



## DOSIS EFECTO EN LA ACTIVIDAD ANTI-ADHESION UROPATÓGENA DE *ESCHERICHIA COLI* EN ORINA LUEGO DEL CONSUMO DE POLVO DE CRANBERRY ESTANDARIZADO PARA CONTENIDO DE PROANTOCIANIDINAS: UN ESTUDIO DOBLE CIEGO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO

Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study.

**Amy B Howell, Henry Botto, Christophe Combescure, Anne-Béatrice Blanc-Potard, Iluis Gausa, Tetsuro Matsumoto, Peter Tenke, Albert Sotto and Jean-Philippe Lavigne..**

Howell *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2010,10:94.

<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/94>

El consumo de cranberry (especie *Vaccinium macrocarpon*) ha sido tradicionalmente usado para la prevención de la Infección Urinaria. El compuesto activo o proanthocianidinas (PACs), y en particular la línea tipo A, han sido considerados inhibidores de la adhesión del E-coli a las células uroepiteliales. Los extractos de cranberry PAC inhiben la adhesión al E-coli con un comportamiento lineal y que es dosis dependiente.

Este experimento clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, incluye 32 mujeres voluntarias sanas, de diferentes países como Japón, España, Hungría y Francia. Estas mujeres recibieron de manera aleatoria, dosis de Cranberry PAC de 18, 36 y 72mg, así como placebo. Se realizaron dos bioanálisis, el primero, un análisis de hemaglutinación manosa resistente y el segundo, un análisis de la línea celular epitelial T24, los cuales determinaron *ex vivo* la anti-adhesión bacteriana en muestras de orina tomadas de estas pacientes.

Se evidencia una mayor actividad anti-adhesión en las pruebas de orina recogidas de voluntarias que consumieron el cranberry PAC, comparado con placebo ( $p < 0.001$ ). Esta inhibición claramente es dosis dependiente. La capacidad anti-adherente fue superior para las muestras recogidas de voluntarias que consumieron cranberry PACs 72mg, que aquellas que consumieron 18 o 36mg ( $p = 0.002$ ) (capacidad anti-adherente AAA 50 vs. 12%).

Se demostró también una menor virulencia del E-coli para matar un modelo experimental de lombrices, lo cual es también dosis dependiente, y la dosis de 72mg PAC demostró este efecto con mayor fuerza. El riesgo para el placebo fue  $HR = 1$ , reduciéndose a 0.32 para el régimen de 72mg de PAC; demostrándose así una menor virulencia del E-coli al estar expuesto a la más alta dosis de PAC.

### Conclusión

En conclusión, la administración de Cranberry PAC en dosis de 72mg por día disminuye la adhesión del E-coli y genera una menor virulencia comparado con el placebo y la dosis de 18 y 36mg de PAC.

Ya que la adherencia bacteriana es el primer paso para la generación de una Infección urinaria sintomática, el consumo de esta dosis de cranberry PAC puede ofrecer medios adicionales para prevenirla.

## Referencias

- (1) Jepson RG, Craig JC: Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008, 1:CD001321.
- (2) Sobota AE: Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984, 131:1013-1016.
- (3) Zafiri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N: Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33:92-98
- (4) Ofek I, Goldhar J, Zafiri D, Lis H, Adar R, Sharon N: Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991, 324:1599.
- (5) Beachey EH: Bacterial adherence: Adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surface. *J Infect Dis* 1981, 143:325-345.
- (6) Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY: Inhibition of adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998, 339:1085-1086.
- (7) Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N: A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000, 63:1225-1228.
- (8) Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA: Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* 2006, 93:297-305.
- Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapelton AE: Cranberry products inhibit adherence of uropathogenic *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007, 177:2357-2360.
- Howell AB, Leahy MM, Kurowska E, Guthrie N: In vivo evidence that cranberry proanthocyanidins inhibit adherence of P-fimbriated *E. coli* bacteria to uroepithelial cells. *FASEB J* 2001, 15:A284.
- Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M: A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005, 66:2281-2291.
- (12) Lavigne JP, Bourg G, Combescure C, Botto H, Sotto A: In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect* 2008, 14:350-355.
- (13) 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.
- (14) Turner A, Chen SN, Joike MK, Pendland SL, Pauli GF, Farnsworth NR: Inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* by cranberry juice: A new antiadherence assay. *J Agric Food Chem* 2005, 53:8940-8947.
- (15) Howell AB, Foxman B: Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002, 287:3082-3083.
- (16) Greenberg JA, Newman SJ, Howell AB: Consumption of sweetened dried cranberries versus unsweetened raisins for inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* in human urine: A pilot study. *J Altern Complem Med* 2005, 11:875-878.
- (17) Valentova K, Stejskal D, Bednar P, Vostalova J, Cihalik C, Vecerova R, Koukalova D, Kolar M, Reichenbach R, Sknouril L, Ulrichova J, Simanek V: Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: A pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem* 2007, 55:3217-3224.
- (18) Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994, 271:751-754.
- (19) Howell AB: Cranberry capsule ingestion and bacterial anti-adhesion activity of urine. *FASEB J* 2006, 20:LB454.
- (20) Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, Walton RJ, Mickelsen RA Jr: Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *J Fam Practice* 1997, 45:167-168.
- (21) Stothers L: A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002, 9:1558-1562.
- (22) Prior RL, Lazarus SA, Cao G, Muccitelli H, Hammerstone JF: Identification of procyanidins and anthocyanins in blueberries and cranberries (*Vaccinium* spp.) using high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2001, 49:1270-1276.
- (23) Howell AB: Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007, 51:732-737.
- (24) Amalric J, Mutin PH, Guerrero G, Ponche A, Sotto A, Lavigne JP: Phosphonate monolayers functionalized by silver thiolate species as antibacterial nanocoatings on titanium and stainless steel. *J Mater Chem* 2009, 19:141-149.
- (25) Lavigne JP, Blanc-Potard AB, Blossier G, Moreau J, Chanal C, Bouziges N, O'Callaghan D, Sotto A: Virulence genotype and nematode killing properties of extraintestinal *Escherichia coli* producing CTX-M  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12:1199-1206.
- (26) Garsin DA, Sifri CD, Mylonakis E, Qin X, Singh KV, Murray BE, Calderwood SB, Ausubel FM: A simple model host for identifying Gram-positive virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:10892-10897.
- (27) Ohnishi R, Ito H, Kasajima N, Kaneda M, Kariyama R, Kumon H, hatano T, Yoshida T: Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006, 70:1681-1687.
- (28) Sifri CD, Begun J, Ausubel FM: The worm has turned--microbial virulence modeled in *Caenorhabditis elegans*. *Trends Microbiol* 2005, 13:119-127.
- (29) Diard M, Baeriswyl S, Clermont O, Gouriou S, Picard B, Taddei F, Denamur E, Matic I: *Caenorhabditis elegans* as a simple model to study phenotypic and genetic virulence determinants of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Microbes Infect* 2007, 9:214-223.

MATERIAL DE USO EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MEDICO



Líneas de servicio al cliente: (1) 7364343 - 7364342 - (316)8570820 Bogotá, Colombia