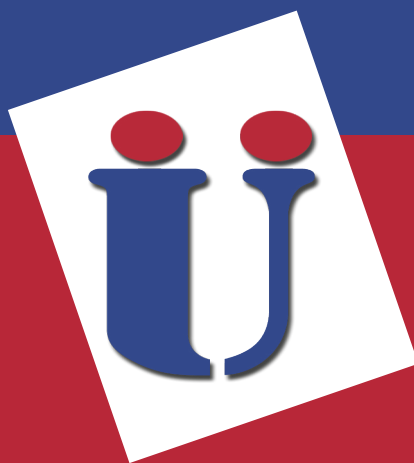


UROLOGÍA INTEGRADA Y DE INVESTIGACIÓN



PAPEL DE LA D-MANOSA EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES URINARIAS

J. Salinas Casado, M. Luján Galán,
M. Esteban Fuertes, M. Vírseda Chamorro



PAPEL DE LA D-MANOSA EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES URINARIAS

J. Salinas Casado. Servicio Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

M. Luján Galán. Servicio de Urología. Hospital de Parla. Madrid.

M. Esteban Fuertes. Servicio de Urología. Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo.

M. Vírveda Chamorro. Servicio de Urología. Hospital Nacional de Parapléjicos.

INFECCIONES URINARIAS. CONCEPTOS Y GENERALIDADES

La infección del tracto urinario (ITU) es la forma más común de infección bacteriana. Suponen el 1,2% de todas las consultas médicas en mujeres y del 0,6% en varones¹. La cistitis aguda es la forma de presentación más habitual de la ITU no complicada. La prevalencia de la cistitis aguda es muy elevada, oscilando entre el 50 y el 60% a lo largo de la vida de las mujeres adultas², siendo mayor la incidencia en edades con mayor actividad sexual (entre los 18 y 39 años)³.

Según los resultados del “Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINEEPPS 2012)”, en el entorno hospitalario también las ITUs tienen importancia relevante. El 18,8 % de los pacientes ingresados presentan una ITU nosocomial⁴.

La ITU ocurre cuando la virulencia del agente bacteriano aumenta, o bien cuando los mecanismos de defensa del huésped se alteran. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes responden de modo satisfactorio a tratamientos cortos con fármacos antimicrobianos.

Según su relación con otros episodios de ITU pueden denominarse⁵:

- ITU aislada: ocurre en individuos que nunca han presentado ITU, al menos recientemente.
- ITU no resuelta: no ha respondido al tratamiento antibiótico.
- ITU recurrente: la que sucede de nuevo tras la resolución de una ITU previa.
- ITU reinfección: la que sucede como nuevo evento asociado a la reintroducción de bacterias.
- ITU persistente: un nuevo episodio de infección producido por la misma bacteria que el episodio previo que reaparece procedente de un foco del aparato urinario, tal como litiasis infectiva o prostatitis.

Es relativamente frecuente la existencia de recurrencias. Las ITU recurrentes no complicadas suceden habitualmente

en mujeres jóvenes sanas y sexualmente activas, sin anomalías anatómicas o fisiológicas del tracto urinario⁶. Se estima que un 27% de las ITU recurren durante los 6 meses posteriores al episodio inicial⁷.

Desde el punto de vista económico, en las mujeres con ITU recurrente, el coste medio directo por episodio, según el Servicio Nacional de Salud Italiano, se estima en 142€⁸, lo que supondría un gasto elevado a nuestro sistema sanitario, dada la alta frecuencia de las mismas.

GÉRMEENES EN LAS INFECCIONES URINARIAS

La colonización bacteriana se produce fundamentalmente por vía retrógrada, es decir, a través de la uretra.

Los gérmenes causantes más comunes son *Escherichia coli* (79%), *Proteus mirabilis* (4,3%), *Klebsiella pneumoniae* (2,3%) y otras enterobacterias (2,5%)^{9,10}; todos ellos procedentes de la flora intestinal.

Otros uropatógenos como *Staphylococcus epidermidis* o *Candida albicans* proceden de la flora vaginal o la piel perineal⁵.

VIRULENCIA BACTERIANA. *Echerichia coli*

Las circunstancias relacionadas con la virulencia bacteriana juegan un papel muy importante en la producción de ITU. De hecho, se admite que agentes como el *E. coli* uropatógeno (UPEC) (Fig.1 y 2) pueden producir ITU no solamente por casualidad, sino gracias a la expresión de factores de virulencia que le confieren propiedades especiales para adherirse y colonizar el perineo y uretra, así como para migrar al tracto urinario⁵.

Las cepas de UPEC expresan como factor de virulencia una serie de adhesinas en forma de fimbrias o pili (Fig. 3). Estas

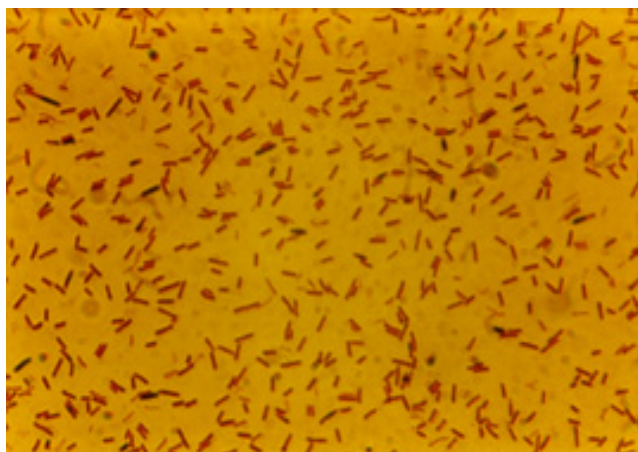


Figura 1 E. coli. Técnica tinción de Gram (Gram -).



Figura 2 E. coli (microscopía electrónica de barrido)

adhesinas se expresan y están controladas por diferentes genes. Algunos de los genes más importantes que controlan los factores de virulencia de la UPEC son pyelonephritis associated pili [pap], S fimbrial adhesion [sfa] y A fimbrial adhesion [afa] genes¹¹.

Estas miden de 5 a 10 nm de diámetro y hasta 2 µm de longitud. Un uropatógeno típico expresa entre 100 y 400 pili¹² siendo los más relevantes los de tipo 1, los P y los S:

- ▶ Fimbrias Tipo 1 ó común (Manosa-sensibles). Se expresan en E. coli tanto si son patógenos como si no. Estas fimbrias consisten en una prolongación helicoidal donde se repiten múltiples subunidades de FimH que contienen la adhesina¹³. Las interacciones entre FimH y receptores específicos de la célula urotelial son clave para la capacidad de muchas cepas de UPEC para

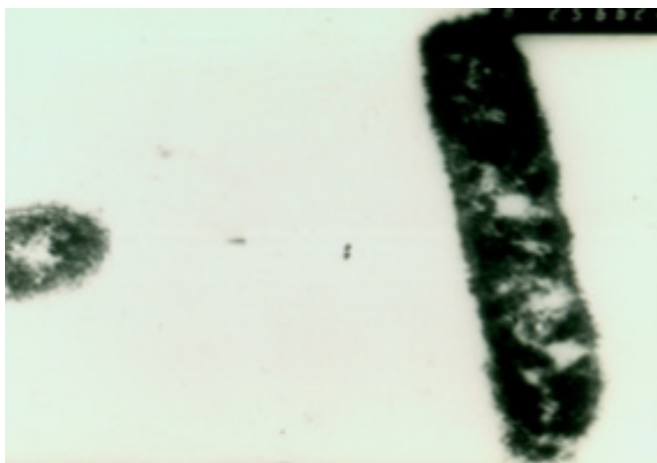


Figura 3 E. coli Microscopía electrónica de transmisión que permite observar el aspecto pelucido del germen.

colonizar el tracto urinario¹⁴. Estas fimbrias facilitan la hemaglutinización de eritrocitos de cobaya, reacción que puede ser inhibida por la adición de D-manosa (MSHA = mannose-sensitive hemagglutination)¹⁵.

- ▶ Fimbrias P (Manosa-resistentes). Suponen un mayor tropismo para el riñón (de hecho, la designación “P” se refiere a “pielonefritis”)¹⁶. Aunque estas fimbrias se asocian con infecciones más severas (renales), este factor de virulencia no se asocia con la producción de cicatrices renales ni reflujo vesicoureteral¹⁷. También median en la hemaglutinización de eritrocitos, pero en una reacción que no es alterada por la D-manosa (MRHA = mannose resistant hemagglutination).
- ▶ Otras fimbrias (S, FIC) así como otras adhesinas no asociadas a fimbrias (AFA) son de menor relevancia clínica.

Las condiciones ambientales pueden producir cambios rápidos en la expresión de los pili o fimbrias. Este proceso llamado variación de fase, tiene obvias implicaciones biológicas y clínicas, tanto en lo que se refiere a la estrategia de los gérmenes, como en la política de defensa del huésped¹⁸.

FACTORES DEL HUÉSPED

Se ha observado en pacientes con ITU recurrentes un aumento de los receptores para UPEC en las células epiteliales vaginales. Existe una alteración genotípica de estas pacientes que no se limita a las células epiteliales de la vagina, sino que puede tratarse de una receptividad epitelial generalizada¹⁹. También se han relacionado con una mayor susceptibilidad los cambios a nivel hormonal del epitelio urogenital²⁰.

La MBL (Mannose binding lectin) es una glicoproteína de fase aguda que ejerce funciones inmunológicas mediante

su unión a la superficie de una variedad de patógenos, predisponiendo a infecciones diversas²¹. Algunas variantes genéticas humanas reducen la actividad esta glicoproteína.

A nivel vesical, el paso inicial en la cascada de sucesos que desembocan en la infección del tracto urinario inferior es la adherencia de los FimH del *E. coli* a las células epiteliales vesicales (Fig. 4) en las moléculas manosadependientes, llamadas uroplakinas.

La proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) es una proteína producida en el riñón. Presenta cadenas laterales constituidas por manosa. Se encuentra en altas concentraciones en la orina, jugando un gran papel defensivo

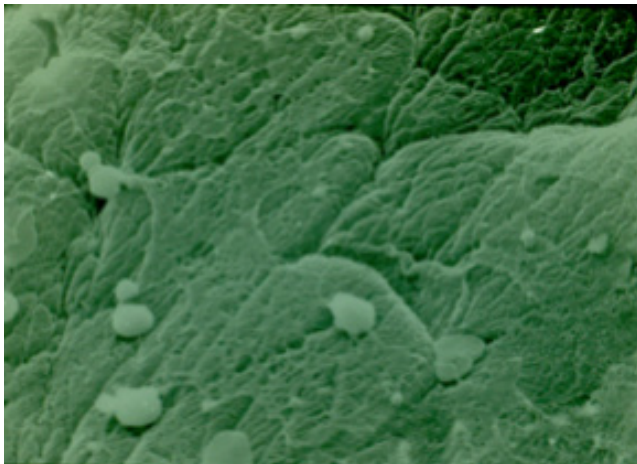


Figura 4 Células uroteliales vesicales. Microscopía electrónica de barrido.

en las infecciones urinarias, al saturar los sitios de unión, dependientes de la manosa, de los Pili 1, y de esta forma bloqueando la adherencia bacteriana a los receptores del urotelio (uroplakinas).

Posteriormente los organismos UPEC, se hacen intracelulares formando grupos de bacterias, denominadas comunidades intracelulares bacterianas (IBC), que en muchas ocasiones adquieren la forma de biofilm.

Estas comunidades en biofilm representan un ambiente microbiano embebido en una matriz extracelular producido por productos bacterianos y proteínas del huésped. Los biofilm protegen a la bacteria de los agentes antimicrobinos y a la respuesta inmunitaria del huésped.

Las características del biofilm, incluyen un crecimiento más lento de la bacteria, expresión de factores que inhiben la actividad antimicrobiana (Fig. 5 y 6), y la dificultad de los agentes antimicrobianos en penetrar la matriz del biofilm²². Las bacterias pueden persistir en este reservorio por algún tiempo, hasta que reaparecen para causar infecciones urinarias recurrentes.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS

El tratamiento de elección del episodio agudo consiste siempre en el uso de fármacos antibióticos. Los antibióticos más utilizados serían la fosfocina, nitrofurantoína, trimetoprim- sulfametoxazol y ciprofloxacina. En el caso de las recurrencias (bien por persistencia de la bacteria o por reinfección), se producen situaciones que alteran en gran medida la calidad de vida de quienes las padecen. Para la prevención de recurrencias habitualmente se emplea una dosis baja de fármacos antibióticos prolongando su toma durante meses²³ y favoreciéndose así las resistencias bacterianas a los antibióticos.

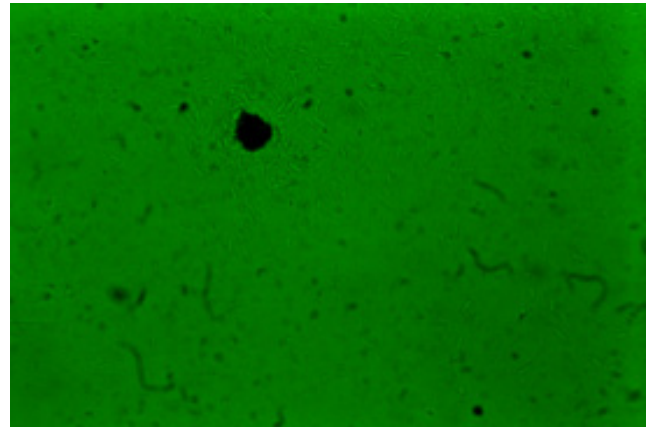


Figura 5 Microscopía óptica mostrando gérmenes bacilares rodeando a un leucocito

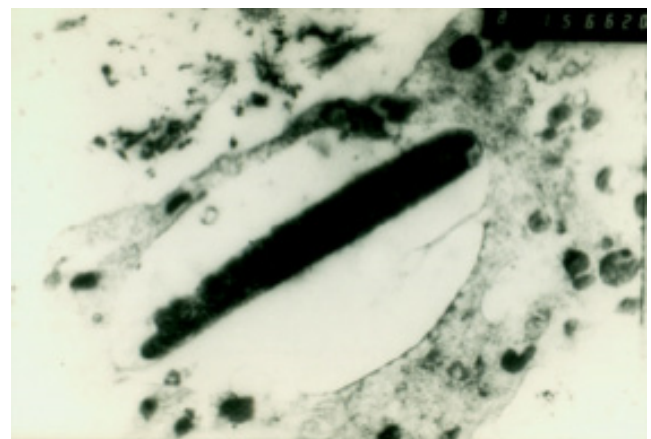


Figura 6 Germen bacilar en un lisosoma leucocitario. Microscopía electrónica de transmisión.

Existen también otras alternativas, aunque de eficacia variable en la mayoría de los casos:

- Medidas higiénico-dietéticas: con frecuencia se trasladan al paciente recomendaciones como el mantener una ingesta de agua apropiada (2 litros diarios), realizar una micción sistemática después del coito, limpieza anal desde delante hacia atrás después de la defecación, evitar el uso de ropa ajustada, etc.²⁴.
- Arándano rojo americano. Su consumo evita la adherencia de bacterias uropatógenas como E coli en la pared del urotelio^{25;26}. El uso de compuestos con arándano rojo americano (con proantocianidinas A) podría tener utilidad para la prevención de ITU recurrente en mujeres jóvenes o embarazadas²⁷, para las cepas con fimbrias P (manosa-resistentes).
- *Lactobacillus acidophilus*. Los compuestos probióticos con esta bacteria en su composición pretenden restaurar la flora vaginal cuya función es proteger el tracto urogenital de infecciones bacterianas o fúngicas²⁸. Dicha flora puede verse comprometida en situaciones como el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, menopausia, etc.
- Vacunas. Contienen antígenos procedentes de bacterias uropatógenas neutralizado mediante calor, y su función es desarrollar una respuesta inmune contra dichos patógenos. Aunque su efecto sobre la disminución de las recurrencias de las infecciones es limitado, algunos estudios han probado su eficacia^{29,30}.
- También se han empleado numerosos productos a base de plantas medicinales con supuesto beneficio para la prevención de las infecciones urinarias. Algunos ejemplos son *Althea officinalis*, *Ulmus fulva*, *Apium graveolens*, *Arctium lappa*, *Elymus repens*, *Hydrangea aborescens*, *Juniperus communis*, *Mentha piperita*, *Taraxacum officinalis*, etc.

D-MANOSA

Recientemente se han publicado estudios acerca de otros compuestos que pueden ejercer un papel fundamental para evitar la adherencia bacteriana al urotelio como es la D-manosa.

La D-Manosa es un azúcar simple (fig. 7), sin ningún papel metabólico importante, de agradable sabor, estructuralmente relacionado con la glucosa. Se produce de manera natural y en cantidades relativamente pequeñas en alimentos tales como melocotones, manzanas, naranjas y bayas como arándanos y arándanos agrios. Tras su ingesta, la D-Manosa es absorbida casi inmediatamente en la parte superior del tracto gastrointestinal, por lo que no se convierte en glucógeno en el hígado, sino que entra prácticamente inalterada en el torrente sanguíneo.

Como se ha descrito previamente^{31,32} es conocido que la adhesión bacteriana al urotelio es uno de los factores más importantes en la patogenia de la ITU. La bacteria con mayor prevalencia en las ITU, E. coli (UPEC), presenta varios tipos de fimbrias, aunque las fimbrias de Tipo I (FimH) son las de mayor relevancia en términos de virulencia^{33,34}. Están formadas por un complejo aminoácido-azúcar (una glicoproteína llamada lectina) que le permite adherirse a la D-manosa presente en el tejido uroepitelial (manosa-sensible)³⁵. De este modo, la D-Manosa ocupa las lectinas de E. coli evitando así que cause la ITU^{36,37}. Además de encontrarse unida a las proteínas de las células uroteliales del tracto urinario, la D-manosa también se encuentra en las cadenas laterales de proteína de Tamm-Horsfall o uromodulina (proteína sintetizada en la nefrona, y es la que se encuentra en más cantidad en la orina de personas sanas). Esto puede explicar el efecto protector de la proteína de Tamm-Horsfall en las ITU^{38,39}.

No todas las formas de manosa presentan estas propiedades: solamente el isómero D y el anómero α (α -D-manosa) pueden unirse y bloquear la adhesina FimH⁴⁰.

De este modo, la hipótesis del éxito de este compuesto se basa en que la ingesta de D-Manosa produce cantidades suficientes de este azúcar circulando libremente a través de las vías urinarias, produciendo una saturación de la FimH de la E. coli, perdiendo su capacidad de adhesión al urotelio⁴¹.

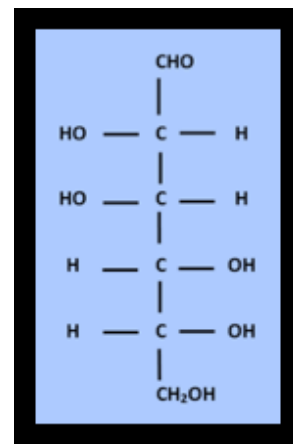


Figura 7 D-Manosa.
Proyección de Fischer.

LA D-MANOSA COMO PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES

La posible eficacia de la D-manosa se ha observado en estudios con animales^{41,42}. En un interesante trabajo en modelo murino, se administró este compuesto a una dosis baja (1 mg/kg) durante 8 horas, permitiendo la reducción de unidades formadoras de colonias en 4 veces, efecto comparable al tratamiento estándar con ciprofloxacino⁴³.

De especial relevancia es un reciente ensayo clínico^{44,45} con 308 mujeres con ITU recurrente. Se randomizaron las pacientes en tres brazos: 103 recibieron profilaxis con 2g de D-manosa en polvo disuelta en 200ml de agua diariamente

durante 6 meses; 103 recibieron profilaxis con 50mg diarios de nitrofurantoína; y 102 no recibieron profilaxis alguna. Las tasas de ITU recurrentes fueron de 31,8%, 20,4% y 60,8% respectivamente ($p < 0,0001$). En este estudio, la D-manosa ofreció tasas de control de la recurrencia similares a la nitrofurantoína (no diferencia significativa), con buena tolerancia por parte de los pacientes.

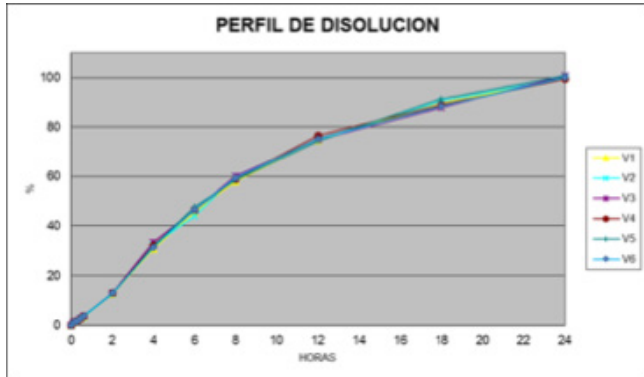


Figura 8 Perfil de disolución de la D-Manosa.

LA D-MANOSA COMO PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES URINARIAS ASOCIADAS A LITIASIS RENAL

La D-manosa también se ha mostrado eficaz en otro estudio en cuanto a la prevención de la litiasis infectiva⁴⁶. Se reclutaron 27 pacientes intervenidos quirúrgicamente (nefrolitotomía percutánea) por cálculos infectivos coraliformes en el contexto de ITU recurrentes. Se administró el fármaco diariamente durante 5 meses tras el procedimiento quirúrgico. De 25 pacientes evaluados, el 68% no presentó ITU durante el seguimiento, y además permanecieron libres de recurrencia tras 5 meses. Aunque no se trata de un ensayo clínico randomizado, los resultados son muy prometedores.

D-MANOSA Y ASOCIACIONES

Aunque escasa, también se han comprobado los beneficios clínicos de la asociación de la D-manosa con otros compuestos de supuesto efecto en la prevención de las ITU recurrentes, como el arándano rojo americano, que inhibiría la adherencia urotelial de las fimbrias P del *E. coli*. El mecanismo de acción del componente activo del arándano rojo americano, las proantocianidinas (PACs) de tipo A ejerce su acción sobre las otras fimbrias que también confieren a *E. coli* su potencial patógeno: las fimbrias P (manosa-resistentes)⁴⁷, asociadas a pielonefritis.

También se ha asociado la D manosa a arándanos, y con lactobacillus en caso no de infecciones urinarias recurrentes, sino en cistitis agudas no complicadas de la mujer con buenos resultados⁴⁸.

PRODUCTOS COMERCIALIZADOS

Hasta ahora en el mercado español no hay productos que combinen la manosa, arándanos (proantocianidinas: PAC) y ácido ursólico. El laboratorio Arafarma Group S.A. ha desarrollado y lanzado un nuevo producto denominado MANOSAR® que contiene 2 gramos de D-manosa, 140 mg de PAC y 7,98 mg de ácido ursólico junto con las vitaminas A, C y E, y el ion Zinc con la indicación de prevención y cura de infecciones del tracto urinario sin antibioterapia. Manosar se presenta en sobres con gránulos para suspensión oral y de liberación continuada. Gracias a la liberación mantenida de los compuestos antes citados y contenidos en estos gránulos, con una sola toma diaria se consiguen niveles constantes de D-Manosa en orina durante 24 horas, según gráfica adjunta, garantizando el bloqueo a la adherencia de las fimbrias de tipo 1 (FimH) de los UPEC que pueden estar presentes en el tracto urinario.

BIBLIOGRAFIA

- Schappert SM. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. *Vital Health Stat* 1997;1-38.
- Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1194-1205.
- Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:75-80.
- J. Vaqué y Grupo de Trabajo EPINE. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINEEPPS 2012) (Versión 1.1, 19 de Junio de 2013). Disponible en [http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINE-EPPS%202012%20Resumen%20\(v1_1\).pdf](http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINE-EPPS%202012%20Resumen%20(v1_1).pdf) Consultado 13/01/2015.
- Schaeffer AJ, Schaeffer EM. Infections of the Urinary Tract. In Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, PA, USA, Elsevier-Saunders, 2012, pp. 257-326.
- Alos JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 Suppl 4:3-8.
- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80:331-333.
- Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on

- urinary tract infection: the "costs of resignation". *Clin Drug Investig*. 2013 Apr;33(4):255-61. doi: 10.1007/s40261-013-0069-x.
9. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)* 2011; 136:1-7.
 10. Luján M. Patología infecciosa e inflamatoria en el adulto. In Salinas J, editor. *Terapéutica Urológica Práctica*. Nature Publishing Group Iberoamérica, S.L., 2012, pp. 25-45.
 11. Mohajeri P, Khademi H, Ebrahimi R, Farahani A, Rezaei M. Frequency distribution of virulence factors in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from Kermanshah in 2011-2012. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014 Jul;4(2):111-6. doi: 10.4103/2229-516X.136794.
 12. Klemm P. Fimbrial adhesions of *Escherichia coli*. *Rev Infect Dis* 1985; 7:321-340.
 13. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Nicholes AV, Abraham SN, Hultgren SJ. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:2081-2085.
 14. Connell I, Agace W, Klemm P, Schembri M, Marild S, Svanborg C. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:9827-9832.
 15. Svenson SB, Kallenius G, Korhonen TK, Mollby R, Roberts JA, Tullus K, Winberg J. Initiation of clinical pyelonephritis—the role of P-fimbriae-mediated bacterial adhesion. *Contrib Nephrol* 1984; 39:252-272.
 16. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002; 4:257-271.
 17. Vaisanen V, Elo J, Tallgren LG, Siitonen A, Makela PH, Svanborg-Eden C, Kallenius G, Svenson SB, Hultberg H, Korhonen T. Mannose-resistant haemagglutination and P antigen recognition are characteristic of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. *Lancet* 1981; 2:1366-1369.
 18. Hultgren SJ, Schwan WR, Schaeffer AJ, Duncan JL. Regulation of production of type 1 pili among urinary tract isolates of *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1986 Dec;54(3):613-20.
 19. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981; 304:1062-1066.
 20. Reid G, Sobel JD. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Rev Infect Dis* 1987; 9:470-487.
 21. Scudiero O, Monaco ML, Nigro E, Capasso M, Guida M, Di Spiezio Sardo A, Prezioso D6, Daniele A, Castaldo G. Mannose-binding lectin genetic analysis: possible protective role of the HYPA haplotype in the development of recurrent urinary tract infections in men. *Int J Infect Dis*. 2014 Feb;19:100-2. doi: 10.1016/j.ijid.2013.10.019. Epub 2013 Dec.
 22. Anderson GG, Martin SM, Hultgren SJ. Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. *Microbes Infect*. 2004 Oct;6(12):1094-101.
 23. Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005; 7:11-17.
 24. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:861-873.
 25. Ofek I, Goldhar J, Zafirri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991; 324:1599.
 26. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006; 24:21-27.
 27. Morán E, Budía A, Broseta E, Boronat F. Fitoterapia en Urología. Evidencia científica actual de su aplicación en urolitiasis, dolor pélvico crónico, disfunción eréctil e infecciones urinarias. *Actas Urol Esp* 2013; 37:174-180.
 28. Kwok L, Stapleton AE, Stamm WE, Hillier SL, Wobbe CL, Gupta K. Adherence of *Lactobacillus crispatus* to vaginal epithelial cells from women with or without a history of recurrent urinary tract infection. *J Urol* 2006; 176:2050-2054.
 29. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter RG. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013; 190:1981-1989.
 30. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Criado FJ, Miron-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, Silva-Abuin JM. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J* 2013; 24:127-134.
 31. Kallenius G, Mollby R, Winberg J. In vitro adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* to human periurethral cells. *Infect Immun* 1980; 28:972-980.
 32. Schaeffer AJ, Amundsen SK, Jones JM. Effect of carbohydrates on adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun* 1980; 30:531-537.
 33. Lim JK, Gunther NW, Zhao H, Johnson DE, Keay SK, Mobley HL. In vivo phase variation of *Escherichia coli* type 1 fimbrial genes in women with urinary tract infection. *Infect Immun* 1998; 66:3303-3310.
 34. Taganna J, de Boer AR, Wuhler M, Bouckaert J. Glycosylation changes as important factors for the susceptibility to urinary tract infection. *Biochem Soc Trans* 2011; 39:349-354.
 35. Parry SH, Boonchai S, Abraham SN, Salter JM, Rooke DM, Simpson JM, Bint AJ, Sussman M. A comparative study of the mannose-resistant and mannose-sensitive haemagglutinins of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections. *Infection* 1983; 11:123-128.
 36. Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL, Falkowski WS. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131:906-910.
 37. Gouin SG, Wellens A, Bouckaert J, Kovensky J. Synthetic

- multimeric heptyl mannosides as potent antiadhesives of uropathogenic *Escherichia coli*. *ChemMedChem* 2009; 4:749-755.
38. Reinhart HH, Obedeau N, Robinson R, Korzeniowski O, Kaye D, Sobel JD. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in elderly women. *J Urol* 1991; 146:806-808.
 39. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, Hultgren SJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65:791-797.
 40. Bouckaert J, Berglund J, Schembri M, De GE, Cools L, Wuhler M, Hung CS, Pinkner J, Slattegard R, Zavialov A, Choudhury D, Langermann S, Hultgren SJ, Wyns L, Klemm P, Oscarson S, Knight SD, De GH. Receptor binding studies disclose a novel class of high-affinity inhibitors of the *Escherichia coli* FimH adhesin. *Mol Microbiol* 2005; 55:441-455.
 41. Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983; 11:97-102.
 42. Klein T, Abgottspon D, Wittwer M, Rabbani S, Herold J, Jiang X, Kleeb S, Luthi C, Scharenberg M, Bezencon J, Gubler E, Pang L, Smiesko M, Cutting B, Schwardt O, Ernst B. 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; 53:8627-8641.
 43. Jiang X, Abgottspon D, Kleeb S, Rabbani S, Scharenberg M, Wittwer M, Haug M, Schwardt O, Ernst B. Antiadhesion therapy for urinary tract infections--a balanced PK/PD profile proved to be key for success. *J Med Chem* 2012; 55:4700-4713.
 44. Altarac S, Papes D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 2014; 113:9-10.
 45. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32:79-84.
 46. Proietti S, Giannantoni A, Luciani LG, Sortino G, Graziotti P, Giusti G. Cystoman(R) and calculi: a good alternative to standard therapies in preventing stone recurrence. *Urolithiasis* 2014; 42:285-290.
 47. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, Botto H. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol*. 2006 Feb;24(1):21-7. Epub 2006 Jan 6.
 48. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1:S96-101.

Patrocinado por Laboratorios



Disclaimer: “Esta publicación se presenta como un servicio de información y formación científica en la profesión médica. Las opiniones, comentarios y contenidos elaborados por los diferentes autores son titularidad de éstos y de su exclusiva responsabilidad por lo que no son, ni representan necesariamente la opinión de Arafarma Group S.A. Asimismo Arafarma Group S.A. no se hace responsable de los mismos ni de la utilización que se haga de ellos.”.