

rdf

Revista de
Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



SUMARIO

3 Editorial

5-21 **Arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica**
Francisco Nohales Alfonso, Mar Nohales Córcoles

23-33 **Bayas de Goji (*Lycium barbarum* L.): aspectos farmacológicos y de eficacia**
Rosa María Giner Pons, Elisa Giner Ventura

35-44 **Os óleos essenciais como agentes anti-parasitários**
Marisa Machado, Maria do Céu Sousa, Lígia Salgueiro, Carlos Cavaleiro

47-53 **Efectos del zumo de alcachofa en el tratamiento de las molestias digestivas. Resultados de un estudio observacional**
Yvonne Winter, Tankred Wegener

55-62 **Análisis de la pervivencia, difusión y productividad de la Revista de Fitoterapia**
Elvira Gimeno Sieres

63-69 **Hemeroteca**
Ester Risco Rodríguez

71-75 **Biblioteca**

77-79 **Reseña de congresos**

81 **Congresos, reuniones, actividades**

83 **Sociedad Española de Fitoterapia**

84 **Asociación Mexicana de Fitoterapia**

85 **Sociedad Chilena de Fitoterapia**

86 **Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia**

87 **Associação Brasileira de Fitoterapia**

89 **Instrucciones para los autores**

Director editorial

Bernat Vanaclocha Vanaclocha

Editor científico

Salvador Cañigüeral Folcará

Consejo de redacción

Luis I. Bachiller Rodríguez
Sociedad Asturiana de Fitoterapia - Oviedo

Arnaldo L. Bandoni
Universidad de Buenos Aires - Argentina

Salvador Cañigüeral Folcará
Universidad de Barcelona

José Luis Fresquet Febrer
Universidad de Valencia

Juan I. Güenechea Salazar
Farmacéutico Comunitario - Bilbao

Mahabir P. Gupta
Universidad de Panamá

Antonio J. Lapa
Universidad Federal de Sao Paulo - Brasil

Ana Paula Martins
Universidade de Coimbra - SPFito - Portugal

Miguel Morales Segura
Universidad de Chile - Sochifito - Chile

M^o Concepción Navarro Moll
Universidad de Granada

Ester Risco Rodríguez
Universidad de Barcelona

Erika Rivera Arce
Asociación Mexicana de Fitoterapia - México

Diego Rivera Núñez
Universidad de Murcia

Ligia Salgueiro
Universidade de Coimbra - SPFito - Portugal

Antonio Carlos Siani
Fundação Oswaldo Cruz - ABFIT - Brasil

Bernat Vanaclocha Vanaclocha
Médico Fitoterapeuta - Carlet (Valencia)

Roser Vila Casanovas
Universidad de Barcelona

Francisco Zaragoza García
Universidad de Alcalá de Henares

Secretaría editorial, administración, publicidad

CITA Publicaciones y Documentación, S.L.
Na Jordana, 11
46240 Carlet (Valencia) · España
Tel.: 96 299 32 39
cita@fitoterapia.net · www.fitoterapia.net
www.medicina-naturista.net · www.homeopatia.net

Suscripciones

EDICIONES ROL
C/ Sepúlveda, 45-47, Esc. B, Entlo. 2^o
08015 Barcelona
Tel. 93 200 80 33 · Fax 93 200 27 62
rol@e-rol.es · www.e-rol.es

Diseño, maquetación e impresión

www.denou.com

Depósito legal V-490-2000 · ISSN 1576-0952

La Revista de Fitoterapia está indexada en el IME (Índice Médico Español), en Latindex, en la Base de Datos ICYT de Ciencia y Tecnología, en la Base de Datos IBECs (Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud), Ulrich's Periodicals Directory y EMBASE (Excerpta Medica Database).

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de esta publicación sin permiso de la editorial.

Los autores son los responsables de las opiniones vertidas en sus artículos.

La publicación de mensajes publicitarios no presupone la conformidad de la editora con las informaciones ofrecidas, ni una recomendación de su uso frente a otros productos.

www.fitoterapia.net/revista/revista.php

SUMARIO · SUMÁRIO · CONTENT

rdf

2010; 10 (1)

3	Editorial
5-21	Arándano americano (<i>Vaccinium macrocarpon</i>): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica Arando americano (<i>Vaccinium macrocarpon</i>): conclusões da investigação e da evidência clínica Cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>): Research findings and clinical evidence Francisco Nohales Alfonso, Mar Nohales Córcoles
23-33	Bayas de Goji (<i>Lycium barbarum</i> L.): aspectos farmacológicos y de eficacia Bagas de Goji (<i>Lycium barbarum</i> L.): aspectos farmacológicos e de eficácia Goji berries (<i>Lycium barbarum</i> L.): pharmacological aspects and effectiveness Rosa María Giner Pons, Elisa Giner Ventura
35-44	Os óleos essenciais como agentes anti-parasitários Los aceites esenciales como agentes antiparasitarios Essential oils as anti-parasitic agents Marisa Machado, Maria do Céu Sousa, Ligia Salgueiro, Carlos Cavaleiro
47-53	Efectos del zumo de alcachofa en el tratamiento de las molestias digestivas. Resultados de un estudio observacional Efeitos do suco de alcachofra fresca no tratamento de problemas digestivos. Resultados de um estudo observacional Efficacy of artichoke bud sap in treating dyspeptic complaints. Results of an open observational study Yvonne Winter, Tankred Wegener
55-62	Análisis de la pervivencia, difusión y productividad de la Revista de Fitoterapia Análise da existência, produtividade e distribuição da Revista de Fitoterapia Analysis of the survival, distribution and productivity of the Journal "Revista de Fitoterapia" Elvira Gimeno Sieres
63-79	Hemeroteca Ester Risco Rodríguez
71-75	Biblioteca
77-79	Reseña de congresos
81	Congresos, reuniones, actividades
83	Sociedad Española de Fitoterapia
84	Asociación Mexicana de Fitoterapia
85	Sociedad Chilena de Fitoterapia
86	Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
87	Associação Brasileira de Fitoterapia
89	Instrucciones para los autores



FIGURA 1. Arándano americano. Foto: Martin Wall.

Arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica

Francisco Nohales Alfonso ^a
Mar Nohales Córcoles ^b

^a Servicio de Ginecología. Hospital Universitario La Fe, Valencia

^b ETSIA Biotecnología. Universidad Politécnica, Valencia

Dirección de contacto:

Francisco Nohales Alfonso
Servicio de Ginecología
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
nohales_jos@gva.es

Resumen

Esta revisión explora la posible relación entre metabolitos del arándano americano o cranberry (fruto de *Vaccinium macrocarpon*) y un efecto beneficioso sobre la salud humana.

Estudios *in vitro* sobre *E. coli* han demostrado que el arándano americano posee efecto de antiadhesión bacteriana por su contenido en proantocianidinas (PAC) tipo A, de forma dosis-dependiente. Numerosos estudios en distintas poblaciones han demostrado su efecto preventivo en el desarrollo de infecciones urinarias. Su aparente falta de riesgo durante la gestación, su buena tolerancia y la ausencia de interacciones significativas con fármacos está permitiendo su uso generalizado.

Existen estudios experimentales y preclínicos que sugieren posibles beneficios del arándano americano en el terreno antitumoral y antioxidativo. Ensayos clínicos lo vinculan a la prevención de la enfermedad gástrica por *H. pylori* y de la enfermedad periodontal. Para estas aplicaciones, sin embargo, se deberían desarrollar nuevos estudios que expliquen el mecanismo de acción y confirmen las expectativas clínicas.

Palabras clave

Arándano americano, *Vaccinium macrocarpon*, infección urinaria, proantocianidinas.

Arando americano (*Vaccinium macrocarpon*): conclusiones da investigación e da evidencia clínica

Resumo

Esta revisión aborda posibles relacións entre metabolitos do arando americano (*fruto do Vaccinium macrocarpon*) e un efecto benéfico sobre a saúde humana.

Estudios *in vitro* en *E. coli* mostraron que o arando americano tem efecto de anti-adesión bacteriana pelo seu contido en proantocianidinas (PAC) do tipo A, de forma dose-dependente. Varios estudos en diferentes poboacións têm demostrado o seu efecto preventivo sobre o desenvolvemento de infeccións do tracto urinario. A súa aparente falta de risco durante a gravidez, boa tolerancia e ausencia de interaccións significativas con fármacos tem permitido o seu uso xeneralizado.

Existen estudos experimentais e pré-clínicos que suxeren posibles beneficios do arando americano como anti-tumoral e antioxidante. Ensaos clínicos asocian-no à prevención da doenza gástrica por *H. pylori* e doenza periodontal. Para estas aplicacións, no entanto, mais estudos deben ser desenvolvidos para explicar o mecanismo de acción e confirmar as expectativas clínicas.

Palabras-chave

Arando americano, *Vaccinium macrocarpon*, infección urinaría, proantocianidinas.

Introducción

El arándano americano, conocido también como arándano rojo americano o mirtilo americano, es el fruto del *Vaccinium macrocarpon* Aiton (llamado en inglés *cranberry*). Su fruto tiene por lo general de 1 a 2 centímetros de diámetro, pesa de 1 a 2 gramos y se distingue por su intenso color rojo carmesí. El nombre inglés (*cranberry*) evolucionó de *craneberry* (baya de grulla), denominación que le dieron los colonos, que asociaron la forma de la flor con el cuello, cabeza y el pico de dicha ave. ⁽¹⁾

El género *Vaccinium*, perteneciente a la familia de las Ericáceas, es cosmopolita, con mayor representación en el hemisferio norte. Entre otras especies incluye:

- Arándano o mirtilo (*V. myrtillus* L., en inglés: bilberry, whortleberry),
- Arándano azul (*V. corymbosum* L., en inglés: blueberry o highbush),

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*): Research findings and clinical evidence

Abstract

This review explores possible relationship between metabolites of cranberry (fruit of *Vaccinium macrocarpon*) and its beneficial effect on human health.

In vitro studies in *E. coli* have shown that Cranberry has anti bacterial adhesion effect due to its content of proanthocyanidin (PAC) type A, in a dose-dependent way. Many studies have shown its preventive effect in the development of urinary infections in different populations. Its apparent lack of risk during gestation, good tolerability and absence of significant interactions with drugs are allowing their widespread use.

Preclinic studies suggest possible benefits of cranberry in antitumoral and antioxidative fields. Clinical assays link cranberry with the prevention of both gastric disease caused by *H. pylori* and periodontal disease. However, for these applications, additional studies are needed to explain the mechanisms and to confirm clinical expectatives.

Key words

Cranberry, *Vaccinium macrocarpon*, urinary tract infection, proanthocyanidin.

- Arándano azul silvestre (*V. angustifolium* Ait., en inglés: wild blueberry o lowbush).
- Arándano europeo (*V. oxycoccus* L., en inglés: European cranberry, small cranberry)
- Arándano ojo de conejo (*V. ashei* Reade, en inglés: rabbiteye).
- Arándano americano (*Vaccinium macrocarpon* Aiton., en inglés: american cranberry o simplemente cranberry)
- Arándano rojo (*V. vitis-idaea* L., en inglés: ligo berry).

Aun siendo especies próximas, su composición química es diferente por lo que los efectos atribuidos al arándano americano pueden no ser extrapolables al resto de especies. Por ello en la actual revisión se estudiará el arándano americano considerado popularmente en el mundo anglosajón como un fruto que contribuye al mantenimiento de una buena salud ^(1, 2) y que es especialmente activo sobre el aparato urinario. El arándano americano, en particular,

contiene proantocianidinas (PAC) tipo A, que se han relacionado con su actividad sobre la adhesión bacteriana.

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU) y en concreto las de las vías urinarias bajas no complicadas o cistitis constituyen, después de las respiratorias, el segundo grupo en importancia de infecciones en atención primaria. Por sus características, infecciones habitualmente leves y no asociadas a complicaciones, así como por su alta prevalencia, han ocasionado la toma de decisiones terapéuticas muchas veces empíricas.

Las cistitis agudas se presentan fundamentalmente en mujeres sin enfermedades de base y sin anomalías anatómicas. Se calcula que más de la mitad de mujeres pre-menopáusicas tendrán al menos un episodio de ITU en su vida (sobre todo entre los 18 y 39 años, coincidiendo con la edad de máxima actividad sexual en la mujer). En España, se calcula que a los 70 años un 15% de mujeres presenta bacteriuria asintomática, cifra que aumentaría al 30-40% en ancianas ingresadas en instituciones geriátricas. El riesgo de recurrencia en los seis meses siguientes es mayor en infecciones por *E. coli*. Un estudio realizado en mujeres de entre 17 y 82 años de edad con cistitis por *E. coli*, mostró que el 44% tuvo al menos una recurrencia en el año siguiente⁽³⁾. Tradicionalmente las ITU se han tratado con antibióticos, pero estos son costosos y pueden tener inconvenientes como el desarrollo de efectos secundarios y resistencias.

Definiciones

Para evitar confusiones conceptuales, es recomendable seguir la guía multidisciplinar de la Asociación Española de Urología⁽⁴⁾, en la que se diferencia entre (TABLA 1):

- *Bacteriuria asintomática*: aislamiento de $\geq 10^5$ Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de bacterias en chorro medio, en ausencia de síntomas.
- *Cistitis aguda*: aislamiento de $\geq 10^3$ UFC de bacterias en chorro medio y clínica de escozor y urgencia miccional, polaquiuria, dolor suprapúbico y tenesmo, pero sin fiebre o dolor lumbar.
- *Síndrome uretral agudo*, con clínica urinaria pero sin bacteriuria.

Por otro lado, según las características de presentación se distingue:

- *Infección urinaria complicada*: aquella en que coexisten factores de riesgo asociados (catéteres, obstrucción, reflujo, anomalías anatómicas, litiasis, o inmunosupresión entre otros),
- *Cistitis recurrentes*: tres episodios de cistitis aguda en los últimos doce meses o dos episodios en los últimos 6 meses.
- Cistitis recidivantes: sugiere un fallo del tratamiento ya que se produce una nueva infección por la misma cepa bacteriana en las dos semanas siguientes a acabar el tratamiento.

Etiopatogenia de las ITU

Las ITU bajas no complicadas están causadas por un reducido número de especies bacterianas y más del 95% de ellas son originadas por una sola especie (infección monomicrobiana). Estos microorganismos son mayoritariamente aerobios gram negativos provenientes del colon (enterobacterias de la flora fecal) que colonizan la región urogenital. Tras esta colonización del introito y región periuretral, un pequeño número de bacterias asciende hasta la vejiga y, sólo excepcionalmente, a vías superiores. Estas bacterias suelen ser eliminadas por las propiedades antibacterianas de la orina y las IgA. Si dichas bacterias no son eliminadas, se inicia una adhesión al urotelio (colonización vesical) asintomática y, posteriormente, se puede incluso producir una lesión de éste (infección) con sintomatología clínica.

Los microorganismos principalmente implicados son *Escherichia coli* (70-80% de los casos), seguida por *Proteus mirabilis* (4-7%). El primero es el microorganismo mejor estudiado y hoy se sabe que no todas las cepas son igual de virulentas. Esta agresividad vendría mediada por la presencia de uno o más factores de virulencia, como son la presencia de adhesinas que permiten su adhesión al urotelio, la liberación de toxinas (hemolisinas), invasinas o islas de patogenicidad, entre otras⁽⁵⁾.

La adhesión bacteriana es un hecho clave en el proceso de infección, por ello parece interesante bloquear esta propiedad. De hecho, los resultados experimentales avalan la posibilidad de terapias antiadhesivas en las enfermedades bacterianas.

Mecanismo de acción del arándano americano

Inhibición de la adhesión bacteriana

Desde hace tiempo se sabe que existe una relación entre el zumo de arándano americano y una menor incidencia

en las ITU. Distintas hipótesis han intentado explicar cómo podría prevenirlas.

Se pensó que el zumo de arándano americano provocaba una disminución en el pH de la orina debido a su contenido en ácidos orgánicos, deteniendo el crecimiento bacteriano (6, 7). Sin embargo, en ensayos clínicos se ha demostrado

que el zumo de arándano americano no afecta al pH de la orina (8, 9). Los productos derivados de arándano americano no actúan tampoco como antibióticos, ya que no se han detectado actividad bacteriostática o bactericida significativa en los ensayos realizados (9, 10). Sin embargo, se observó que el zumo de arándano americano interfería

Definición	Características		
	Hallazgo microbiológico	Sintomatología asociada	
Bacteriuria asintomática	Aislamiento de $\geq 10^5$ UFC/mL de la misma cepa bacteriana en dos cultivos de orina consecutivos obtenidos mediante micción (chorro medio) en ausencia de síntomas.	Ausencia de síntomas	
	2. Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/mL de bacteria en un cultivo obtenido por sondaje vesical o punción suprapúbica estéril en ausencia de síntomas.		
Cistitis aguda	1. Aislamiento de $\geq 10^3$ UFC/mL de bacteria en cultivos de orina obtenido mediante micción (chorro medio).	<ul style="list-style-type: none"> - Escozor miccional - Urgencia miccional - Polaquiuria - Tenesmo 	Ausencia de fiebre o dolor lumbar o en flanco sugestivos de pielonefritis
	2. Aislamiento de $\geq 10^2$ UFC/mL de bacteria en un cultivo de orina obtenido por sondaje vesical o punción suprapúbica.		
Síndrome Uretral Agudo	Ausencia de bacteriuria significativa	Presencia de escozor, polaquiuria y urgencia en ausencia de bacteriuria significativa.	
	Características principales		
Infección Urinaria Complicada	Coexisten una o varias de las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de catéter urinario o cateterismo intermitente - Obstrucción urinaria - Vejiga neurógena - Reflujo vesicoureteral - Anomalía anatómica del tracto genitourinario - Infección urinaria postoperatoria o posterior a manipulación urológica - Insuficiencia renal crónica - Inmunosupresión - Litiasis - Gérmenes multirresistentes: <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i> multirresistente 		
Cistitis recurrente	Tres episodios de cistitis aguda en últimos los doce meses o dos episodios en los últimos meses		
Cistitis recidivante	Infección por la misma cepa de la misma bacteria antes de dos semanas de acabar el tratamiento anti-biótico. Sugiere fallo de tratamiento		

TABLA 1. Características de las principales entidades nosológicas relacionadas con las ITU (4).

en la adhesión de las bacterias uropatogénicas al tejido del huésped ⁽¹¹⁾. Actualmente se cree, y está apoyado con una gran y creciente cantidad de datos, que el responsable de este efecto debe ser un principio activo en el arándano americano con actividad profiláctica.

Efecto sobre la adhesión celular

En la superficie de células humanas se localizan oligosacáridos encargados de la comunicación celular. Los distintos monosacáridos se pueden combinar de múltiples formas dando lugar a estas complejas moléculas. *E. coli* y otras bacterias poseen a lo largo de su superficie celular varios flagelos (implicados principalmente en el movimiento y desplazamiento bacteriano) y gran cantidad de fimbrias (apéndices proteicos involucrados en la adhesión celular), necesarias para la colonización durante el proceso de infección o para iniciar la formación de una biopelícula, ecosistema microbiano organizado asociado a una superficie viva o inerte. Las bacterias mutantes carentes de fimbrias no pueden adherirse a las células del huésped y por tanto no pueden provocar infecciones.

Las fimbrias pueden contener lectinas. Las lectinas bacterianas son moléculas proteicas necesarias para la adhesión a células del huésped, primer paso del proceso infeccioso ya que reconocen y se unen selectiva y reversiblemente a oligosacáridos complementarios de la superficie celular. La dotación de lectinas es distinta entre los distintos tipos celulares o estados fisiológicos.

La adhesión de *E. coli* uropatógena al tejido del huésped, se realiza mediante la unión de lectinas presentes en la superficie de las fimbrias del microorganismo a carbohidratos específicos complementarios en la superficie celular del tejido del huésped ⁽¹²⁾. Las bacterias expresan varios tipos de fimbrias en su superficie celular, que varían en función de la fuerza con que se adhieran al oligosacárido celular. Las lectinas mejor caracterizadas son las existentes en las fimbrias de tipo I de *E. coli*, que se unen a las glicoproteínas de superficie que contienen manosa y son fácilmente inhibidas por fructosa (fimbrias sensibles a manosa, no aglutinan hematíes en presencia de manosa). Las fimbrias tipo P son las que poseen los aislados de *E. coli* procedentes de pacientes con pielonefritis y UTI recurrente. La fimbria tipo P está asociada con una lectina que reconoce y se une específicamente a estructuras de galabiosa de la superficie celular uroepitelial ⁽¹³⁾. Esta lectina es un marcador de virulencia bacteriana y está restringida a cepas bacterianas que causan ITU severa y complicada.

Interacciona con glicoesfingolípidos de la membrana plasmática de las células renales, precediendo a una invasión del parénquima renal ⁽¹⁴⁾. La fimbria tipo P interacciona con el antígeno P de los hematíes. La adhesión bacteriana mediada por fimbrias tipo P no está inhibida por fructosa u otro carbohidrato de bajo peso molecular (fimbrias resistentes a manosa).

Las distintas cepas de *E. coli* con capacidad de colonizar el tejido urogenital, poseen distintos antígenos: *somáticos* O (parte más externa del lipopolisacárido bacteriano), *capsulares* K (polisacárido que confiere a la bacteria una mayor resistencia a la fagocitosis y a la acción del sistema complemento) y el *antígeno flagelar* H (que confiere a la bacteria la capacidad de desplazamiento). Las cepas con el antígeno O4 suelen producir hemolisinias.

Pero como ya se ha mencionado, el factor indispensable para que se produzca colonización es la capacidad de adhesión, que depende de las lectinas y otras moléculas adhesinas, de naturaleza peptídica, localizadas en las fimbrias.

La incubación de bacterias uropatógenas con zumo de arándano americano o con orina de humanos o animales de experimentación que habían ingerido zumo de arándano americano redujo su capacidad de adhesión en modelos biológicos relevantes ^(11, 15, 16).

Los compuestos activos del arándano americano: PAC tipo A

En distintos experimentos han sido identificados los compuestos que previenen la adhesión bacteriana. Se trata del monosacárido fructosa y proantocianidinas (PAC). La fructosa inhibe la adhesión de bacterias *E. coli* con fimbrias tipo I a las células uroepiteliales, aunque este efecto ha sido demostrado sólo *in vitro* ⁽¹⁷⁾. Las PAC inhiben la adhesión de *E. coli* con fimbrias tipo P a las células uroepiteliales, pero no del tipo I ^(16, 18, 19).

Las proantocianidinas son compuestos polifenólicos derivados de flavanos, producidos en el metabolismo secundario de las plantas. Las proantocianidinas (también llamados taninos catéquicos o condensados) son oligómeros constituidos por la unión de unidades de flavan-3-ol, entre las que destacan catequina, galocatequina y sus diastereoisómeros, epicatequina y epigalocatequina ^(18, 20).

Las proantocianidinas constituidas exclusivamente por epicatequina y catequina se denominan procianidinas. Según el tipo de unión entre los monómeros, se distinguen las

proantocianidinas de tipo A y de tipo B. En las moléculas tipo B, las unidades de flavan-3-ol están unidas mediante un enlace carbono-carbono (C-C) entre el C4 de una unidad y el C6 o C8 de la otra unidad, siendo más abundantes las uniones C4-C8 que las C4-C6. Las proantocianidinas tipo A, por su parte, además de este enlace interflavánico C-C, presentan al menos un enlace tipo éter entre las dos unidades, generalmente entre el C2 de una unidad y el C7 de la otra unidad.

Las proantocianidinas tipo B se encuentran en muchas especies vegetales, sin embargo, son escasas las fuentes naturales encontradas hasta ahora de proantocianidinas tipo A (arándano americano, cacahuate, aguacate, ciruela, canela y algunos otros) ⁽²⁰⁾. Las proantocianidinas tipo A son las que presentan la capacidad de inhibición de la adhesión bacteriana en el tracto urinario con la consecuente reducción del riesgo de infecciones urinarias ^(8, 19). Las protoantocianidinas tipo B no han demostrado poseer actividad anti-adhesión en los modelos experimentales ^(21, 22), por tanto las frutas desprovistas de PAC tipo A no provocan este efecto.

Entre las proantocianidinas tipo A descritas en *Vaccinium macrocarpon*, dímeros y trimeros de epicatequina, destacan ^(16, 18, 19): epicatequina-(4 β -8, 2 β -O-7)-epicatequina (prociandina A₂, FIGURA 2), epicatequina-(4 β -6)-epicatequina(4 β -8, 2 β -O-7)-epicatequina (FIGURA 2), epicatequina-(4 β -8, 2 β -O-7)-epicatequina-(4 β -8)-epicatequina y epicatequina-(4 β -8)-epicatequina-(4 β -8, 2 β -O-7)-epicatequina.

También se han descrito dímeros tipo B y otros constituyentes, como resveratrol, que tiene otras propiedades beneficiosas para la salud humana.

Acción de PAC sobre las bacterias

¿Qué es lo que le sucede exactamente a la bacteria y qué es lo que causa la pérdida de adherencia? Se ha observado que la bacteria permanece viable pero cambia su forma ^(11, 23). Esto se ha corroborado recientemente en estudios de microscopía electrónica ⁽²⁴⁾ sobre la superficie celular bacteriana.

Una incubación menor de 3 horas de *E. coli* P-fimbriada con zumo de arándano americano (pH neutro) cambia la conformación de moléculas de superficie de las fimbrias tipo P y provoca una pérdida de poder adherente ⁽²⁴⁾. El zumo de arándano americano suprime incluso el desarrollo de *E. coli* P-fimbriada al añadirse al medio de cultivo ⁽²³⁾. Estas observaciones sugieren un efecto sustancial de los compuestos del arándano americano sobre la integridad

bacteriana, en vez de provocar sólo una obstrucción pasiva uniéndose a estructuras complementarias. Actualmente, las consecuencias de esta transformación bacteriana no son conocidas en detalle. Para comprender el efecto que puede provocar a largo plazo sobre el ambiente microbiano sería deseable conocer si la bacteria puede todavía repro-

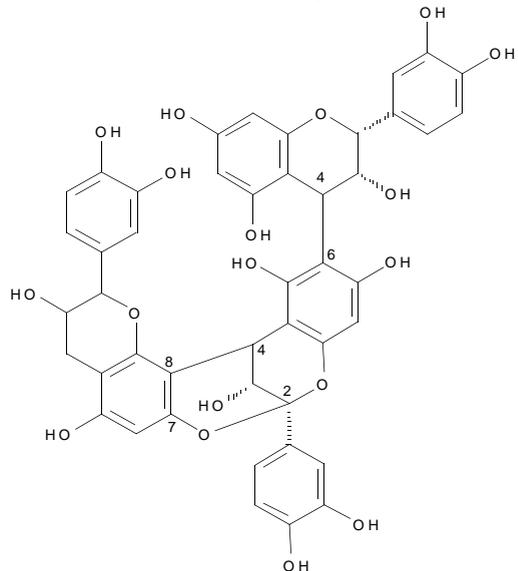
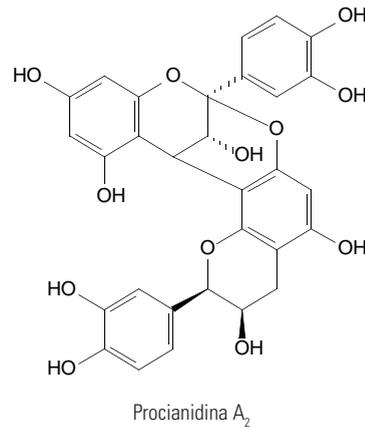


FIGURA 2. Ejemplos de proantocianidinas diméricas y triméricas del arándano americano.

ducirse y mantener su población. De hecho, las investigaciones se han centrado en nuevas caracterizaciones de los constituyentes del arándano americano con actividad antiadherente. En estudios comparativos con otras plantas, como piña o guayaba, el arándano americano ha demostrado un mayor poder de antiadhesión^(25, 26). Sin embargo, la selección de plantas investigadas es todavía limitada, incluso parientes cercanos del arándano americano, como el arándano europeo, no han sido suficientemente estudiados.

También *in vitro*, las PAC tipo A del arándano americano inhiben la acción adherente de las bacterias de un modo dosis-dependiente, por ejemplo en modelos de hemaglutinación^(18, 19, 27, 28, 31). Todavía se desconoce hasta qué punto el efecto antiadherente explica la protección a largo plazo de ITU por el zumo de arándano americano.

Se puede concluir que *in vitro*, esta adherencia es mediada por dos componentes del arándano americano; la fructosa, que inhibe la adherencia de la *E. coli* fimbriada tipo I^(18, 19) y las proantocianidinas, que inhiben la adherencia de la *E. coli* con fimbrias tipo P⁽¹⁷⁾. Por tanto, existe evidencia de un potente efecto antiadherente asociado al contenido en PAC tipo A en el arándano americano, incluso entre cepas de *E. coli* resistentes a antibióticos⁽³¹⁾, y puede suponer también una alternativa terapéutica a infecciones causadas por otras bacterias como *Klebsiella pneumoniae*⁽³³⁾. En la TABLA 2 se adjunta un resumen de los principales estudios *in vitro*.

Absorción y metabolismo de las PAC

Es importante conocer si las PAC están lo suficientemente disponibles en el organismo. En estudios de farmacocinética, las PAC tipo B son absorbidas en niveles muy bajos en el intestino y no alcanzan el tracto urinario intactas⁽³⁵⁾. Sin embargo, otro estudio sugiere una excelente biodisponibilidad de las PAC⁽²⁹⁾. La duración del efecto anti-adherente no encaja con el patrón de profilaxis de los ensayos clínicos. La actividad antiadherente tiene un rápido inicio y puede ser registrada en la orina humana alrededor de 2 h después de la ingesta de arándano americano^(11, 26) mientras que el efecto profiláctico en los ensayos clínicos tiene un inicio retrasado.

La absorción y metabolismo de las PAC contenidas en el arándano americano no han sido completamente estudiados debido a la complejidad molecular. Estudios de biodisponibilidad de las PAC no procedentes del arándano

americano indican que su peso molecular puede tener una relevancia significativa en su metabolismo y absorción⁽³⁶⁾. La línea celular intestinal humana Caco-2 muestra permeabilidad a dímeros y trímeros de PAC, lo que sugiere que podrían ser absorbidos intactos. Las PAC poliméricas podrían degradarse por la microflora en ácidos fenólicos que pueden encontrarse en la orina humana tras la ingesta de compuestos ricos en PAC. Tras suministrar PAC de uva con marcaje C¹⁴ a ratas por vía oral, resultó que un 19% de la dosis se excreta por la orina y un 45% por vía fecal⁽³⁷⁾. Los enlaces tipo A pueden proporcionar un mayor grado de rigidez conformacional a las moléculas de PAC y puede que las inusuales estructuras heterogéneas de las PAC con enlaces tipo A puedan ser biotransformadas a metabolitos biológicamente activos en el tracto urinario o incluso que lleguen a la orina intactos como dímeros o trímeros.

Los ensayos han demostrado que tras tomar zumo de arándano americano, los compuestos que inhiben la adhesión bacteriana llegan a la orina^(11, 26, 27). Poseen una rapidez de acción *in vitro* de 2-5 horas⁽²⁶⁾ y producen efecto antiadherente a las 12 horas⁽³¹⁾. Basándose en el comportamiento metabólico de oligómeros y polímeros PAC de otras fuentes vegetales, es posible que las PAC del arándano americano sean activas en el colon además de en el tracto urinario⁽¹⁷⁾. Estas se podrían unir a *E. coli* rectales uropatógenas, alterando su capacidad adherente antes de poder introducirse en el tracto urinario o podrían alterar la presión selectiva bacteriana en el colon a favor de las cepas no adherentes. Por tanto⁽³⁸⁾, se necesitan nuevos estudios para determinar los lugares de acción de las PAC.

Estandarización de las proantocianidinas de arándano americano

Se necesita estandarizar el contenido en PAC de los preparados de arándano americano para determinar la estabilidad y la vida media de estos productos, además de para ayudar a los investigadores en sus ensayos⁽³⁵⁾. Actualmente no hay un método estándar aceptado universalmente para cuantificar PAC de arándano americano. La diversidad de métodos empleados hace que puedan obtenerse resultados dispares, a veces erróneos o difíciles de reproducir⁽³⁹⁾. Por ello, cualquier contenido debería darse acompañado del método empleado y la sustancia utilizada para expresar los resultados. La complejidad de las PAC de arándano americano, en términos de peso molecular, de tipos de enlace y de heterogeneidad estructural, hace difícil utilizar un único método de cuantificación para todos los productos;

1 ^{er} autor, año (referencia)	Diseño del estudio	Resultados
Ahuja, 1998 ⁽²³⁾	Concentrado de zumo de arándano americano. Cepas de <i>E. coli</i> P-fimbriadas fueron expuestas al zumo de arándano americano en su medio de crecimiento. Se testaron los cultivos por su capacidad de aglutinar específicamente al receptor P añadido al medio.	El zumo de arándano americano inhibe la aglutinación que se produce en condiciones normales, de forma irreversible. Se produce una reducción del 100% en la expresión de fimbrias y se observa elongación celular. Las observaciones sugieren que el zumo de arándano americano actúa sobre la pared celular impidiendo el correcto enlace de las subunidades de las fimbrias o regulando la expresión génica, inhibiendo la expresión de las subunidades de las fimbrias, o de ambos modos.
Di Martino, 2006 ⁽³¹⁾	20 voluntarios sanos (10 hombres; 10 mujeres) Testar <i>in vitro</i> la capacidad antiadherente bacteriana de la orina de los voluntarios, expuestos a 2 dosis distintas de arándano americano.	Descenso en la adherencia bacteriana de forma dosis-dependiente asociado al consumo de productos derivados de arándano americano. La inhibición de adherencia fue independiente de la presencia de genes codificantes de fimbrias tipo P o de resistencias bacterianas. El efecto antiadherente duró más de 12 horas.
Foo, 2000 ⁽¹⁸⁾	Proantocianidinas de <i>V. macrocarpon</i> purificadas Inhibición <i>in vitro</i> de la adherencia de <i>E. coli</i> P-fimbriada aisladas del tracto urinario a superficies celulares	Se identifican proantocianidinas que previenen la adhesión de aislados de <i>E. coli</i> P-fimbriados.
Greenberg, 2005 ⁽²⁶⁾	Comparación de arándano americano y pasas Estudio del efecto de 5 muestras de orina en la adhesión de aislados de <i>E. coli</i> .	El efecto antiadherente se produce en más del 50% entre 2-5 horas postingesta. Las pasas no tienen efecto antiadherente.
Gupta, 2007 ⁽²⁷⁾	Estudio del efecto de distintas concentraciones de PAC. Diseño del estudio en la adherencia de <i>E. coli</i> P-fimbriado a células epitelialvaginales o de urotelio.	La media de adherencia de <i>E. coli</i> baja de 18,6 bacterias por célula a 1,8. La disminución es dosis-dependiente.
Habas, 1999 ⁽²⁹⁾	Suplementos de arándano americano. Recogida de la orina de voluntarios tras ingerir agua, ácido ascórbico o suplementos de arándano americano. Estudio de la adhesión de uropatógenos a una placa de silicona.	La orina obtenida tras la ingesta de ácido ascórbico y arándano americano reducen la tasa inicial de <i>E. coli</i> y de <i>Enterococcus faecalis</i> , pero no de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> o <i>Candida albicans</i> . Únicamente el ácido ascórbico acidifica la orina.
Howell, 2005 ⁽²²⁾	Comparación de diferentes fuentes de PAC: tipo A (arándano americano) y tipo B (té verde, chocolate, etc.). Estudio de la actividad antiadherente de los diferentes tipos de PAC en orina tras ingesta	PAC tipo A tienen actividad antiadherente <i>in vitro</i> a 60 µg/mL PAC tipo B de uva muestran menor actividad a 1200 µg/mL, mientras que otras PAC tipo B no son activas. Sólo se detectó actividad antiadherente en la orina humana tras la ingesta de derivados de arándano americano y no de otros productos. Este resultado sugiere que es necesario el enlace tipo A en PAC para la actividad antiadherente <i>in vitro</i> .
Howell, 2005 ⁽³²⁾	Consumo de cóctel de jugo de arándano americano. Estudio de actividad antiadherente en cultivos orina en 24 muestras resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol	Se consigue actividad antiadherente en el 79 % de los casos (19/24) desde las 2 h postingesta.

TABLA 2. Estudios *in vitro* con arándano americano sobre la adhesión bacteriana.

1 ^{er} autor, año (referencia)	Diseño del estudio	Resultados
Lavigne, 2008 ⁽²⁸⁾	Comparación de diferentes dosis de extracto de arándano americano (108-36 mg) y placebo. Se analiza la orina 12 horas tras la ingesta de arándano americano y se estudia la inhibición de la adherencia bacteriana al urotelio epitelial. También se estudia el efecto mortal en <i>C. elegans</i> .	Modelo <i>in vivo</i> confirma la disminución de la población de <i>E. coli</i> observada <i>in vitro</i> por el efecto del extracto de arándano americano.
Lee, 2008 ⁽³³⁾	Estudio con un preparado comercial de arándano americano (900 mg). 20 sujetos sanos. Recogida de primera orina en 2 fases: - antes de la ingesta del preparado de arándano. - 2 días consecutivos: 1º sin ingesta, 2º tras ingerir preparado. Incubación de todas las muestras con <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Candida albicans</i> .	Actividad antimicrobiana: Fase 1: 7/20 (35%) en <i>E. coli</i> , 13/20 (65 %) en <i>K. pneumoniae</i> . 9/20 (45%) <i>Candida</i> . Fase 2: 6/9 (67%) tenían actividad contra <i>K. pneumoniae</i> .
Liu, 2006 ⁽²⁴⁾	Estudia los efectos moleculares que produce el arándano americano en la superficie bacteriana mediante microscopía electrónica	El efecto sobre la superficie bacteriana es rápido (< 3 horas) y disminuye su adhesión
Ofek, 1991 ⁽²⁵⁾	Comparación entre zumos: arándano americano, arándano azul, mango, piña, naranja, uva, ... Se busca que zumos contienen un compuesto inhibidor de <i>E. coli</i> previamente hallado en arándano americano.	<i>Vaccinium macrocarpon</i> y <i>V. corymbosum</i> inhiben la adhesión de <i>E. coli</i> . La acción inhibitoria del compuesto hallado es mayor en los aislados urinarios de <i>E. coli</i> que en los no urinarios (fecales).
Sobota, 1984 ⁽¹¹⁾	Comparación de diferentes zumos de arándano americano. Estudios en orina tras consumo.	Inhibe la adherencia ≥ 75 % en >60% de los aislados de <i>E. coli</i> 15/22 voluntarias muestran actividad antiadherente en su orina 1-3 horas postingesta
Turner, 2005 ⁽³⁰⁾	Cóctel de jugo de arándano americano. Estudia el efecto de adhesión de <i>E. coli</i> P-fimbriada en la línea celular T24 de uroepitelio humana, en presencia de producto de arándano. Efecto validado por la adición de galabiosa (inhibidor de adhesión).	Muestra el efecto inhibitorio en la adherencia de <i>E. coli</i> de forma dosis-dependiente del zumo de arándano americano. La fracción activa contiene prunina, florizina y 1-O-metil-galactosa. Este ensayo <i>in vitro</i> puede ser útil para conseguir la estandarización de arándanos en los suplementos dietéticos.
Valentova, 2007 ⁽³⁴⁾	Comparación de diferentes dosis de extracto de arándano americano. Valora la influencia en 65 personas jóvenes sanas tras 8 semanas de su consumo. Analítica sangre y orina	Consumiendo 400 mg/día no se observa influencia en los parámetros testados. Consumiendo 1200 mg/día disminuyen los niveles séricos de productos resultantes de la oxidación proteica. Además, las muestras de orina inhiben la adhesión de <i>E. coli</i> uropatógena. No se produce una disminución del pH de la orina.
Zafirri, 1989 ⁽¹⁷⁾	Comparación del zumo de arándano con otros zumos (naranja, piña). Estudios <i>in vitro</i> de adherencia de <i>E. coli</i> y variación de la expresión de lectinas de superficie	Todos los zumos testados inhiben la adherencia de <i>E. coli</i> urinaria con fimbrias tipo I, seguramente por su contenido en fructosa. Sólo zumo de arándano americano inhibe la adherencia de <i>E. coli</i> urinaria con fimbrias tipo P.

TABLA 2 (CONTINUACIÓN). Estudios *in vitro* con arándano americano sobre la adhesión bacteriana.

además, pueden producirse roturas u oxidaciones debido a las técnicas de procesado ⁽⁴⁰⁾. Se mejora la precisión en la cuantificación si se aíslan las PAC antes del análisis, pero la cantidad de PAC aisladas varía según el método de extracción empleado. El efecto del peso molecular de las PAC del arándano americano y de la localización número de los enlaces tipo A en la bioactividad todavía no está bien explicada, pero es importante conocer mejor la relación entre la estructura de las PAC y la actividad antiadherente bacteriana, ya que el procesado puede alterar, como ya se había señalado, la composición de las PAC ⁽⁴⁰⁾ e influir en la bioactividad de estos productos.

Los métodos espectrofotométricos utilizan diferentes reactivos para obtener coloración a partir de las proantocianidinas, como el butanol en medio, ácido la vanillina en medio ácido, o el 4-dimetilaminocinamaldehído (DMAC o DMA-CA) en medio ácido ⁽⁴¹⁾. Su precisión puede verse afectada por factores como las interferencias del resto de moléculas polifenólicas presentes en la matriz del arándano o el mecanismo de la reacción colorimétrica desarrollada en cada método. Todo ello, puede conducir tanto a una sobreestimación como a una subestimación del contenido de PAC y hace que los resultados obtenidos en los diferentes métodos no sean comparables. A pesar de las dudas asociadas a estos métodos colorimétricos, son los que generalmente se emplean, debido a tienen un costo más asequible.

Los métodos de que utilizan la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) son los que proporcionan mayor precisión en cuantificación y caracterización de PAC de arándano americano, pero estos métodos necesitan equipos caros, personal cualificado, y disponer de sustancias de referencia para identificar las diferentes PAC en el cromatograma ^(41, 43).

Eficacia clínica

En la TABLA 3 se exponen algunos de los principales ensayos clínicos ^(6, 44-55) que se han realizado en los últimos años con el arándano americano, con revisiones excelentes ⁽⁵⁶⁾. Pero es el análisis de Jepson y Craig ⁽⁵⁷⁾ para la colaboración Cochrane, analizando 10 trabajos con un tamaño muestral de 1.049 pacientes en ensayos clínicos, la que llega a la conclusión que cualquier producto del arándano (jugo, extractos) reduce de una manera significativa la incidencia de ITU a los 12 meses de tratamiento (RR 0,65, IC 95% 0,46-0,90) comparado con grupos control con placebo. Es decir que sí es efectivo en la prevención de infecciones urinarias. Estos productos del arándano americano fueron

más efectivos reduciendo la incidencia de ITU en mujeres con infecciones recurrentes que en aquellos pacientes (hombres o mujeres) ancianos o que requieran cateterización (sondaje). También concluyen que tampoco está clara la duración del tratamiento, así como la dosis óptima y la forma de administración (tabletas, jugo, extractos, etc). Incluso cuando se ha comparado su actividad preventiva con el trimetoprim, en mujeres con ITU previas, aunque ha sido ligeramente menor ha tenido una menor tasa de abandonos ⁽⁵⁰⁾.

Sin embargo, en el tratamiento de las infecciones urinarias no se han encontrado ensayos aleatorizados y, por tanto, no existen pruebas de buena calidad que evaluaran la efectividad del zumo de arándano americano para el tratamiento de las infecciones urinarias ⁽⁵⁸⁾.

Referente a la eficacia durante la gestación, un ensayo frente al placebo ⁽⁵⁵⁾ en 188 mujeres gestantes, mostró una disminución del 51% de bacteriurias asintomáticas y del 41% de infecciones urinarias, aunque el elevado abandono por molestias gastrointestinales (hasta el 38,8% de los casos), le hizo perder la potencia estadística necesaria.

Finalmente, cabe destacar que la Agencia Francesa de Seguridad Alimentaria en su "avis" de 6 de Abril de 2004, concedió al zumo de arándano americano la siguiente alegación de salud "contribuye a la disminución de la fijación de ciertos tipos de *Escherichia coli* a las paredes de las vías urinarias", siempre que se pueda garantizar que contenga 36 mg de proantocianidinas ⁽⁵⁹⁾.

Seguridad

No se conocen efectos adversos serios relacionados con el consumo habitual de arándano americano como alimento.

Recientemente se ha publicado una revisión ⁽⁶⁰⁾ sobre la seguridad y eficacia del empleo del arándano americano durante el embarazo y la lactancia. En relación con el uso durante la gestación, le adjudicó un nivel de evidencia 3a (productos comúnmente utilizados sin evidencia de daño), ya que si bien no hay estudios específicos de seguridad durante el embarazo, sí que existe evidencia indirecta, al no observarse efectos adversos neonatales en un estudio con 400 gestantes noruegas consumidoras regulares de arándano americano. Por lo que se refiere a la lactancia, la falta de datos obliga a relegar los preparados de arándano americano a un nivel 6 de seguridad (desconocido).

No está suficientemente aclarada la posible repercusión del consumo de zumo de arándano americano sobre la

nefrolitiasis, puesto que reduce la excreción urinaria de oxalatos y fosfatos, al tiempo que aumenta la de citratos, potasio y magnesio. En los pocos estudios realizados, en unos casos se ha observado una reducción y en otros un

aumento en la supersaturación relativa de oxalato cálcico, por lo que unos autores proponen un efecto preventivo de la litogénesis ⁽⁶¹⁾, mientras que otros consideran que podría representar un factor de riesgo ⁽⁶²⁾.

1º Autor, año (referencia)	Tipo ensayo	Resultados
Avorn, 1994 ⁽⁶⁾	153 mujeres ancianas (media 78,5 años). Ensayo controlado, doble ciego controlado con placebo. Las voluntarias consumieron diariamente una bebida comercial que contenía 300 mL de jugo arándano americano o una bebida placebo durante 6 meses. Se estudiaron 818 muestras urinarias en búsqueda de bacteriuria y piuria, basal y mensualmente	42% menos de episodios de bacteriuria con piuria que el grupo placebo (p=0,004). La diferencia fue detectable desde el 2º mes.
Bailey, 2007 ⁽⁴⁴⁾	12 mujeres de edades comprendidas entre los 25-70 años, con al menos 6 ITU en el año previo. Estudio piloto, abierto, con una duración de tratamiento (ingestión diaria de 400 mg de extracto de arándano americano) de 12 semanas.	No hubo diferencias en el periodo libre de ITU.
Beerepoot, 2006 ⁽⁴⁵⁾	2 ensayos de 280 mujeres cada uno. (NAPRUTI), 12 meses. Las premenopáusicas recibieron cápsulas de 500 mg de arándano americano (2 veces al día) o 480 mg de clotrimoxazol. Las postmenopáusicas recibieron <i>Lactobacillus</i> o antibióticos.	No fue inferior la profilaxis no-antibiótica en la prevención de ITU recurrentes. Reducción significativa de la resistencia a antibióticos.
Ferrara, 2009 ⁽⁴⁶⁾	84 niños entre 3 y 14 años con ITU de repetición. Completaron el estudio a 6 meses: 80 niños. Ensayo aleatorizado de cohortes: G1 (zumo arándano americano 50 mL/día). G2 (Bebida de <i>Lactobacillus</i> GG 100 mL x 5 días/mes). G3 (Control).	En el grupo de de zumo de arándanos G1 se redujo de manera significativa los episodios de ITU (p <0,05). G1 5/27 (18,5%) G2 11/26 (42,3 %) G3 18/27 (48,1%).
Foda, 1995 ⁽⁴⁷⁾	40 niños con vejiga neurógena que precisaban cateterización intermitente. Estudio aleatorizado, cruzado simple. Se les administraron 15 ml/kg/día de cóctel de arándano americano o agua.	No se obtuvieron resultados válidos porque sólo 21 finalizaron el ensayo (excesiva proporción de abandonos). El efecto no fue superior (ITU) en el grupo que tomo arándano.
Lee, 2007 ⁽⁴⁸⁾	305 pacientes lesionados medulares (con vejiga neurógena) Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con 6 meses de seguimiento. Se utilizó 800 mg de extracto de arándano americano dos veces al día. El objetivo era medir el tiempo de aparición de un nuevo episodio sintomático de ITU.	No hubo diferencias en el periodo libre de ITU.

TABLA 3. Eficacia en ensayos clínicos con arándano americano.

1º Autor, año (referencia)	Tipo ensayo	Resultados
Mc Murdo, 2005 ⁽⁴⁹⁾	<p>376 pacientes de ambos sexos (edad media mayor de 81) sin ITU actual (aunque en el 25 % la habían tenido en el último año).</p> <p>Estudio aleatorizado, controlado con placebo, ensayo doble ciego.</p> <p>Cada grupo recibió 2 veces al día una bebida de 150 mL de jugo de arándano americano o una bebida placebo, con un seguimiento medio de 18,5 días en el grupo placebo y de 26 días en el grupo con arándano americano.</p> <p>Objetivo final: tiempo hasta la aparición del primer episodio sintomático de ITU (con urocultivo posterior) y los objetivos secundarios la adherencia al tratamiento y los microorganismos responsables.</p>	<p>Un total de 21/376 (el 5,6%) desarrollaron ITU, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, hubo una reducción de infecciones por <i>E. coli</i> en el grupo que tomó arándano americano (13 frente a 4).</p>
Mc Murdo, 2009 ⁽⁵⁰⁾	<p>137 mujeres con 2 o más ITU en los 12 meses previos.</p> <p>Estudio aleatorizado (durante 6 meses): 500 mg de extracto arándano americano o 100 mg/día de Trimetoprim.</p>	<p>Nuevo episodio de ITU en 39 mujeres (28%): 25 en el grupo del arándano americano y 14 en el grupo de Trimetoprim. Con diferencias significativas ($p=0,084$)</p> <p>No hubo diferencias en la media de tiempo de recurrencias (84,5 días frente a 91)</p> <p>Menos casos de retirada en el grupo de arándano americano (6 frente a 11).</p>
Reid, 2001 ⁽⁵¹⁾	<p>15 pacientes lesionados medulares (edad media 42 años)</p> <p>Estudio piloto, cruzado con uso de jugo de arándano americano.</p> <p>Investigación de urocultivos con biofilm.</p> <p>Después de 7 días de beber 3 vasos de agua diariamente o 3 vasos diarios de jugo de arándano americano.</p> <p>En los análisis urinarios se investigó la adhesividad bacteriana a las células uroepiteliales.</p>	<p>De entrada el jugo de arándano americano reduce la carga del biofilm comparando el inicio ($p=0,013$) y la adhesión de las bacterias Gram-negativas ($p=0,054$) y Grampositivos ($p=0,022$) a las células. El agua no produjo efecto en la adhesión bacteriana en presencia del biofilm.</p>
Schlager, 1999 ⁽⁵²⁾	<p>15 niños con vejiga neurógena que precisan cateterización intermitente.</p> <p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (concentrado de arándano americano o placebo)</p> <p>Estudio durante 6 meses y cambio de intervención a los 3 meses. Periódicamente se hicieron urocultivos y se entrevistaron en búsqueda de síntomas</p>	<p>Prevalencia de ITU en el 75% de los casos.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre ambos grupos</p>
Stothers, 2002 ⁽⁵³⁾	<p>150 mujeres sexualmente activas con historia de ITU previas.</p> <p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>3 grupos: jugo placebo + tabletas placebo frente a jugo placebo + tabletas arándano americano frente a jugo de arándano americano + tabletas placebo.</p> <p>Objetivos finales: Disminución mayor del 50 % en ITU/anualmente y disminución anual en consumo de antibióticos. Análisis coste-efectividad</p>	<p>El empleo de arándano americano tanto en jugo como en tabletas redujó los episodios de ITU anuales (en un 20% y un 18%) comparado con el placebo (32%) ($p < 0,05$)</p> <p>El coste fue menor para las tabletas respecto al jugo.</p>

TABLA 3 (CONTINUACIÓN). Eficacia en ensayos clínicos con arándano americano.

1º Autor, año (referencia)	Tipo ensayo	Resultados
Waites, 2004 ⁽⁵⁴⁾	46 pacientes lesionados medulares, que precisaban cateterización intermitente o bolsa colectora externa. Estudio aleatorizado, utilizando extracto de arándano americano (en 26 pacientes) doble ciego y controlado con placebo (en 22 pacientes). Diariamente se administró 2 g de jugo concentrado de arándano americano o placebo, durante 6 meses. Urinocultivo mensualmente.	Sin diferencias entre los dos grupos ni en los episodios de ITU sintomáticos, ni en los resultados de las analíticas urinarias realizadas
Wing, 2008 ⁽⁵⁵⁾	188 mujeres gestantes, fueron aleatorizadas para tomar arándano americano o placebo en tres brazos en 2 tomas diarias. Se valoró bacteriuria asintomática y ITU.	Aunque hubo reducción en la frecuencia de bacteriurias asintomáticas (51%) y reducción de ITU (41%). No fue significativo por el alto abandono por molestias gastrointestinales (73 de 188)

TABLA 3 (CONTINUACIÓN). Eficacia en ensayos clínicos con arándano americano.

A pesar de la sospecha de una posible interacción del jugo de arándano americano con la warfarina, está demostrado que no potencia el efecto anticoagulante de ésta, no obstante, en casos en que se administre de forma concomitante, convendría controlar los índices de coagulación ⁽⁶³⁻⁶⁶⁾. La utilización conjunta con antibióticos betalactámicos (amoxicilina y cefaclor) no produce alteraciones farmacocinéticas significativas ⁽⁶⁷⁾. Bebés y niños deberían restringir el consumo si sufren diarreas o alteraciones gastrointestinales.

Otras acciones

Se han publicado investigaciones preliminares en múltiples campos terapéuticos, no obstante sólo se citarán aquí los más relevantes.

Acción antitumoral

Recientes revisiones ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾ muestran diversos estudios en modelos *in vitro* de inhibición del crecimiento y proliferación celulares en líneas de varios tipos de cáncer, incluidos mama, colon, próstata y pulmón. Posiblemente, los mecanismos de acción quimiopreventivos de los productos del arándano americano sean múltiples e incluyan la apoptosis en las células tumorales, la reducción de la actividad de la ornitina descarboxilasa y la disminución de la expresión de la matriz metaloproteínasa asociada con las metástasis de los tumores de próstata ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

Acción antioxidante

El arándano americano se encontraría, dentro de las frutas con propiedades antioxidantes, en el lugar más alto por su capacidad antioxidante total (CAT) por gramo ⁽⁷³⁾. Muestra un interés preventivo por la inhibición de la oxidación del LDL-C en hombres ⁽⁷⁴⁾, así como la oxidación de productos proteicos en mujeres a alta dosis ⁽³⁴⁾. Esta capacidad antioxidante estaría ligada a los compuestos polifenólicos ya mencionados (PAC) ⁽⁷⁵⁾.

En este mismo sentido, en un estudio ⁽⁷⁶⁾ con cerdos hipercolesterolémicos alimentados con polvo de zumo de arándano americano mostraron unos niveles de colesterol total y LDL significativamente inferiores a los valores iniciales. También con ratas castradas a las que se les dio como bebida durante 4 meses zumo de arándano americano, se obtuvo mejora en los marcadores bioquímicos oxidativos ⁽⁷⁷⁾. Dado que estos estudios están en fases preliminares, son necesarias investigaciones adicionales para determinar la importancia de estos hallazgos.

Infeción por *Helicobacter pylori*

Se conoce que *Helicobacter pylori* (Hp) puede provocar lesiones de la mucosa del estómago y úlceras en el tracto gastrointestinal superior. Además, la presencia de Hp parece incrementar seriamente el riesgo de cáncer de estómago. Las primeras investigaciones *in vitro* ⁽⁷⁸⁾, dejan prever el efecto antiadherente del arándano americano sobre *Helicobacter pylori* en la pared gástrica. Pero es sin duda un ensayo clínico de la Universidad de Pekín ⁽⁷⁹⁾, zona endé-



FIGURA 3. *Vaccinium macrocarpon*. Foto: Martin Wall.

mica de infección por Hp, el que demuestra que la bebida de 250 ml de jugo de arándano americano al día durante 90 días, frente a placebo, puede evitar las infecciones por Hp.

Enfermedad periodontal

La caries dental y la enfermedad periodontal son causadas por bacterias patógenas residentes en la cavidad bucal y por otros productos liberados por el metabolismo como los hidratos de carbono, liberando ácidos que desmineralizan a los dientes. Aunque se ha implicado a diferentes bacterias, son las del grupo del *Streptococcus mutans* las principales. Estas bacterias liberan enzimas (glucosiltransferasas y fructosiltransferasas) que facilitan la adherencia bacteriana a la superficie dental. Científicos israelíes ya demostraron las ventajas del arándano americano en la prevención de la enfermedad periodontal⁽⁸⁰⁾, incluso utilizándolo como enjuague bucal⁽⁸¹⁾. También la utilización de fracciones de alto peso molecular extraídas de de arándano americano inhibirían enzimas proteolíticas causantes de la enfermedad periodontal⁽⁸²⁾.

Conclusiones

En general, la eficacia preventiva del arándano americano es variable, de modesta a buena⁽⁸³⁾. Los metaanálisis han establecido que la probabilidad de recurrencia por encima del año se reduce aproximadamente en un 35% en mujeres jóvenes y de mediana edad. No hay suficiente evidencia de su eficacia en otros grupos (ancianas, pacientes pediátricos, vejigas neurógenas o con presencia de catéteres). Aunque recientes evidencias pueden ir cambiando estos resultados (como es el caso de Ferrara⁽⁴⁶⁾ en pacientes pediátricos), confirmando impresiones difundidas en el mundo de la uropediatría⁽⁸⁴⁾. También se cuestiona un uso prolongado en el tiempo, debido a los efectos secundarios gastrointestinales, ganancia de peso y posibles interacciones con otros medicamentos (por el efecto inhibitorio en el citocromo P450). Sin embargo, en guías clínicas recientes (como la de la Asociación Europea de Urología) se recomienda como alternativa terapéutica en ITU recurrentes no complicadas⁽⁸⁴⁾.

Referente a otros posibles beneficios para la salud, son múltiples las investigaciones preliminares en territorios tan diversos como la terapia antitumoral o en el terreno antioxidativo, siendo los estudios más consistentes en la prevención de la enfermedad gástrica por *H. pylori* o en la enfermedad periodontal. Sin embargo, habrá que esperar nuevos estudios de alta calidad (ensayos clínicos aleatorizados) que avalen al arándano americano para otras situaciones diferentes de la prevención de las ITU⁽⁸⁵⁾.

Existe una emergente evidencia entre la bioactividad antiadherente y la complejidad estructural de las PAC contenidas en el arándano americano. No obstante, se necesitan nuevos ensayos para determinar la dosis que confiere respuestas óptimas, la farmacocinética y las relaciones estructura-actividad.

Finalmente, cabe destacar la importancia de establecer un método analítico de referencia de modo que los datos sobre contenidos de PAC de los diferentes productos a base de arándano americano sean comparables.

Referencias bibliográficas

1. Cunningham DG, Vannozi SA, Turk R, Roderick R, O'Shea E, Brilliant K. Constituyentes fitoquímicos del arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*) y sus beneficios para la salud. Revista de Fitoterapia 2005; 5 (1): 5-16.
2. Shakeel M, Trínidade A, Jehan S, Ah-See KW. The use of complementary and alternative medicine by patients attending a

general otolaryngology clinic: can we afford to ignore it? *Am J Otolaryngol* 2009 (Epub ahead of print).

3. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkaen U, Kuosmanen P, Lipponen P. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22:91-99.
4. Guía de práctica clínica: cistitis no complicada en la mujer. Guía multidisciplinar. Asociación Española de Urología. Octubre 2008. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/Guia28.pdf>
5. Gobernado M, Valdés L, Alos JL, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Garcia de Lomas J. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioterap.* 2007, vol 20(1): 68-76.
6. Blatherwick NR, Long ML. Studies on urinary acid. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol Chem* 1923; 57: 815-818.
7. Bodel PT, Cotran R, Kass EH. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. *J Lab Clin Med* 1959; 54: 881-888.
8. Avorn J, Monane M, Gurwitz J, Glynn RJ, Choodnovsky I, Lipsitz L. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of Cranberry Juice. *JAMA* 1994; 271: 751-754.
9. Monroy-Torres R, Macias AE. Does cranberry juice have bacteriostatic activity? *Rev Invest Clin* 2005; 57: 442-446
10. Leitao DP, Polizella AC, Ito IY, Spadaro AC. Antibacterial screening of anthocyanic and proanthocyanic fractions from cranberry juice. *J Med Food* 2005;8: 36-40.
11. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131:1013-1016.
12. Johnson JR, Kaster N, Kuskowski MA, Ling GV. Identification of urovirulence traits in *Escherichia coli* by comparison of urinary and rectal *E. coli* isolates from dogs with urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 337-345.
13. Salminen A, Loimaranta V, Joosten JAF, Salam A, Hacker J, Pieters RJ, Finne J. Inhibition of P-fimbriated *Escherichia coli* adhesion by multivalent galabiose derivatives studied by a live-bacteria application of surface plasmon resonance. *JAC* 2007; 60:491-501.
14. Rice JC, Peng T, Spence JS, Wang HQ, Goldblum RM, Corthesy B, Nowicki BJ. Pyelonephitic *Escherichia coli* expressing p-fimbriae decrease immune response of the mouse kidney. *JASN* 2005; 16: 3583-3591.
15. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and non urinary bacterial isolates. *Microbios* 1988; 55: 173-181.
16. 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.
17. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of Cranberry Juice on adherence of type 1 and Type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 92-98
18. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000; 54:173-81.
19. Foo LY, Lu YR, 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.
20. Prior RL, Gu L. Occurrence and biological significance of proanthocyanidins in the American diet. *Phytochemistry* 2005; 66: 2264-2280.
21. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *Adv Exp Med Biol* 1996;408: 179-183.
22. 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.
23. Ahuja S, Kaack B, Robers J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of p-fimbriated *E coli*. *J Urol* 1998; 159: 559-562.
24. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behaviour of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* 2006; 93: 297-305.
25. Ofek I, Goldhar J, Zafriri 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. Greenberg JA, Newmann SJ, Howell AB. Consumption of sweetened dried cranberries versus unsweetened raisins for inhibition of uropathogenic *Escherichia coli* adhesion in human urine: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2005; 11: 875-878.
27. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry Products inhibit adherence of P-Fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007;177: 2357-60.
28. 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.
29. Habash MB, van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol* 1999; 45: 1189-1193.
30. 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.

31. 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.

32. Howell AB, Foxman B. Cranberry Juice and Adhesion of Antibiotic-Resistant Uropathogens. *JAMA* 2002; 287: 3082-3083.

33. Lee YL, Najm WI, Owens J, Thrupp L, Baron S, Shambrom E, Cesario T. Anti-microbial Activity of Urine after Ingestion of Cranberry: A Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 0:nem 183.

34. Valentova K, Stejskal D, Bednar P, Vostalova J, Cihalik C, Vecerova R. 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.

35. Turner A, Chen SN, Nikolic D, van Breemen R, Farnsworth NR, Pauli GF. Coumaroyl Iridoids and Depside from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) *J Nat Prod* 2007; 70: 253-258.

36. Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds-nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Agric Food Chem* 2000; 80:1094-1117.

37. Harmand MF, Balnquet P. The fate of total flavanolic oligomers (OTF) extracted from *Vitis vinifera* in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1978; 1: 15-30.

38. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 732-737.

39. Mole S, Waterman PG. A critical analysis of the technique for measuring tannins in ecological studies. *Oecologia* 1987; 72: 148-156.

40. Prior R, Lazarus S, Cao G, Muccitelli H. Identification of proacyanidins and anthocyanins in blueberries and cranberries (*Vaccinium* spp) using HPLC/MS. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 1270-1276.

41. Krenn L, Steitz M, Schlicht C, Kurth H, Gaedcke F. Anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts of berries in food supplements - Analysis with problems. *Pharmazie* 2007; 62 (11): 803-12.

42. Cunningham DG, Vannozzi S, O'Shea E, Turk R. Analysis and standardization of cranberry products. In: Ho CT (Ed) *Quality Management of Nutraceuticals*. American Chemical Society. Washington DC 2002.

43. Kelm MA, Hammerstone JF, Schmitz HH. Identification and quantitation of flavanols and proanthocyanidins in foods: How good are the data? *Clin Develop Immunol* 2005; 12 (1): 35-41.

44. Bailey DT, Dalton C, Joseph Daugherty F, Tempesta MS. Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract

infections in women? A piloted study. *Phytomedicine* 2007; 14: 237-241.

45. Beerepoot MA, Stobbering EE, Geerlings SE. A study of non-antibiotic versus antibiotic prophylaxis for recurrent urinary-tract infections in women (the NAPRUTI study). *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 574-575.

46. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scan J Urol Nephrol* 2009; 43: 369-372.

47. Foda MM, Middlebrook PF, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol* 1995; 2: 98-102.

48. Lee BB, Haran MJ, Hunt LM, Simpson JM, Marial O, Rutkowski SB, Middleton JW, Kotsiou G, Tudehope M, Cameron ID. Spinal-injured neurophatic bladder antiseptis (SINBA) trial. *Spinal Cord* 2007; 45: 542-550.

49. McMurdo McMurdo, Bisset LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IA. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age and Ageing* 2005; 34: 256-261.

50. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63:389-395.

51. Reid G, Hsieh J, Potter P, Mighton J, Lam D, Warren D, Stephenson J. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001; 39: 26-30.

52. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999; 135: 698-702.

53. Stothers L. 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.

54. Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, De Vivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 35-40.

55. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol*. 2008; 180: 1367-1372.

56. Nowack R, Schmitt W. Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infection. Conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine* 2008; 15: 653-667.

57. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Sys Rev* 2008 Jan 23; (1): CD001321.
58. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Sys Rev* 2008 Jan 23; (1): CD001321
59. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à l'évaluation des justificatifs concernant l'allégation « contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries E. coli sur les parois des voies urinaires » et sur l'emploi de la « cranberry/caneberge » ou « Vaccinium macrocarpon » dans des jus concentrés, des compléments alimentaires et un cocktail/nectar de jus. Afssa Saisine n° 2003-SA-0352. Maisons-Alfort, 6 avril 2004. Disponible en: <http://www.afssa.fr/Documents/NUT2003sa0352.pdf>
60. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15: e80-e86.
61. McHarg T, Rodgers A, Charlto K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int* 2003; 92: 765-768.
62. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearce MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005; 174: 590-594.
63. Paen CH, Sprague M, Jackevicius CA. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clin Ther* 2007; 29: 1730-1735.
64. Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam – probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 833-839.
65. Ansel J, McDonough M, Zhao Y, Harmatz JS, Greenblatt DJ. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 824-830.
66. Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, Thames G, Minutti C, Bowerman S. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin.
67. Li M, Andrew MA, Wang J, Salinger DH, Vicini P, Grady RW, Phillips B, Shen DD, Anderson GD. Effects of cranberry juice on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics following oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2725-2732.
68. Neto CC Cranberry and its phytochemicals: a review of in vitro anticancer studies. *J Nutr* 2007; 137 (Suppl): 186S-193S.
69. Neto CC, Amoroso JW, Liberty AM. Anticancer activities of cranberry phytochemicals: An update. *Mol Nutr Food Res*. 2008 (Suppl 1):18S-27S. Review.
70. Sun J, Hai Liu R. Cranberry phytochemical extracts induce cell cycle arrest and apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells. *Cancer Lett* 2006; 241: 124-134.
71. Ferguson PJ, Kurowska EM, Freeman DJ, Chambers AF, Koropatnick J. In vivo inhibition of growth of human tumor lines by flavonoid ractions from cranberry extract. *Nutr Cancer* 2006; 56: 86-94.
72. Seeram NP, Adams LS, Zhang Y. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 9329-9339.
73. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz D, Gebhardt S, Prior R: Lipo-philic and hydrophilic antioxidant capacity of common foods in the United States. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 4026 – 4037.
74. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lamarche B, Couillard C. Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein leves in men after short-term cranberry juice consumption. *Metabolism* 2005; 54: 856-861.
75. Maatta-Riihinen KR, Kahkonen MP, Torronen AR, Heinonen IM. Catechins and procyanidins in berries of vaccinium species and their antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 2005; 53:8485-8491.
76. Reed J. Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular health. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition* 2002;42:301-316.
77. Deyhim F, Patil BS, Villarreal A. Cranberry juice increases antioxidant satatus without affecting cholesterol homeostasis in orchidectomized rats. *J Med Food* 2007; 10: 49-53.
78. Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabk M, Neeman I, Ofek I. Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42: 279-284.
79. Zhang L, Ma J, Pan K, Go V, Chen J, You WC. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005; 10: 139-145.
80. Weiss EI, Lev-Dor R, Kasham Y, Goldhar J, Sharon N, Ofek I. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *J Ame Dent Assoc* 1998; 129: 1719-1723.
81. Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Effect of high-molecular-weight component of cranberry on constituents of dental biofilm. *J Antimicrob Chemother* 2004: 1093-1096.
82. Bodet C, Piche M, Chandad F, Grenier D. inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzyme by a high-molecular-weight fraction isolated from caranberry. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 685-690.
83. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009; 69:775-807.
84. Grabe M, Bishop MC, Bjerkklund TE. Guidelines on urinary and male genital tract infections, 2008. European Association of Urology (www.uroweb.org).
85. Garat JM. Tratamiento/prevencción de las infecciones urinarias en los niños, con arándano rojo. *Urol Integr Invest* 2009; 14: 2-5.