| Ácido gálico | No disponible |
| Ácido 3,4-dihidroxibenzoico | 4,814 mg/100g |
| ÁCIDOS HIDROXICINÁMICOS | |
| Ácido cinámico | 0,489 mg/100g |
| Ácido cafeoil 4-glucósido | 2,151 mg/100g |
| Ácido p-coumárico 4-glucósido | 79,305 mg/100g |
| Ácido cafeico | 6,086 mg/100g |
| Ácido clorogénico | 0,489 mg/100g |
| Ácido ferúlico | 10,718 mg/100g |
| Ácido ferúlico 4-glucósido | 3,318 mg/100g |

2.5.4. Propiedades del Arándano.

El arándano es un fruto que contiene numerosas propiedades beneficiosas y reguladoras para la salud.

Respecto a las actividades biológicas del arándano se atribuyen las propiedades a nivel urológico, propiedad protectora del sistema cardiovascular, propiedades a nivel digestivo, su capacidad antioxidante y actividad anticancerígena, entre otras muchas propiedades, siendo estas las principales.

Actualmente se ha publicado que existen 120 compuestos con más de 700 actividades biológicas en especies de *Vaccinium*. Por ejemplo, existen 40 compuestos con 130 efectos asociados con la actividad anticancerígena, 35 compuestos con 108 efectos asociados a la actividad antioxidante y 25 compuestos con 45 efectos asociados a la actividad antiinflamatoria. No todas ellas siendo específicas de *V. macrocarpon* (19).

2.5.4.1. Propiedades a nivel urológico

La propiedad antibacteriana a nivel urológico es principalmente la más investigada y extendida en el uso de este fruto como recurso natural en la salud de los individuos desde los tiempos más remotos. Se ha empleado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario (uretra, vejiga, riñones y próstata) provocadas por bacterias patógenas, principalmente por *Escherichia coli*, aunque también se ha descubierto que resulta efectivo ante los gérmenes

Helicobacter pylori, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *enterobacter*, *aeruginosa* y *S. Mutans* (24).

La primera investigación documentada acerca de este efecto data de 1923, cuando los científicos desarrollaron la hipótesis de que el bajo pH, debido al alto contenido de ácido del zumo de arándano americano, combatía la infección al acidificar orina (25) posteriores estudios cuestionaron hasta la hipótesis inicial, siendo esta propiedad motivo de investigación hasta la actualidad.

2.5.4.2. Propiedades a nivel cardiovascular

Otra de las propiedades investigadas y registradas a día de hoy con respecto al arándano es su papel beneficioso en el mantenimiento de la salud cardiovascular.

Las investigaciones llevadas a cabo hasta hoy se han desarrollado en animales. Estos animales en la selección para su estudio padecían hipercolesterolemia familiar, tras someterlos a alimentación rica en arándano mostraron una reducción considerable de los niveles de colesterol total y LDL, de un 20 y 22% respectivamente, sin alteración del HDL, lo que demuestra la gran capacidad hipocolesteremiante (18).

A su vez uno de los componentes característicos de este fruto son los flavonoles, que mejoran potencialmente la fragilidad capilar. Los ácidos fenólicos presentan la actividad biológica de inhibición de la agregación plaquetaria, lo que puede contribuir a disminuir el riesgo de isquemias vasculares trombóticas.

2.5.4.3. Propiedades a nivel digestivo

Existen también investigaciones preliminares que dan a entender que las proantocianidinas del arándano pueden impedir la adherencia de *Helicobacter pylori* a las células epiteliales del estómago. La *Helicobacter pylori* provoca más del 90% de las úlceras duodenales y hasta un 80% de úlceras gástricas (16).

2.5.4.4. Propiedades anticancerígenas

Las propiedades anticancerígenas de este fruto son motivo de numerosos estudios en ciencias de la salud. Aún encontrándose en fases iniciales conocemos determinados componentes a los que se les asigna este potencial. La quercetina inhibe el crecimiento de las células cancerígenas, el ácido ursólico tiene un efecto citotóxico sobre las células del cáncer de pulmón y de la leucemia, también inhiben la proliferación de células de melanoma (26). Investigadores de la Universidad de Western Ontario plantearon en sus estudios con animales una disminución del desarrollo tumoral en células del cáncer de mama humano (14).

2.5.4.5. Propiedades antioxidantes

Presenta una capacidad antioxidante que protege las células cerebrales del efecto nocivo de los radicales libres, por lo que existe una relación directa sobre la protección de las funciones cognitivas y motoras (14).

2.5.5. Presentación comercial.

Actualmente en el mundo farmacéutico podemos encontrar una innumerable variedad de presentaciones comerciales de este fruto. Su consumo está a la orden del día, esto es debido a las propiedades beneficiosas que se le atribuyen. La sociedad de hoy en día se inclina hacia una corriente nutracéutica como alternativa natural, tanto de manera preventiva como curativa, así se abre un mundo comercial de este producto donde el paciente tiene la oportunidad de elegir ante una gran variabilidad de presentaciones. En este apartado se expone una tabla resumen de las principales presentaciones del arándano.

Tabla 6: Principales presentaciones comerciales.

| NOMBRE COMERCIAL | PRESENTACIÓN | CANTIDAD DE ARÁNDANO | CANTIDAD DE PROANTOCIANIDINAS | POSOLÓGIA |
|---------------------------------|-------------------------|--|-------------------------------|---|
| Cranberry ampollas bebibles® | Ampollas bebibles | 1,8 g/ampolla | --- | 1 ampolla/24h |
| Arancis® | Cápsulas | 400 mg/cápsula | 40 mg/cápsula | 1 caps/noche |
| Arandano fruto arkocaps® | Cápsulas | 280 mg/cápsula | > 0,5% antocianos/cápsula | 1 ó 2 caps/8h |
| Cistitus® | Cápsulas | 240 mg/cápsula | 36 mg/cápsula | 1 cápsula/24h |
| Ciscontrol arko® | Cápsulas | 250 mg/cápsula | 18 mg/cápsula | 1 cápsula/12h |
| Cranberry arkocaps® | Cápsulas | 250 mg/cápsula | --- | 1 cápsula/12h/10 días y después 1 cápsula/24h |
| Fitoconcentrado arandano aboca® | Cápsulas | 500 mg/cápsula | --- | 2 cápsulas/12h |
| Ilitia uractive® | Cápsulas | --- | --- | 1 caps/desayuno |
| Myrtigil® | Cápsulas | 60,483 g extracto seco/cápsula | --- | 2 cápsulas/12h/7-10 días y después 1 cápsula/12h/7-10 días al mes |
| Normovital cist® | Cápsulas | 275 mg/cápsula | 36 mg/cápsula | 1 caps/cena |
| Super Smart Cran-Max® | Cápsulas | 500 mg/cápsula | 85mg/cápsula | 1 cápsula/24h |
| Urell® | Cápsulas | 200 mg/cápsula | 36 mg/cápsula | 1 caps/24h |
| Urosens forte® | Cápsulas | 120 mg/cápsula | --- | 2 caps/noche/7 días |
| Urosens pac® | Cápsulas | 240 mg/cápsula | 120 mg /cápsula | 1 caps/noche |
| Urosens pac® | Cápsulas | 240 mg/cápsula | 120 mg/cápsula | 1 caps/noche |
| Cistitus® | Comprimidos | 300 mg/comprimido | 45 mg/comprimido | 1 comp/24h |
| Cysticlean® | Comprimidos | 500 mg/comprimido | 118 mg/comprimido | 1 comp/24h |
| Cysticlean® | Comprimidos | 500 mg/comprimido | 118 mg/comprimido | 1 comp/24h |
| Monurelle previcist® | Comprimidos | 120 mg/comprimido | 36 mg/comprimido | 1 comp/noche |
| Lavicis® | Comprimidos masticables | 250 mg Cranmax/comp (250 mg de Cranmax se obtiene de 6 g de arándanos) | 36 mg/comprimido masticable | 2 comp/día 2 semanas y después 1 comp/día 1 ó 2 meses |
| Cranberola ciscontrol arko® | Sobres | 1,8 g/sobre | 18 mg/sobre | 1 sob/12h |
| Cysticlean® | Sobres | 500 mg/sobre | 118 mg/sobre | 1 sob/24h |
| Cystifin dona plus® | Sobres | 150 mg/sobre | --- | 1 sob/24h |
| Cystiregul® | Sobres | --- | --- | 1 sob/24h |
| Urell® | Sobres | 200 mg/sobre | 36 mg/sobre | 1 sob/24h |
| Cistitus® | Solución | --- | --- | 3 ml/24h |
| Cistobell® | Solución | 300 mg/10ml | --- | 10 ml/24h |
| Urell® | Solución | 200 mg/5 ml | 36 mg/5 ml | 5 ml/24h |

2.6. FISIOPATOLOGÍA

Tanto las vías urinarias como la orina en su estado natural han de mantenerse estériles en condiciones normales, siendo la uretra distal la que se presenta colonizada por microbiota cutánea y vaginal, encontrando *crinebacterias*, estreptococos, lactobacilos, así como *Escherichia coli* y bacterias gramnegativas, estos uropatógenos suponen una amenaza que puede dar lugar a infecciones de las vías urinarias, ya que ascienden a la vejiga, pelvis y parénquima renal. La orina fisiológicamente presenta unas propiedades antibacterianas que junto con el flujo de la orina, la presencia de IgA secretora y leucocitos polimorfonucleares pueden presentar un mecanismo eficaz y suficiente para la eliminación de estas bacterias (12). Existen glicoproteínas como la Tamm-Horsfall, producida por las células tubulares del asa ascendente de Henle y secretadas a la orina, que a concentraciones $\geq 30 \mu\text{g/mL}$ inhiben la adherencia bacteriana al uroepitelio (3). Si estas bacterias no son eliminadas a través de estos mecanismos propios del sistema urinario, se pueden producir dos fenómenos que van a depender del equilibrio entre la virulencia y la bacteria (12):

1. Colonización bacteriana, el uropatógeno se adhiere al uroepitelio, se reproduce (ya que vence los mecanismos defensivos humorales y celulares del medio interno) y elimina por la orina.
2. Infección, se produce una lesión en el epitelio vesical. El uropatógeno es capaz de vencer los mecanismos naturales de defensa.

Para el desarrollo del proceso infeccioso, los patógenos deben fijarse o adherirse a las células y colonizar el epitelio.

Estos uropatógenos bien pueden ser de origen exógeno, son microorganismos que se encuentran en el ambiente y tras una manipulación se introducen en las vías urinarias; o bien microorganismos endógenos, flora microbiana normal, mayoritariamente enterobacterias.

La primera barrera que nuestro organismo presenta como defensa para el impedimento de la colonización bacteriana, constituye la interacción en el epitelio cutaneomucoso (18). En este epitelio existen sistemas de eliminación mecánicos, presencia fagocitaria, sustancias bactericidas, flora normal que actúa de barrera defensiva, y anticuerpos locales (IgA secretora). Ahora bien, las bacterias invasoras presentan acciones que debilitan y/o inhiben estas barreras defensivas propias del epitelio a través de los siguientes mecanismos:

- Descomposición de las glicoproteínas del moco a través de fermentos del tipo de mucinasas, glicosidasas o neuraminidasas, facilitando así su penetración.
- Inhibición fagocitaria y bactericida de la mucosa con factores de superficie como antígenos de la pared celular.

- Producción de enzimas proteolíticas que descomponen las IgA subclase A₁ inactivando el sistema de defensa local específico de las mucosas. Algunas de las bacterias patógenas que presentan esta actividad son *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.
- La flora normal presente se ve atacada y debilitada por sustancias inhibidoras y bactericidas, que son las bacteriocinas, lo que permite la penetración de las bacterias patógenas a través del moco y finalmente su adherencia a las células epiteliales.

La capacidad de adherencia a la superficie de las células que presentan las bacterias es un fenómeno interactivo que se produce por la acción de adhesinas con receptores celulares.

Estas adhesinas se encuentran asociadas con estructuras superficiales como las fimbrias o pili comunes, con polímeros extracelulares que forman la envoltura mucosa (glicocálix), con la membrana externa (proteínas, lipopolisacáridos), y con estructuras más profundas (ácidos lipoteicoicos).

En las bacterias gramnegativas la adherencia bacteriana es debida a las adhesinas en las fimbrias o en estructuras de la membrana externa celular.

Las fimbrias las podemos clasificar por diferentes caracteres, como el tamaño, peso molecular, composición en aminoácidos, poder inmunógeno y por la capacidad de fijación selectiva. Las fimbrias de las enterobacterias se han clasificado en 6 tipos, de las cuales 4 se encuentran asociadas con adhesinas. Atendiendo a la sensibilidad a la manosa, se han dividido en dos grupos: sensibles a la manosa y resistentes a la manosa.

Las adhesinas a fimbrias manosa- sensibles de tipo 1 son más frecuentes en las bacterias gramnegativas. Estas tienen la capacidad de combinarse con receptores que contienen d-manosa, uniéndose multitud de células y tejidos, están poco relacionadas con patogenicidad pero sí intervienen en el proceso de colonización. La hemaglutinación es inhibida por intervención de la d-manosa.

En cambio las adhesinas a fimbrias manosa- resistentes, son menos frecuentes, presentan capacidad de aglutinación de hematíes aún en presencia de d-manosa. Estas fimbrias no constituyen un grupo homogéneo, sino que agrupan todas las fimbrias. Presentan un alto poder patógeno.

Se han estudiado las bases genéticas de la adherencia, con mayor interés en la bacteria *Escherichia coli*. Identificándose 12 serotipos de fimbrias, estando el serotipo F1 asociado a fimbrias tipo 1_a manosa- sensible. Los serotipos de F2 a F6 y F10 asociadas a fimbrias manosa- resistentes de las cepas de enteropatógenos, y los serotipos de F7 a F10 con cepas de uropatógenos.

Se han hallado fimbrias manosa- sensibles en la mayoría de enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* y *Erwinia*.

Y fimbrias manosa- resistentes en *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *V. cholerae*, *B. pertussis*, *P. aeruginosa* y *P. mirabilis*.

En el caso de *Escherichia coli*, responsable del 85- 90% de infecciones del tracto urinario, se ha detectado la presencia de fimbrias manosa- sensibles de tipo 1, que permiten la adherencia al moco urinario, y de fimbrias P, que facilitan la adherencia a las células epiteliales de las vías urinarias.

En las bacterias grampositivas, la adherencia se relaciona a mecanismos asociados a la presencia de ácido lipoteicoico, glicocálix u otras estructuras en la superficie de la bacteria.

La fibronectina es una glicoproteína, soluble en el plasma y líquidos orgánicos, e insoluble en la superficie de las células que adquiere su función bloqueando la adherencia bacteriana enmascarando las adhesinas de la célula. La disminución de esta glicoproteína en los enfermos hospitalizados podría explicar la colonización por gramnegativos (18).

La fimbria tipo 1 es la más universal, pues está presente en casi la totalidad de las cepas de *Escherichia coli* y de otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*.

Su receptor es la α -D-manosa presente en las membranas de la mayoría de las células del huésped. Cuando una enterobacteria constituida de fimbrias tipo 1 coloniza las vías urinarias, se adhiere a la proteína Tamm-Horsfall (uromucoide formado por manosa excretado por las células epiteliales urinarias) evitando así su unión con los receptores urológicos uroplactinas la y Ib, favoreciendo así su eliminación, e impidiendo la colonización. La infección se instaura cuando la capa formada por la proteína Tamm-Horsfall se deteriora o destruye, actuando estas enterobacterias de manera oportunista desarrollándose infección de las vías urinarias (1).

Las fimbrias tipo 1 poseen una adhesina, FimH, capaz de interaccionar con la uroplactina en la vejiga (27), cuando esto sucede, se activa un mecanismo de defensa que produce muerte programada y exfoliación de las células del uroepitelio, produciéndose una respuesta inflamatoria (interceulinas y factor necrotizante) (28).

El arándano que actuaría como receptora de las fimbrias tipo 1 impidiendo la unión de éstas al uroepitelio, aunque más tarde se comprobó que los arándanos contienen también elevadas proporciones de proantocianidinas del tipo A, compuestos polifenólicos del grupo de los taninos que inhibirían la adhesión de las fimbrias P a las células uroepiteliales (1).

Los glicosaminoglicanos derivados del arándano presentan unas propiedades similares a las glicoproteínas Tamm-Horsfall para disminuir la adhesividad de los uropatógenos al urotelio y limitar la capacidad de instauración en el corion (13). Se comprobó que la administración de proantocianidinas del tipo A, del grupo de los taninos, inhibe la adhesión de las fimbrias P a las células uroepiteliales (29).

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La prevalencia de pacientes con sonda vesical en el ámbito comunitario se ha cifrado entre el 0,02% y el 0,07% (9), esa prevalencia asciende en centros institucionalizados de pacientes crónicos, en hasta un 20% donde los pacientes son portadores de una sonda permanente. A pesar del uso establecido de sistemas cerrados, el riesgo de bacteriuria tras la colocación de un sondaje vesical oscila entre el 3 y el 10% por día, y su aparición es universal cuando el sondaje se mantiene durante 30 ó más días. El empleo de antibióticos de manera profiláctica y como tratamiento para el abordaje de la complicación principal que acompaña esta técnica, como son las infecciones, ha hecho que se haya observado y mantenga un amplio campo de estudio y preocupación la alta resistencia a antibióticos que se está instaurando (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la prescripción no adecuada y abusiva de los antibióticos, la prolongación de los planes de tratamiento más allá de lo necesario, la irregularidad en la toma del medicamento son unas de las principales causas del incremento de la resistencia bacteriana, lo cual es uno de los mayores problemas de salud pública (4).

Desde la antigüedad se emplea una alternativa natural en la prevención de infecciones urinarias, que en la actualidad vuelven a emplearse con la ingesta del fruto arándano. Las propiedades antibacterianas que se le atribuyen a este fruto son debido a sus componentes, principalmente la fructuosa y las proantocianidinas que actúan impidiendo la adhesión bacteriana al urotelio. Son estas propiedades del arándano y la alta incidencia de infecciones vesicales recurrentes tras la colocación de sonda vesical, lo que motiva la realización de este trabajo.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23:15-21.
2. de Toro-Peinado I, Mediavilla-Gradolph MC, Tormo-Palop N, Palop-Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33:34-9.
3. Pigrau C. Infección del tracto urinario 2013.
4. Quezda S, Alba I. Caracterización de las infecciones de vías urinarias en las mujeres de 20 a 49 años en el Centro de Salud El Bosque del año 2012: Universidad Técnica de Machala; 2014.
5. Serrano M, Barcenilla F, Limón E. Infección nosocomial en centros sanitarios de cuidados prolongados. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(3):191-8.
6. Cladera A, Maroto A, Sitjar T. Infecciones del tracto urinario. El papel del farmacéutico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2014.
7. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guías Clínicas sobre Infecciones Urológicas. Actualizado; 2010.
8. Rodríguez-Burbano L, Pio De La Hoz F, Leal-Castro AL. Costs of infection associated with urinary bladder probes in a teaching hospital in Santander, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2016;18(1):10-2.
9. Martínez JA, Mensa J. Infección urinaria asociada a catéteres urinarios en la comunidad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23:57-66.
10. Leroy H, Tattevin P. Infecciones urinarias. *EMC-Tratado de Medicina*. 2012;16(3):1-7.
11. Martínez J, Cobos-Trigueros N, Mensa J. Infección urinaria asociada a catéteres urinarios. Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición oficial de la SEIMC. 2013:121.
12. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29(1):52-7.
13. Guzmán J. Uso del arandano en urología. *Revista Argentina de Urología*. 2000;65(4):293-6.
14. Stemmler B. El Arándano Rojo. 2002:4-6.
15. Dessì A, Atzei A, Fanos V. Cranberry in children: prevention of recurrent urinary tract infections and review of the literature. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2011;21(5):807-13.
16. Leahy M, Roderick R, Brilliant K. The cranberry-promising health benefits, old and new. *Nutrition Today*. 2001;36(5):254-65.

17. Quesada NV, Muñoz LS. Actividad antimicrobiana del arándano (*Vaccinium macrocarpon*). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2013;70(605):9-12.
18. Fernández Puentes V. Utilidad del extracto de arándano rojo americano vs profilaxis antibiótica con trimetoprina en la prevención de la infección urinaria recurrente infantil: Universidad de Granada; 2014.
19. Cunninham D, Vannozzi S, Turk R. Constituyentes fitoquímicos del arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*) y sus beneficios para la salud. *Revista de fitoterapia*. 2005;5(1):5-16.
20. White BL, Howard LR, Prior RL. Proximate and Polyphenolic Characterization of Cranberry Pomace†. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009;58(7):4030-6.
21. Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain J-F, Lacroix M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010;50(7):666-79.
22. Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA database for the flavonoid content of selected foods, Release 3.1. Beltsville: US Department of Agriculture. 2011:03-1.
23. Díaz-García M, Obón J, Castellar M, Collado J, Alacid M. Quantification by UHPLC of total individual polyphenols in fruit juices. *Food chemistry*. 2013;138(2):938-49.
24. Magariños H, Sahr C, Selaive S, Costa M, Figuerola F, Pizarro O. In vitro inhibitory effect of cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) juice on pathogenic microorganisms. *Prikladnaia biokhimiia i mikrobiologiia*. 2007;44(3):333-6.
25. Blatherwick N, Long ML. Studies of urinary acidity II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *Journal of biological chemistry*. 1923;57(3):815-8.
26. SERT ZAYIF S, UZ E. Traditional Medicinal Plants Used in Turkey and Their Anti-Cancer Effects. *International Journal of Health and Nutrition*. 2016;7(1):1-19.
27. Schaeffer A. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *The Journal of urology*. 2003;170(1):335-.
28. Mulvey MA. Induction and evasion of host defenses by type 1 piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science*. 1999;283(5403):795-.
29. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014.

5. HIPÓTESIS

La ingesta de arándano previene la bacteriuria en pacientes sometidos a sondaje vesical.

6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

6.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la efectividad del consumo del arándano en la prevención de bacteriuria, en pacientes portadores de sonda vesical.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer en caso de bacteriuria qué patógenos producen infección en el grupo en tratamiento con placebo.
- Conocer en caso de bacteriuria qué patógenos producen infección en el grupo en tratamiento con arándano.
- Identificar en caso de bacteriuria si presenta sintomatología el grupo en tratamiento con placebo.
- Identificar en caso de bacteriuria si presenta sintomatología el grupo en tratamiento con arándano.

7. METODOLOGÍA

En los siguientes apartados se redacta la metodología de trabajo que se llevará a cabo en el proyecto.

7.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

La población de referencia corresponde a la población total a la que se pretenden extrapolar los resultados del proyecto. La constituyen todos aquellos pacientes que se encuentran institucionalizados en centros sanitarios, que son portadores de sonda vesical, expuestos a una alta probabilidad de infecciones vesicales nosocomiales.

7.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio corresponderá a pacientes portadores de sondaje vesical que se encuentren ingresados en Centros de cuidados crónicos del Área 2 (Cartagena) de la Región de Murcia: Hospital Perpetuo Socorro, Hospital Perpetuo Socorro Alameda, Residencia Los Almendros, Residencia Maristas y Hospital de la Caridad “Los Pinos”.

7.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se tendrán en cuenta los siguientes criterios:

-Pacientes que se encuentren institucionalizados en centros de cuidados crónicos: Hospital Perpetuo Socorro, Hospital Perpetuo Socorro Alameda, Residencia Los Almendros, Residencia Maristas y Hospital de la Caridad “Los Pinos”.

-Pacientes que se someten por primera vez a la colocación de sondaje vesical.

-Pacientes que prolonguen la colocación del sondaje vesical al menos 7 días.

7.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para la exclusión de los pacientes en el estudio se tendrán en cuenta los siguientes criterios:

-Pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

-Pacientes con reflujo gastroesofágico.

-Pacientes con enfermedad ácido-péptica.

-Pacientes con alergia al fruto arándano.

-Pacientes que no se encuentren sometidos a tratamiento farmacológico con antibióticos durante el estudio ni un mes anterior a la realización del mismo.

-Paciente que por causas mayores deban someterse a tratamiento con antibióticos.

-Paciente que de manera voluntaria o en su defecto tutor legal decidan abandonar el estudio.

-Pacientes que no colaboren con el correcto cumplimiento del tratamiento.

-Éxito del paciente.

7.2.3. TAMAÑO MUESTRAL

Para el tratamiento de los resultados de este proyecto y dar respuesta a los objetivos planteados, se establecerá un intervalo de confianza del 95%, con un resultado estadístico de $p < 0,05$ en una población indeterminada, la fórmula adaptada que emplearemos será:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2}$$

Siendo:

- n es el tamaño de la muestra.
- $Z = 1,96$ (para un intervalo de confianza del 95%).
- $p = 0,5$ al desconocer el valor esperado.
- e representa al error, en este caso 0,05

Tras la realización del cálculo con la ecuación destinada para conocer el tamaño muestral en una población indeterminada, se obtiene que esta ha de ser de 384 pacientes para que sea representativa.

7.2.4. TÉCNICA DE MUESTREO

Una vez definido el tamaño muestral, y enumerada nuestra población, se procederá a la realización de un muestreo aleatorio sistemático, donde se escogerá de manera aleatoria el número de inicio 4, y como intervalo el 2, que servirá como la diferencia constante entre dos números consecutivos en la progresión. Este tipo de muestreo se puede poner en práctica sin conocer de antemano el tamaño de la población, ya que en nuestro proyecto se van a ir tratando los sujetos a estudio de manera prospectiva, sin saber hasta el final del estudio el número total de individuos estudiados.

Al inicio del estudio se realizará una valoración del número de pacientes que reúnen los criterios de inclusión con los que empezaremos a trabajar. Esos pacientes se enumerarán del 1 hasta este número total inicial de sujetos, a continuación a través de esta técnica de muestreo comenzaremos la selección con el número de inicio 4, el paciente enumerado con el N°4 comenzará siendo el primer sujeto seleccionado del grupo a tratar con arándanos, a continuación,

y al establecerse como número intervalo el 2, se irán seleccionando los siguientes sujetos de manera sistemática, es decir, el siguiente será el sujeto 6, 8, 10... de esta manera, conforme se produzcan ingresos de pacientes que reúnan condiciones de ser partícipes de nuestro estudio, se les irá enumerando y seleccionando del mismo modo, con el mismo criterio que al resto de la muestra.

7.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

El protocolo corresponde a un estudio analítico experimental, prospectivo longitudinal del tipo ensayo clínico, con grupo control y grupo intervención. El grupo intervención quedará asignado a través de técnicas de muestreo probabilístico, concretamente por muestreo sistemático. Se trata de un ensayo clínico a simple ciego, donde los sujetos no conocerán el grupo al que pertenecen, pero sí los profesionales.

7.4. VARIABLES

Las variables a desarrollar serían:

-Edad: Variable independiente, cuantitativa y discreta (años).

-Sexo: Variable independiente, cualitativa medida en escala nominal dicotómica: (hombre/mujer).

-Recuento leucocitario: Variable dependiente, cuantitativa discreta. (Unidades Formadoras de Colonias por mililitro UFC/ml)

-Tratamiento con extracto de arándano: variable independiente, cualitativa medida en escala nominal dicotómica: (En tratamiento con arándano/ No tratamiento con arándano).

-Microorganismo patógeno hallado: variable dependiente, cualitativa medida en escala nominal policotómica: (*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, otros)

- Sintomatología presente, variable dependiente, cualitativa medida en escala nominal dicotómica: (sintomática/ asintomática).

7.5. INSTRUMENTACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

Una vez establecidos los objetivos del trabajo, y definida la población según los criterios de inclusión y de exclusión, se llevará a cabo el estudio con una instrumentación y recogida de datos de manera protocolizada y sistematizada.

Para la valoración de los pacientes sujetos a estudio, se cumplimentará una hoja de registro previamente diseñada ([ver ANEXO 1](#)), que será competencia del enfermero encargado del servicio cumplimentarla.

La recogida de muestras de orina se llevará a cabo por los enfermeros de los diferentes centros que participarán en el estudio. Esta recogida de muestra se realizará según el protocolo ([ver ANEXO 2](#)) diseñado para el estudio con el fin de evitar sesgos en este proceso, y será coincidente con los cambios mensuales de sonda vesical.

Estas muestras serán objeto de urocultivo cuantitativo con siembra de asa calibrada de 0.01ml en el laboratorio concertado para este estudio.

El grupo intervención será tratado con cápsulas rojas de arándanos 500mg cada 12h dispensadas por las farmacias de los centros y administradas por los enfermeros responsables del servicio colaboradores del estudio.

El grupo control será tratado con cápsulas placebo rojas que serán administradas cada 12h dispensadas por las farmacias de los centros y administradas por los enfermeros responsables del servicio colaboradores del estudio.

Durante el estudio, los datos que se van obteniendo se irán registrando en el programa Microsoft Office Excell[®], y posteriormente para el análisis estadístico se empleará el *Statistical Package for the Social Sciences*[®] como se detallará en el próximo punto de este protocolo.

7.6. ANÁLISIS DE DATOS

Para el tratamiento estadístico de los datos se empleará el Paquete de Programas estadísticos *Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS) v.23.0

Análisis descriptivo:

En primer lugar se realizará un análisis descriptivo donde se calcularán las frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas, y las medias, desviaciones estándar, valores máximos y mínimos en las variables cuantitativas, estos análisis se realizarán en ambos grupo para así posteriormente hacer una comparación.

Análisis bivalente:

Para la comparación de variables, se emplearán test de comprobación de normalidad. En el caso de relacionar variables de tipo numéricos calcularemos los coeficientes de relación de Pearson, si las variables no mantienen una distribución normal, emplearemos el test de correlación de Spearman. Si las relaciones la establecemos entre variable cualitativa y otra cuantitativa emplearemos el análisis estadístico de la *t* de Student y ANOVA, en función de si tienen 2 niveles ó 3 ó más. En este caso si las variables no mantienen

una distribución normal, si una variable es cualitativa y otra cuantitativa si la variable cualitativa presenta 2 niveles el test a aplicar será el test de la U de Mann-Whitney, si la variable cualitativa presenta 3 ó más niveles será el test de Kruskal-Wallis.

Si ambas son variables cualitativas se empleará el test de Fisher.

7.7. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones que podremos encontrar en el estudio a desarrollar corresponderían a la interrupción del mismo, si se observan altos porcentajes, concretamente $\geq 60\%$ de patogenicidad bacteriológica, en aquellos pacientes que pertenezcan al grupo experimental en tratamiento con Arándano, ya que plantearía problemas éticos y morales de praxis clínica.

8. PLAN DE TRABAJO

La realización de este estudio se estima que será de 36 meses. Para llevarlo a cabo de manera ordenada y detallada, realizaremos un plan de trabajo dividido en 9 fases, donde se especificará detalladamente la temporalidad y la realización de las actividades en cada una de ellas, posteriormente se presenta un cronograma donde se visualiza de manera resumida el plan de trabajo de este estudio.

FASE 1. Autorización de los centros:

En esta primera fase se realiza la presentación del proyecto a aquellos centros en los que se quiere llevar a cabo el estudio para obtener autorización del comité de ética de los mismos. Esta fase se realizará con el concierto de reuniones del investigador principal con el presidente del comité de ética, gerente, dirección médica y dirección de enfermería de cada centro, donde se explicarán de manera detallada los objetivos del estudio. El periodo estimado de trámite burocrático y autorización será de 1 mes.

FASE 2. Formación e instrucción del personal colaborador de los centros:

Una vez obtenida la autorización de los centros donde se va a llevar a cabo el estudio, se van a realizar reuniones formativas e instructivas al personal colaborador, con el fin de conseguir una única metodología de abordaje y tratamiento a los sujetos del estudio.

Estos trabajadores colaboradores corresponden a médicos y enfermeros de los servicios de los centros, que será de manera libre, voluntaria y con compromiso.

De manera mensual se realizarán sesiones clínicas donde los profesionales colaboradores expongan las dudas y/o dificultades que se van presentando, y el investigador principal vaya tomando contacto y monitorizando el estudio.

FASE 3. Autorización de los sujetos:

Ya obtenida la autorización y estando formados los trabajadores colaboradores en cada centro, se realizará la selección de los pacientes pertinentes a través de un muestreo sistemático desarrollado y explicado anteriormente en la metodología de este protocolo.

A cada uno de estos pacientes o en su defecto a sus representantes legales, se les solicitará por escrito autorización legal para formar parte de manera voluntaria de este ensayo clínico a través de un consentimiento informado firmado ([ver ANEXO 3](#)) elaborado para el estudio, obteniendo ellos una copia del mismo. Se les explicará de manera detallada y clara los objetivos del estudio, aclarando las dudas que planteen.

El periodo estimado de duración de esta fase será de 1 mes.

FASE 4. Cumplimentación de registro individual de cada paciente y administración de arándano y placebo:

En esta fase se realizará un primer registro de los sujetos, este registro lo realizarán los enfermeros colaboradores.

Una vez que comenzamos el estudio de campo con los sujetos, el primer mes debemos comenzar únicamente a realizar a simple ciego el ensayo con tratamiento de arándano o placebo en función del grupo asignado anteriormente, ya que en este primer mes de intervención no podemos realizar una recogida y análisis de la muestra para urocultivo ya que los pacientes no han estado sometidos al tratamiento.

FASE 5. Inicio de la recogida de muestras biológicas:

Esta fase tiene su inicio a partir del quinto mes del comienzo del estudio, en un primer momento se inicia con los pacientes portadores de sonda que se encuentran ingresados. Tras haber estado sometidos en la fase anterior a tratamiento bien con placebo o con extracto de arándano durante un mes, se iniciará la recogida de muestra biológica para su urocultivo que se realizará de manera coincidente con el cambio de sonda vesical a través del nuevo catéter para así evitar la contaminación de la muestra. Para asegurar el correcto transporte y conservación de la muestra se ha establecido un protocolo ([ver ANEXO 4](#)).

Conforme avance el estudio y se produzcan ingresos de nuevos sujetos se incluirán de la misma manera.

Esta fase se prolongará hasta 4 meses antes de la finalización del estudio, y el personal encargado es el enfermero colaborador del servicio.

FASE 6. Análisis de muestras biológicas:

El análisis de las muestras se realizará de manera mensual tras su extracción, por el personal colaborador en laboratorio hasta 4 meses anteriores a la finalización del estudio. El paciente o tutor legal deberá autorizar por escrito el consentimiento de recogida de muestras biológicas ([ver ANEXO 5](#)).

Se trata de un urocultivo con siembra de asa calibrada de 0.01ml, estableciendo recuento leucocitario positivo en pacientes sondados con cifras $\geq 10^3$ UFC/ml.

FASE 7. Recogida total de los datos:

Esta fase se llevará a cabo en el mes 33, donde el investigador principal realizará la recolección de todos los datos en los centros donde se habrá desarrollado el estudio.

El periodo estimado de duración de esta fase será de 3 meses, iniciará en el mes 33 y finalizará en el 35.

FASE 8. Tratamiento y análisis de los datos:

Tras la recogida de los datos en la fase 7, se realizará un registro en el programa Microsoft Office Excel[®], y posteriormente para el análisis estadístico se empleará el *Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS).

El periodo estimado de duración de esta fase será de 3 meses, que comenzará con la recogida de datos de manera que toda la información se vaya procesando y registrando, se realizará en los meses 33 al 35, que a su vez se iniciará la búsqueda bibliográfica de estudios similares para posteriormente en la última fase obtener las conclusiones.

El personal asignado para esta fase: Investigador principal.

FASE 9. Obtención de conclusiones:

Tras el tratamiento y análisis de los datos se da respuesta a los objetivos planteados en el estudio y se establecen las conclusiones. Esta última fase se iniciará en el mes 34 hasta el 36, de tal manera que con el análisis de los datos y junto con una búsqueda minuciosa de trabajos científicos similares a este estudio, se establecerán las conclusiones finales fruto de un elaborado y riguroso trabajo de campo y contrastación bibliográfica.

El personal asignado para esta fase: Investigador principal.

Finalización del estudio.

| MES | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| FASE 1. Autorización de los centros | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 2. Formación e instrucción del personal colaborador de los centros: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 3. Autorización de los sujetos: | | | | La autorización de los sujetos comienza en la fase 3 pero es obligatoria en cada incorporación de sujetos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 4. Cumplimentación de registro individual de cada paciente y administración de arándano y placebo: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 5. Inicio de la recogida de muestras biológicas: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 6. Análisis de muestras biológicas: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 7. Recogida total de los datos: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 8. Tratamiento y análisis de los datos: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FASE 9. Obtención de conclusiones: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ANEXO 1

HOJA DE REGISTRO DEL PACIENTE

| DATOS DEL PACIENTE | | | |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|
| Grupo de estudio | Grupo intervención <input type="radio"/> | Grupo control <input type="radio"/> | |
| Nombre: | | NºHistoria Clínica: | |
| Apellidos: | | Sexo: | |
| D.N.I. | | EDAD: | |
| Centro al que pertenece | Hospital Perpetuo Socorro | | <input type="radio"/> |
| | Hospital Perpetuo Socorro Alameda | | <input type="radio"/> |
| | Hospital de la Caridad "Los Pinos" | | <input type="radio"/> |
| | Residencia Maristas | | <input type="radio"/> |
| | Residencia "Los Almendros" | | <input type="radio"/> |
| SONDA VESICAL Braun® | | | |
| Nº Sonda Vesical | | | |
| Fecha próximo cambio | | | |
| Enfermero que realiza la técnica: | | | |

| | | | |
|-----------------------|-------------------------------------|--------|-----------------------|
| RECUENTO LEUCOCITARIO | <input type="text"/> | UFC/ml | |
| MICROORGANISMO | <i>Proteus mirabilis</i> | | <input type="radio"/> |
| | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | | <input type="radio"/> |
| | <i>Escherichia coli</i> | | <input type="radio"/> |
| | <i>Enterococcus faecalis</i> | | <input type="radio"/> |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | <input type="radio"/> |
| | <i>Pseudomona aeruginosa</i> | | <input type="radio"/> |
| | <i>Serratia marcescens</i> | | <input type="radio"/> |
| | Otros | | <input type="radio"/> |

SINTOMATOLOGÍA

- No
- Sí

| | |
|------------------------------------|-----------------------|
| Orina turbia | <input type="radio"/> |
| Hematuria | <input type="radio"/> |
| Dolor Vesical | <input type="radio"/> |
| Obstrucción del catéter | <input type="radio"/> |
| Fiebre | <input type="radio"/> |
| Dolor costado | <input type="radio"/> |
| Cambio mentales/ cognitivos | <input type="radio"/> |

Incidencia en el tratamiento:

No
 Sí
¿Cual? _____

ANEXO 2

PROTOCOLO DE SONDAJE VESICAL Y RECOGIDA DE MUESTRA DE ORINA

Para la correcta realización de la técnica y con el fin de minimizar los sesgos en la realización del sondaje vesical, se ha establecido el presente protocolo.

Personal necesario:

Enfermero, que realizará la técnica estéril.

Auxiliar de Enfermería, que instrumentará de manera no estéril.

Material necesario:

2 jeringuillas de 10ml

Agua destilada

Agua y jabón de pH neutro

Alcohol 70°

Bolsa colectora con sistema cerrado.

Frasco de orina.

Gasas estériles

Guantes estériles

Guantes no estériles

Lubricante urológico marca Braun®

Paño de campo estéril

Solución de Clorhexidina 0,02%

Sonda vesical Braun® de látex siliconizado del número necesario.

Realización de la técnica:

1. Explicar al paciente la técnica y asegurarnos de preservar la intimidad del paciente.
2. Colocar al paciente en decúbito supino, si es mujer, mantener las piernas en ligera abducción.
3. Lavado de manos y colocación de guantes no estériles.
4. Retirada de la sonda vesical que porta el paciente.
5. Higiene del paciente con agua y jabón pH neutro.

6. Aplicar Clorhexidina al 0,02% sobre los genitales.
7. Lavado de manos, higienización con alcohol de 70° y colocación de guantes estériles.
8. El enfermero preparará el campo estéril con ayuda del auxiliar.
9. Se manipulará el catéter de manera aséptica, lubricándolo bien para su introducción.
10. Introducir en el paciente la sonda vesical hasta que presente orina.
11. Dejar evacuar el flujo inicial y el enfermero con ayuda del auxiliar recoger el siguiente flujo de manera aséptica en un frasco de diuresis.
12. Codificar la muestra y procesarla.
13. Conectar sistema colector cerrado en la sonda, y vigilar que no presente una evacuación espontánea (de ser así se debe pinzar la sonda).
14. Inflar el globo con 8-10 ml de agua destilada estéril y se traccionar levemente, hasta notar resistencia, para asegurar su correcta fijación.
15. Limpiar la zona genital de restos de lubricante.
16. Fijar la bolsa colectora a su soporte.
17. Retirada de guantes y lavado de manos.
18. Se le comunicará al paciente que hemos finalizado.
19. Registrar lo realizado.

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Valoración de la efectividad de la ingesta de arándano ante infección de orina en pacientes institucionalizados con sonda vesical

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Laura Asensio García. Enfermera.

Contacto: due_laura@hotmail.com

CENTRO: *(cumplimentar por el propio centro)*

Yo, *(nombre y apellidos)*.....,

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: Laura Asensio García.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º Cuando quiera.
 - 2º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.
- Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a mis datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Firma del paciente:

Firma del investigador:



Nombre:

Nombre: Laura Asensio García

Fecha:

Fecha: Julio 2016

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

ANEXO 4

CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA DE ORINA

- Una vez autorizada la muestra, extraída y codificada la muestra se deberá:
- Transportar al laboratorio de manera inmediata.
- La muestra debe contener datos como método y hora de recolección.
- Si la muestra no puede ser procesada en 1 hora, se refrigerará a 4°C.
- Si fuese necesario el uso de antimicrobianos han de ser especificados por el médico.
- Si la muestra precisa de ácido bórico para su conservación, el volumen mínimo de recolección de la muestra ha de ser de ≥ 3 ml.
- En caso de utilización de ácido bórico, no exceder el procesamiento de la muestra más de 24h.

ANEXO 5

CONSENTIMIENTO RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

TÍTULO DEL ESTUDIO: Valoración de la efectividad de la ingesta de arándano ante infección de orina en pacientes institucionalizados con sonda vesical

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Laura Asensio García. Enfermera.

Contacto: due_laura@hotmail.com

CENTRO: *(cumplimentar por el propio centro)*

Yo, *(nombre y apellidos)*.....,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Laura Asensio García

Comprendo que mi participación es voluntaria.

(Para muestras codificadas:)

Comprendo que puedo retirarme del estudio y solicitar la destrucción de mi muestra:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que si decido retirarme del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis de mi muestra.

Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a mis datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

(Para muestras anonimizadas y codificadas:)

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Al término de la investigación, mi muestra podrá ser:

Destruída.

Codificada.

Anonimizada.

Almacenada en el biobanco *(indicar cual)* para poder ser utilizada en otras investigaciones.

Utilizada para estudios genéticos (para ello se le presentará una hoja de información y de consentimiento adicional).

Firma del paciente:

Firma del investigador:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Laura', enclosed within a light green rectangular box.

Nombre:
Fecha:

Nombre: Laura Asensio García
Fecha: Julio 2016

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

