

AMPLIO ESTUDIO (283 MUJERES) SOBRE LA EFICACIA DE MANOSAR®: 2 G DE D-MANOSA + 140 MG DE PROANTOCIANIDINAS (PAC), DE LIBERACIÓN PROLONGADA FRENTE A 240 MG DE PAC DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN LA PREVENCIÓN A 6 MESES POR VÍA ORAL DE LAS INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES

Jesús Salinas-Casado¹, Santiago Méndez-Rubio², Manuel Esteban-Fuertes³, Antonio Gómez-Rodríguez⁴, Miguel Vírveda-Chamorro³, Marcos Luján-Galán⁵, Carlos Iglesias-García⁶ y Grupo RITUMAN.

¹Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

²Servicio de Urología. Hospital Universitario Sanitas La Moraleja. Madrid. España.

³Servicio de Urología. Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo. Toledo. España.

⁴Servicio de Urología. Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo. España.

⁵Servicio de Urología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla. Madrid. España.

⁶Clinical Partner & Innovation, S.L. Madrid. España.

Resumen.- OBJETIVO: Comparar la eficacia y seguridad de la profilaxis de las infecciones del tracto urinario (ITUs) con un complemento alimenticio que contiene D-manosa como principio activo principal (Manosar®), en comparación con otro preparado cuyo principio activo único son las proantocianidinas (PAC), ambos de liberación continuada, tras su administración durante 24 semanas.

MÉTODOS: Estudio experimental multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. Se incluyeron 283 mujeres con

historia de ITUs recurrentes sin evidencias de complicación. Se randomizaron 1:1 en dos grupos. En un grupo se administró 1 sobre diario oral de Manosar®, y en el otro 1 sobre diario oral de un compuesto de 240 mg de PAC de liberación continuada. Previo a la inclusión en el estudio se confirmó el episodio de ITU al menos por la sintomatología clínica y positividad del test de Combur.

RESULTADOS: Se obtuvieron datos válidos de 184 pacientes con edad media de 49,5 años: 90 recibieron Manosar® y 94 PAC aislado. Un total de 72 pacientes padecieron una ITU por E.coli: 25 pacientes en el brazo con Manosar® frente a 47 pacientes en el grupo de PAC aislado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$).

El tiempo libre de nuevas recurrencias de ITU fue de 98,6 días en el grupo tratado con Manosar® y de 84,6 días en el grupo con PAC aislado.

CONCLUSIÓN: La toma oral de un sobre al día de Manosar® es eficaz y segura en la prevención de las ITUs recurrentes en la mujer, siendo superior a la toma oral de PAC aislado.

Palabras clave: D-manosa. Proantocianidinas. Infecciones del tracto urinario. Mujeres.

CORRESPONDENCIA



Jesús Salinas-Casado
Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos
Madrid (España)

jsalinascasado@yahoo.es

Aceptado para publicar: 24 de marzo 2020

Summary.- OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety in the prophylaxis of urinary tract infections (UTIs) with a food supplement that contains D-mannose like active ingredient (Manosar®), in comparison to another preparation in which the active ingredient are the proanthocyanidins (PAC), both of them, in prolonged released, after, they was administered for 24 weeks.

METHODS: A multicenter, randomized and double blind experimental study was carried out. 283 women with a history of recurrent UTIs without evidence of complication were included. They were randomized 1: 1 in two groups. In one group, 1 oral sachet of Manosar® a day was administered, and in the other group 1 oral sachet of a compound of 240 mg of continuous-release PAC. Prior to inclusion in the study, the episode of UTI was confirmed at least by the clinical symptoms and positivity of the Combur test.

RESULTS: Valid data were obtained from 184 patients with an average age of 49.5 years: 90 received Manosar® and 94 isolated PAC. A total of 72 patients suffered an UTI due to *E.coli*: 25 patients in the arm with Manosar® versus 47 patients in the isolated PAC group, this difference being statistically significant ($p=0.002$).

The free time of new UTI recurrences was 98.6 days in the group treated with Manosar® and 84.6 days in the group with isolated PAC.

CONCLUSION: The oral taking of a daily sachet of Manosar® is effective and safe in preventing recurrent UTIs in women, being superior to the oral taking of isolated PAC.

Keywords: D-mannose. Proanthocyanidins. Urinary tract infections. Women.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan un importante problema de salud en la comunidad (1), siendo una de las infecciones bacterianas más comunes en mujeres y con una incidencia que aumenta de manera importante en mujeres postmenopáusicas (2). Una de cada tres mujeres presenta una ITU a lo largo de su vida (3) y, después de la primera infección, el riesgo de sufrir una segunda infección es del 25-30% durante los siguientes seis meses. Aunque la mortalidad es baja, producen una repercusión importante sobre la vida de las pacientes, ya que cada episodio produce síntomas durante una media de 6,1 días, con una disminución de la actividad cotidiana de 2,4 días (4). La actividad sexual y la historia previa de ITUs recurrentes son factores de ries-

go (5). La mayoría de las ITUs no complicadas (sin enfermedades subyacentes y sin anomalías funcionales o estructurales del tracto urinario) ocurren en mujeres jóvenes (6). Los patógenos más habituales son *Escherichia coli* en el 80% de los casos (7), *Staphylococcus saprophyticus* (4,4%), *Proteus mirabilis* (4,3%), *Enterococcus faecalis* (3,2%), y *Klebsiella pneumoniae* (2,3%) (8). El intestino humano puede actuar como un reservorio de *E.coli* uropatógena (UPEC), siendo la uretra femenina infectada de forma ascendente (9).

Durante los últimos años, el uso abusivo de antibióticos ha producido un incremento de las resistencias bacterianas. Además, los efectos adversos y la no adherencia al tratamiento hacen necesario un uso más racional de los fármacos antimicrobianos (10). Esto ha propiciado la búsqueda de nuevas estrategias en la prevención de las ITUs recurrentes. Uehling et al. en 1986 (11) ya plantearon otros enfoques terapéuticos basados en limitar la adherencia de las bacterias a la mucosa vesical.

En este sentido, existe una defensa natural contra esta adherencia bacteriana: la proteína de Tamm-Horsfall (THP). Actúa mediante la inhibición de la adherencia de *E.coli* al urotelio. Se ha observado que la UPEC expresa adhesinas sensibles a manosa y se adhiere a THP urinaria aglutinada y a las células epiteliales de transición exfoliadas recubiertas con THP (12), lo que facilita la eliminación de bacterias a través de la orina.

Efecto similar se consigue mediante el consumo de la D-manosa por vía oral. La D-manosa es un azúcar simple que se absorbe rápidamente y se excreta por el tracto urinario sin metabolizarse (3), por lo que se consigue una mayor eficacia mediante su formulación de liberación prolongada. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de la adherencia bacteriana, ya que su estructura es similar al sitio de unión de los receptores de glucoproteína urotelial. En una concentración suficiente en la orina, la D-manosa provoca la saturación de las adhesinas FimH, evitando de este modo que las bacterias se unan a los receptores uroteliales (13). El 80% de las cepas UPEC (fimbrias Pili tipo 1) son sensibles al mecanismo de acción de la D-manosa.

Por otra parte, el consumo de arándano rojo americano también evita la adherencia de bacterias uropatógenas como *E.coli* en la pared del urotelio (14). Su principio activo, las proantocianidinas (PAC) interfiere con las P-fimbrias impidiendo la adhesión de la bacteria a los receptores uroteliales (15), por lo que podría tener utilidad para la prevención de ITU recurrente en cepas de *E.coli* con P-fimbrias (manosa-resistentes, un 20% de las cepas UPEC) (16).

Estos antecedentes hacen interesante evaluar el beneficio clínico del uso de complementos alimenticios con D-manosa y con PAC para prevenir la recurrencia de la ITU sin antibioterapia. Afortunadamente se dispone en el mercado de alternativas con formulación de liberación progresiva de ambos compuestos, facilitando su presencia constante en orina en una concentración suficiente para evitar la adhesión de *E.coli* al urotelio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante mayo de 2015 a mayo del 2019, en 40 servicios de Urología de España, se llevó a

cabo un estudio experimental con complementos alimenticios en ausencia de fármacos, multicéntrico, aleatorizado y cegado a pacientes y personal sanitario implicado en el estudio. Se aprobó el estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo". Los pacientes fueron informados, firmaron un consentimiento para participar en el estudio y se cumplió la protección de los datos de los pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión se indican en la Tabla I.

Las pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, mediante aleatorización por semilla a cada centro en bloques de 10 pacientes con ratio 1:1, realizado por un informático de la CRO

Tabla I. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión:

- Mujeres adultas >18 años.
- Antecedentes de ITU inferiores recurrentes (al menos dos episodios en los últimos 6 meses o tres episodios en los últimos 12 meses).
- Mujeres asintomáticas después de un máximo de 5 días del inicio de una infección urinaria no complicada documentada por un médico.
- Pacientes que estén capacitadas para dar su consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Sintomatología de infección urinaria aguda al inicio del estudio.
- Pacientes con evidencia clínica de ITU urinaria superior con síntomas tales como temperatura superior a 38°C y dolor lumbar.
- Uso de antibióticos o arándanos u otro tratamiento preventivo, farmacológico o no, para la recurrencia de infecciones urinarias en las dos últimas semanas.
- Ingresadas en instituciones sanitarias o sociosanitarias.
- Pacientes con una sonda intermitente o permanente.
- Enfermedad de las vías urinarias no causada por infección bacteriana.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con vejiga neurógena.
- Pacientes diagnosticadas de diabetes mellitus.
- Pacientes con nefrolitiasis.
- Uso de anticoagulantes orales.
- Participantes con una anomalía de las vías urinarias conocida.
- Métodos anticonceptivos que usen espermicidas o diafragmas.
- Interacciones relevantes o contraindicaciones conocidas con los excipientes o los componentes de Manosar® y con la isomaltosa.

contratada para la realización del estudio. Un grupo recibió Manosar® un sobre al día por vía oral (2 g de D-manosa, 140 mg de PAC, 7,98 mg de ácido urólico, 0,8 mg de vitamina A, 80 mg de vitamina C, 12 mg de vitamina E, y 10 mg de Zinc), mientras que el otro grupo recibió un sobre al día por vía oral con 240 mg de PAC (con el mismo peso que Manosar® mediante la adición de isomaltosa, e iguales características organolépticas). Ambos productos (D-manosa y PAC) fueron formulados para su liberación prolongada durante 24 horas, y se presentaron en envases idénticos.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se aceptó un riesgo alfa del 5% y un riesgo beta del 20% en un contraste bilateral, a priori, se asumió que el grupo control se esperaba un 24% de recurrencias del tracto urinario a los 6 meses y en el grupo de intervención del 12% y se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%, siendo necesarios 173 pacientes en cada grupo.

Se consideró como cumplimiento terapéutico válido al menos el 80% de la medicación consumida. Las visitas se realizaron mensualmente durante las 24 semanas del estudio.

Se definió el episodio clínico de ITU previo a la inclusión en el estudio, al menos por la sintomatología clínica y la positividad de la "tira" de orina (Combur-2 test, Boehringer Mannheim GmbH) a leucocito esterasa y/o nitritos. La confirmación de un nuevo episodio de ITU durante el estudio se realizó mediante la sintomatología clínica, el resultado del test de Combur y el urocultivo. La aparición de un nuevo caso de ITU durante el estudio llevó a la finalización del estudio para la paciente afectada (fin del tratamiento y del seguimiento). El resto de mujeres (que no presentaron nuevos episodios de ITU) continuaron hasta la finalización del estudio.

Se registraron las siguientes variables: fecha de nacimiento, nivel de educación (elemental, instituto, universidad, o indeterminado), fecha del último episodio de infección urinaria del tracto inferior previo al inicio del estudio, y adherencia al tratamiento. Se valoró la seguridad de los productos estudiados mediante la recogida de datos de las siguientes complicaciones durante el periodo de su administración: diarrea, náuseas, dolor de cabeza, rash cutáneo, molestias vaginales y otros.

Se llevó a cabo comparación de la proporción de nuevos episodios de ITU, así como de los efectos adversos registrados entre los grupos del estudio mediante los test de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación estadística

se estableció en $p < 0,05$. El estudio fue financiado por Laboratorios ARAFARMA GROUP S.A.

RESULTADOS

Inicialmente fueron incluidos 283 pacientes, de los que finalmente se obtuvieron resultados válidos en 184.

La media de edad de los pacientes fue de 49,6 años, siendo el grupo de edad más prevalente el de las mujeres entre los 45 y 54 años. Un 44% de las pacientes tenían estudios universitarios. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la edad ni a la formación.

De las 184 pacientes incluidas, 72 (39,1%) padecieron una ITU por *E.coli* en el periodo del estudio: 25 pacientes (27,8%) en el grupo de Manosar® y 47 pacientes (50%) en el grupo de PAC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher, $p = 0,002$). El flujo de pacientes durante el periodo que duró el estudio se indica en la Figura 1. La causa de los pacientes discontinuados se expresa en la Tabla II.

La media de tiempo libre de infección urinaria fue de 98,6 días en el grupo tratado con Manosar® y de 84,6 días en el grupo tratado con PAC aislado.

Con respecto a la seguridad, en la Tabla III se muestran los principales efectos adversos registrados. Ninguno de ellos superó el 10% de los pacientes, siendo la diarrea el más frecuente en ambos grupos. No se detectaron diferencias significativas en el perfil de efectos adversos entre los grupos del estudio.

Un total de 31 pacientes (16,8%) presentaron efectos adversos: 12 en el grupo de Manosar® y 19 en el grupo control (PAC). Únicamente 8 pacientes abandonaron el estudio por acontecimientos adversos que podrían estar relacionados con el producto: 5 en el grupo con Manosar® (2 con diarrea, 1 con estreñimiento, 1 con rash cutáneo, y 1 con intolerancia al producto), y 3 en el grupo con PAC aislado (1 con diarrea, 1 con rash cutáneo y 1 con cefalea).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la continuación del estudio RITUMAN, cuyos resultados preliminares han sido previamente publicados (17), donde se demostró que la suplementación con Manosar® obtuvo

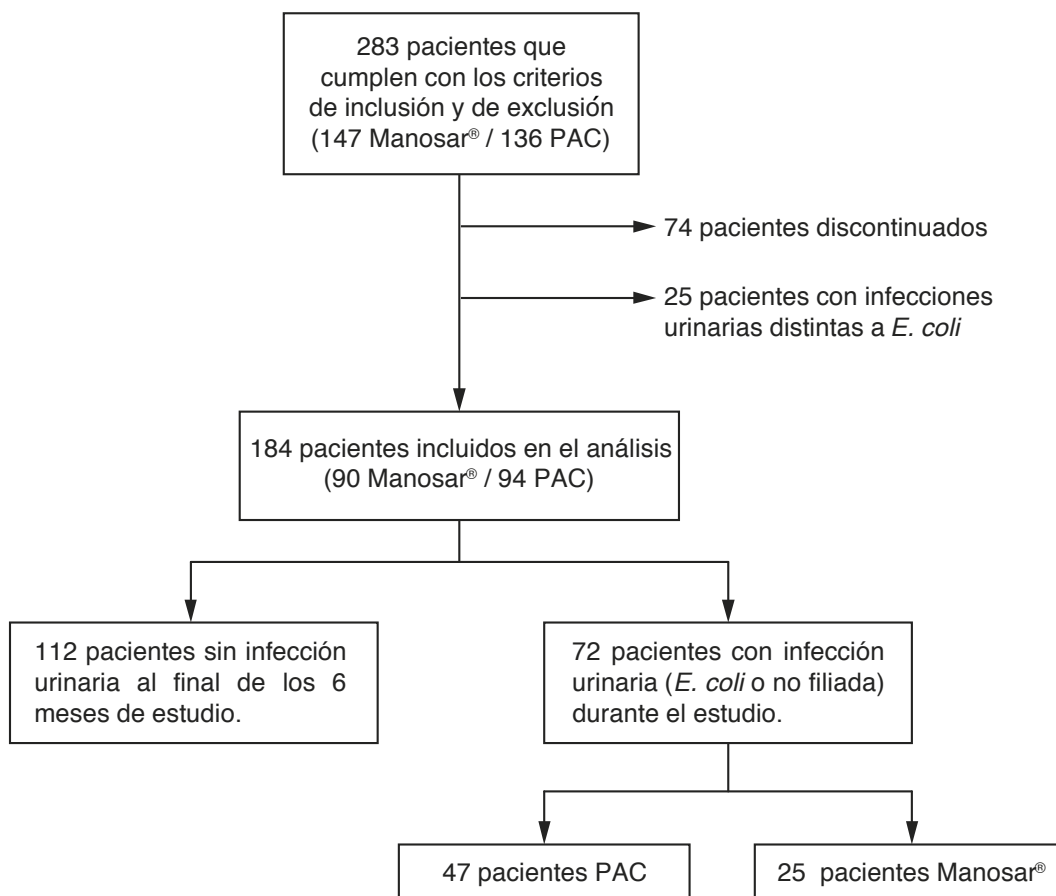


Figura 1. Flujo de pacientes en el estudio RITUMAN.

una reducción de la incidencia de ITU 21% superior a la conseguida con la administración de 240 mg de PAC aislado durante seis meses. El estudio preliminar se realizó con 93 pacientes, mientras que los resultados presentados en este artículo se obtuvieron con un total de 184 pacientes válidos para el análisis. No se alcanzó el tamaño muestral predefinido, pero los resultados del estudio han permitido obtener diferencias significativas desde el punto de vista estadístico y clínicamente relevante. Los pacientes discontinuados han sido mayoritariamente por pérdida de seguimiento y se distribuyen en ambos grupos, por lo que consideramos, que el posible sesgo aportado por la discon-

tinuidad se minimiza por la presencia de pacientes discontinuados en ambos grupos y puede asemejarse a lo que puede ocurrir en la práctica clínica habitual, sobre todo en una acción preventiva. Nuestros resultados muestran que Manosar® presenta una eficacia significativa para la prevención de las ITU recurrentes por *E.coli* que prácticamente duplica a la de los preparados con arándano rojo americano como único componente (27,8% en el grupo Manosar® frente a 50% en el grupo de PAC). Estos resultados consolidan los obtenidos en el estudio preliminar y confirman los resultados obtenidos con Manosar® en la práctica clínica habitual, en relación a su eficacia para prevenir

Tabla II. Causas de discontinuación.

	Control	Intervención	Total
Patología intercurrente/embarazo	6	7	13
Pérdida de seguimiento	24	31	55
Intolerancia o dificultad de toma	1	5	6
Total	31	43	74

Tabla III. Frecuencias absolutas y relativas de los eventos adversos más frecuentes.

	Manosar®	PAC 240 mg	Total
Diarrea	5 (5,6%)	8 (8,5%)	13 (7,1%)
Dolor de cabeza	4 (4,4%)	6 (6,8%)	10 (5,4%)
Molestias vaginales	4 (4,4%)	5 (5,3%)	9 (4,9%)
Náuseas	3 (3,3%)	4 (4,3%)	7 (3,8%)
Rash cutáneo	1 (1,1%)	2 (2,1%)	3 (1,6%)

las ITU recurrentes con un perfil de seguridad equiparable a las otras alternativas. La diferencia estadística obtenida en la variable principal con un nivel de significación estadística de 0,002 da un margen holgado en cuanto a la afectación del riesgo alfa del análisis intermedio. En nuestro estudio, un 50% de las pacientes que recibió tratamiento con PAC aislado presentó ITU por *E.coli* durante el periodo del estudio. Esto podría explicarse porque esta bacteria presenta dos tipos de fimbrias: pili tipo 1 (mayoritarias, 80% UPEC) y p-fimbrias (20% UPEC). Las PAC del arándano rojo americano bloquean las p-fimbrias (18), quedando sin protección para los pili tipo 1 (manosa-sensibles). La incidencia de recurrencia en el grupo control es muy superior a la que habíamos previsto.

En relación a los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con PAC, aunque sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos. Cabe destacar este aspecto, lo que confirma una buena prevención de la patología sin los efectos secundarios habituales de los antibióticos de amplio espectro (diarreas, colitis, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, pancreatitis, cardiotoxicidad, reacciones adversas dermatológicas, leucopenia, trombocitopenia, anemia, neurotoxicidad, fiebre, vaginitis, etc.) (19). Uno de los problemas de mayor relevancia de este tipo de fármacos es el aumento de las resistencias bacterianas por un exceso de su utilización en situaciones no necesarias (20). De hecho, la aparición de antibióticos resistentes a UPEC se considera un problema de salud mundial (21).

La combinación de la D-manosa con el arándano rojo americano (ambos presentes en Manosar®) se utiliza para conseguir efectos sinérgicos de ambos componentes ya que, con la concurrencia de ambos, se conseguiría el bloqueo del 100% las fimbrias de *E.coli* (pili tipo 1 y p-fimbrias). Además, también podrían actuar sobre aquellas bacterias que presenten pili tipo 1 y p-fimbrias.

No obstante, uno de los inconvenientes de la D-manosa es su corta vida media. Aunque presenta buena potencia y eficacia, su baja biodisponibilidad y una corta vida media in vivo hacen necesario nuevos estudios (22). Esto se ha solventado con la liberación prolongada de D-manosa (como es el caso de Manosar®) que permite la presencia del producto en orina de modo constante.

Con estos datos, la D-manosa se posiciona como una buena alternativa a los antibióticos para la prevención de las ITU, aunque ha de tenerse en cuenta que deben emplearse las dosis más eficaces (2 g diarios) y una farmacocinética adecuada (preparados de liberación prolongada) (12).

CONCLUSIÓN

Según los resultados obtenidos, se demuestra que la toma oral de Manosar® (liberación prolongada), un sobre al día, es más eficaz que la toma oral diaria de 240 mg de PAC aislado en la prevención de las ITU recurrentes por *E.coli* en la mujer, con un adecuado perfil de seguridad.

Cumplimiento de las normas éticas

Todos los procedimientos realizados en el presente estudio donde se involucró a participantes humanos estaban de acuerdo con los estándares éticos del Comité de Ética de la Investigación del Complejo Hospitalario de Toledo con número 41 y de fecha 08/mayo/2015, de acuerdo al Real Decreto 223/2004, vigente en ese momento, y a las normas de Buenas Prácticas Clínicas y por ello, con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o normas éticas.

No existe conflicto de intereses entre los autores.

ANEXO

Listado de autores del Grupo Rituman (por orden alfabético):

- Adot Zurbano, José María. Hospital Universitario de Burgos. Burgos.
- Alcalá-Santaella Casanova, Carlos. Clínica AC Alcalá-Santaella. Valencia.
- Alcaraz Reverte, José Pascual. Policlínico del Hospital Perpetuo Socorro. Cartagena (Murcia).
- Ancizu Marckert, Francisco Javier. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona (Navarra).
- Arance Gil, Ignacio. Hospital San Francisco de Asís. Madrid.
- Batista Miranda, José Emilio. Centro Médico Teknon. Barcelona.
- Cambón Bastón, Eva María. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
- Cambroner Santos, Javier. Clínica Capio. Madrid.
- Caramés Masana, Francisco. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
- Cayuelas Rubio, Carlos. Hospital General de Valencia. Valencia.
- Chantada Abal, Venancio. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
- Clemente Ramos, Luis. Urología Madrid. Madrid.
- Cortiñas González, José Ramón. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.
- Covaria Acuña, F. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.
- De la Rosa Kehrmann, Manuel. Centro Médico El Carmen. Ourense.
- Díaz Alférez, Francisco. Clínica Alférez, S.L. Salamanca.
- Díaz Bermúdez, José. Clínica Urológica Dr. Díaz Bermúdez. Pontevedra.
- Díez Rodríguez, Jesús. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid).
- Esteban Fuertes, Manuel. Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo.
- Fernández Rosado, Enrique. Policlínica Assistens. A Coruña.
- Galiano Baena, Juan Francisco. Centro Médico Vistahermosa. Alicante.
- García de Jalón Martínez, Ángel. Hospital de Día Quirón Salud. Zaragoza.
- García Ibáñez, Joan. Hospital General de Valencia. Valencia.
- García Navas, Ricardo Javier. Hospital San Rafael. Madrid.
- Golbano Ablanque, Jesús María. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.
- Gómez Rodríguez, Antonio. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- González Enguita, Carmen. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- González García, Javier. Instituto de Urología LYX. Madrid.
- Gutiérrez Ruiz, Cristina. Fundació Puigvert. Barcelona.
- Heredero Zorzo, Óscar. Clínica Urológica Manuel Herrero. Salamanca.
- Hernández Lao, Antonio. Hospital Vithas Virgen del Mar. Almería.
- Herrero Polo, Manuel. Clínica Urológica Manuel Herrero. Salamanca.
- Lobato Encinas, Juan José. Centro Médico Vistahermosa. Alicante.
- López Alcina, Emilio. Hospital General de Valencia. Valencia.
- López Guerrero, Mauricio. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- López Martín, Leticia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Lorenzo Gómez, María Fernanda. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
- Manso Aparicio, Coral. Hospital Universitario de Burgos. Burgos.
- Martín García, Carlos. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla (Madrid).
- Martín Parada, Alejandro. Instituto Urología Salamanca INURSA. Salamanca.
- Martínez Couceiro, Saturnino. Consulta Urológica Dr. Martínez Couceiro. Santiago de Compostela (A Coruña).
- Molina Hernández, José Miguel. Policlínica Roquetas de Mar. Almería.
- Mosteiro Ponce, José Antonio. Clínica Urológica Urolugo. Lugo.
- Müller Arteaga, Carlos. Clínica Vida Especialidades. Vigo (Pontevedra).
- Napal Lecumberri, Saturnino. Complejo Hospital de Navarra. Pamplona (Navarra).
- Navalón Verdejo, Pedro. Clínica Navalón. Valencia.
- Neira Pampín, Francisco Javier. Hospital POLUSA. Lugo.
- Pérez Lanzac de Lorca, Alberto. Hospital Rúber Internacional. Madrid.
- Pomar Moya-Prats, Pablo. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca.
- Prados Saavedra, Manuel. Centro de Urología y Andrología deTarragona (CUAT). Tarragona.
- Rapariz González, Manuel. Hospiten Roca. Las Palmas (Gran Canaria).
- Ravina Pisaca, Manuel F. Hospital Parque. Santa Cruz (Tenerife).
- Robles García, José Enrique. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona (Navarra).
- Rodríguez Cabello, Miguel Ángel. Hospital Universitario La Moraleja. Madrid.
- Salinas Casado, Jesús. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).
- Sánchez Gómez, Francisco Javier. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid).
- Sánchez Trilla, Alberto. Centro Médico de Asturias. Oviedo (Asturias).
- Valbuena Álvarez, Rogelio José. Consultas Bedoya. Ourense.
- Valsero Herguedas, M^º Esther. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid.
- Vicente Palacio, Eduardo. Clínica Sagrada Família UROS. Barcelona.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ (2015) Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13:269-284.
2. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T (2017) Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas* 99:43-46.
- *3. Duncan D (2019) Alternative to antibiotics for managing asymptomatic and non-symptomatic bacteriuria in older persons: a review. *Br J Community Nurs* 24:116-119.
4. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE (2004) Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 39:75-80.
5. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. (1996) A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 335:468-474.
6. Alos JI (2005) Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23 (4):3-8.
- **7. de Cueto M, Aliaga L, Alos JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. (2017) Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 35:314-320.
8. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J (2011) Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy. *Med Clin* 136:1-7.
- *9. Guglietta A (2017) Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol* 12:239-246.
10. Orrego CP, Henao CP, Cardona JA (2014) Prevalence of urinary infection, uropathogens and antimicrobial susceptibility profile. *Acta Med Colomb* 39:352-358.
11. Uehling DT (1986) Future approaches to the management of urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 13:749-758.
- *12. Medina J (2018) Actualización de la infección urinaria en Urología. *Asociación Española de Urología*.
- *13. Altarac S, Papes D (2014) Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int* 113:9-10.
14. Di Martino P, Agniel R, David K, Templer C, Gaillard JL, Denys P, et al. (2006) 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* 24:21-27.
15. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. (2013) Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr* 4:618-632.
- **16. Moran E, Budia A, Broseta E, Boronat F (2013) Phytotherapy in urology. Current scientific evidence of its application in urolithiasis, chronic pelvic pain, erectile dysfunction and urinary tract infections. *Actas Urol Esp* 37:174-180.
- **17. Salinas-Casado J, Mendez-Rubio S, Esteban-Fuertes M, Gomez-Rodriguez A, Virseda-Chamorro M, Lujan-Galan M, Rituman G (2018) Efficacy and safety of D-mannose (2 g), 24h prolonged release, associated with Proanthocyanidin (PAC), versus isolate PAC, in the management of a series of women with recurrent urinary infections. *Arch Esp Urol* 71:169-177.
18. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N (1989) Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 33:92-98.
19. Marcela Palavecino C (2014) Antibacterial toxicity: pharmacokinetics-pharmacodynamics: prevention and management. *Rev Med Clin Condes* 25:445-456.
20. Baos V, Barbero A, Diogene E, Eguilleor A, Eyaralar T, Ibanez J, et al. (2006) Consensus document on the use of antibiotics in primary care. *Aten Primaria* 38:174-177.
- **21. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB (2019) Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiol* 19:204.
22. Jarvis C, Han Z, Kalas V, Klein R, Pinkner JS, Ford B, et al. (2016) Antivirulence Isoquinolone Mannosides: Optimization of the Biaryl Aglycone for FimH Lectin Binding Affinity and Efficacy in the Treatment of Chronic UTI. *ChemMedChem* 11:367-373.