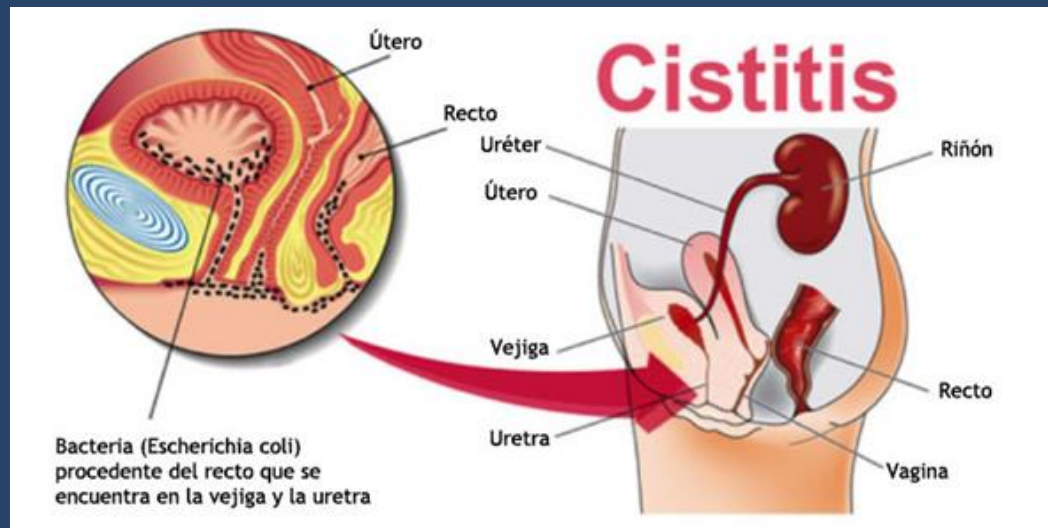


D-MANOSA E INFECCIONES URINARIAS

J. Salinas

Epidemiología

- Infección bacteriana más común.
- 4 millones de casos/año.
- Mujeres 20-44 años.
- 25% cistitis recurrentes.



Clasificación I

- Complicadas y no complicadas
- Localización:
 - ITU inferior:
Bacteriuria
asintomática, Cistitis
aguda y Prostatitis
aguda
 - ITU superior:
Pielonefritis



Clasificación II

- Otros episodios:
 - ITU aislada.
 - ITU no resuelta.
 - **ITU recurrente:** 2 episodios/6 meses o 3 episodios/12 meses
 - Recidivas (20%)
 - Reinfecciones (80%)

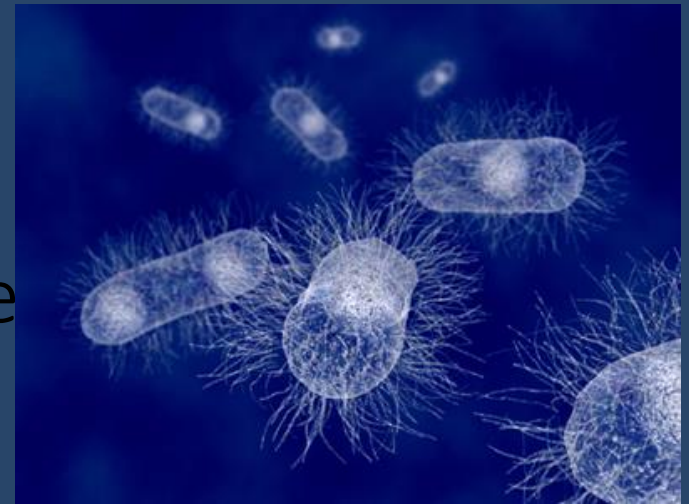
Etiología

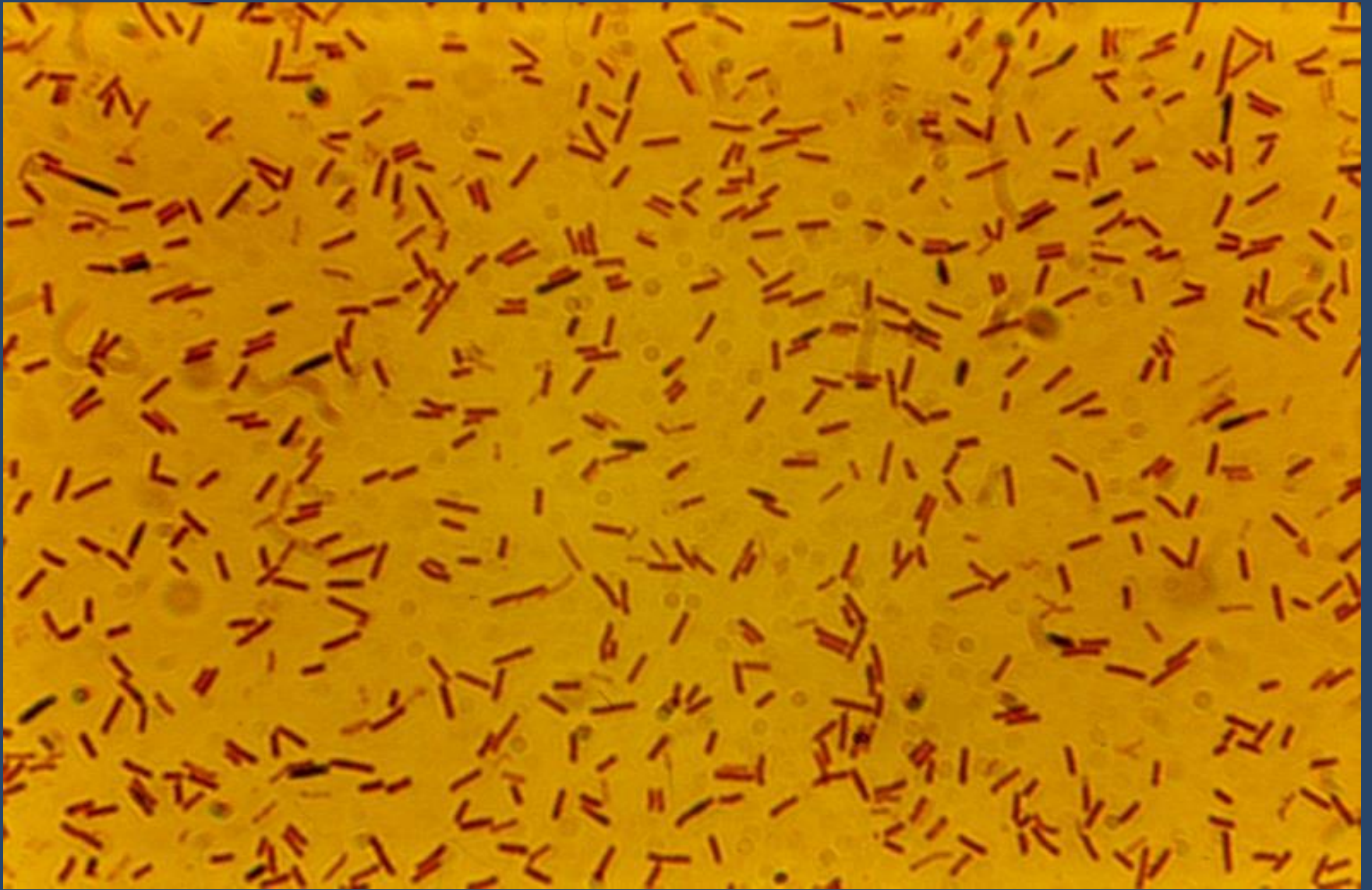


Especie/grupo	% España
<i>Escherichia coli</i>	79,2
<i>Proteus mirabilis</i>	4,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,3
Otras enterobacterias	2,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,8

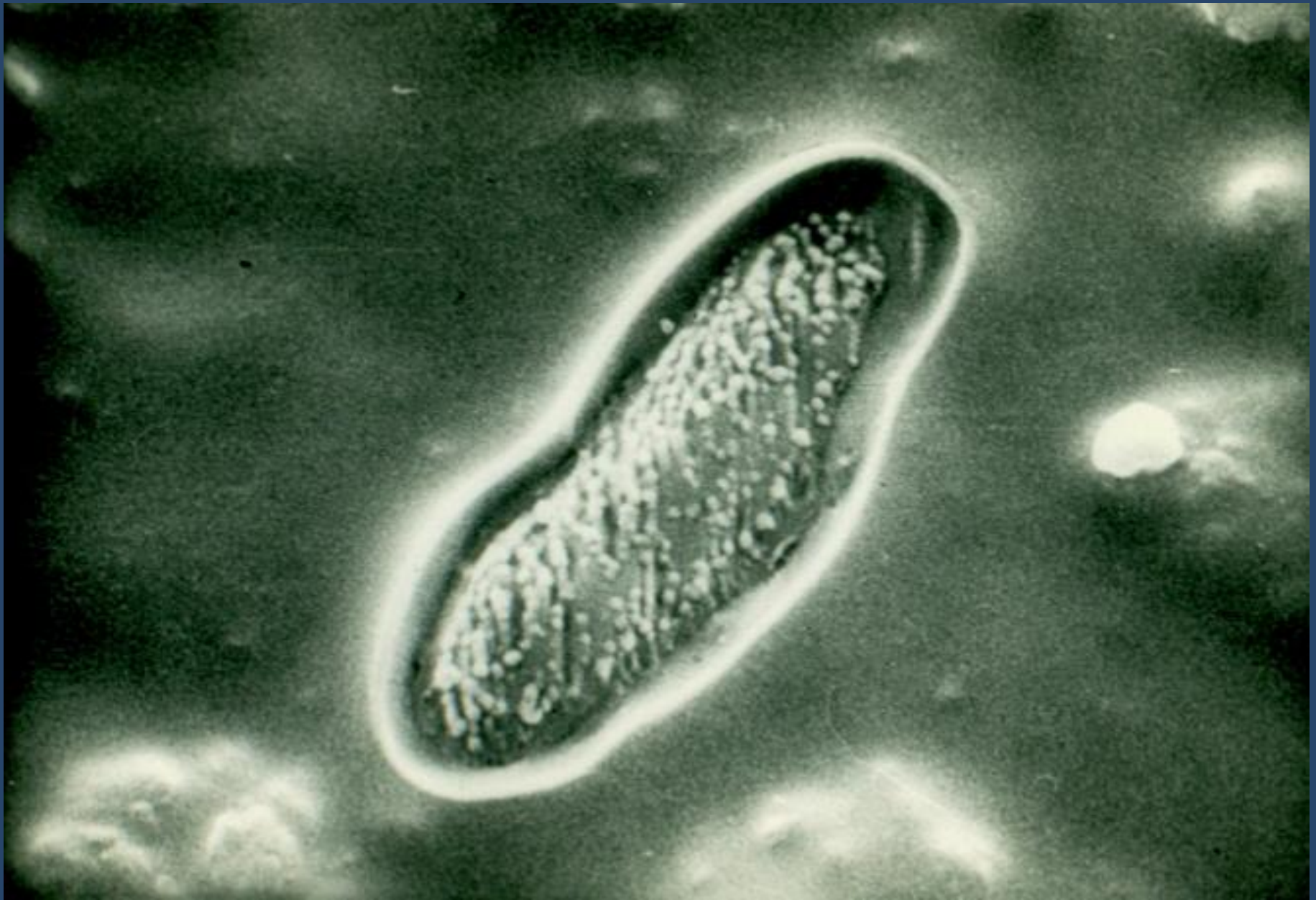
Escherichia coli

- Enterobacterias patógenas – Gram negativo.
- Muy ubicuos y resistentes.
- Aunque la mayoría de las cepas son saprofitos-comensales en ocasiones:
 - Cuadros GI: ej. Diarrea del viajero
 - Cuadros extradigestivos: ITU y meningitis.

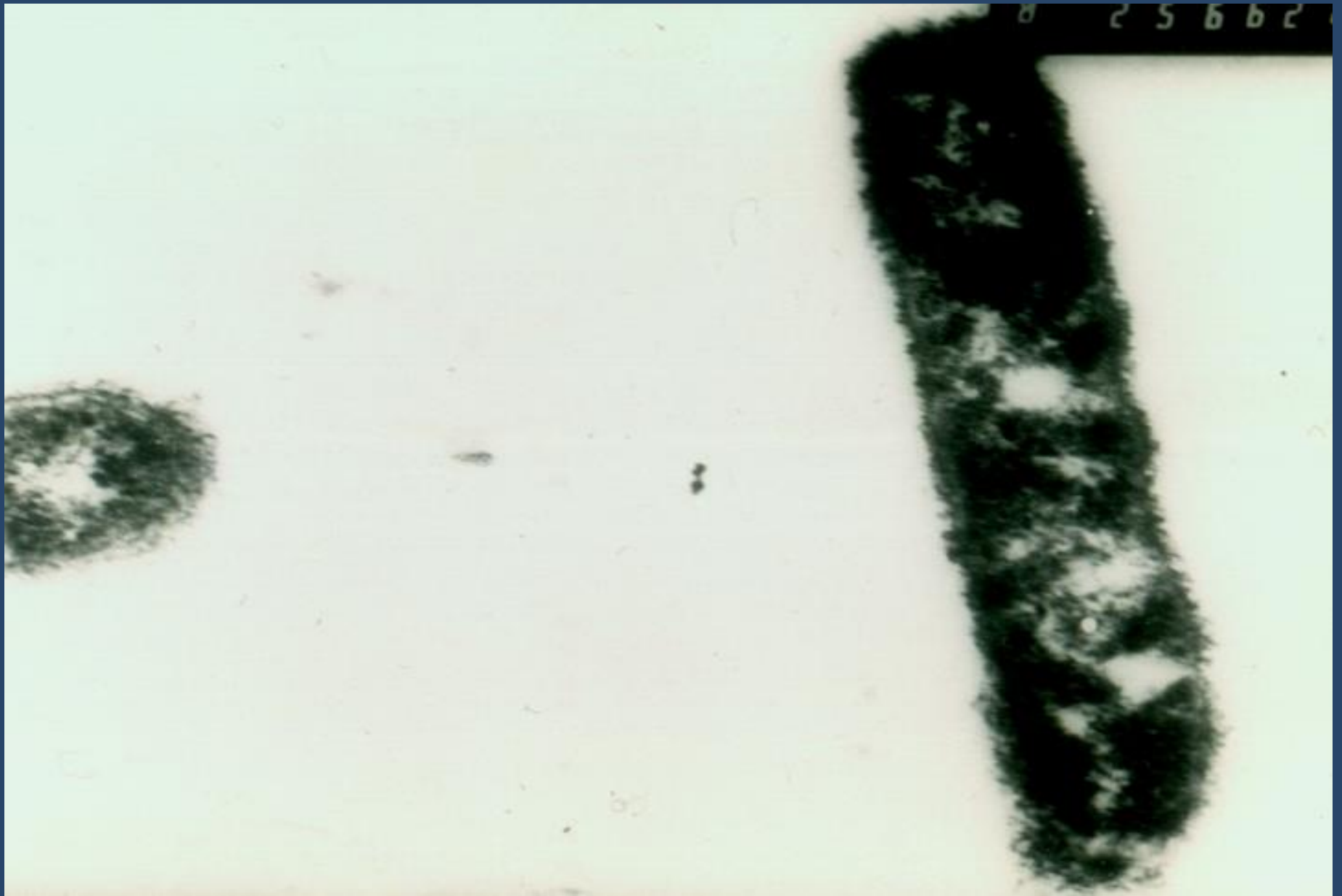




E. coli. Técnica tinción de Gram (Gram -). 1*E. coli*. Técnica tinción de Gram (Gram -).



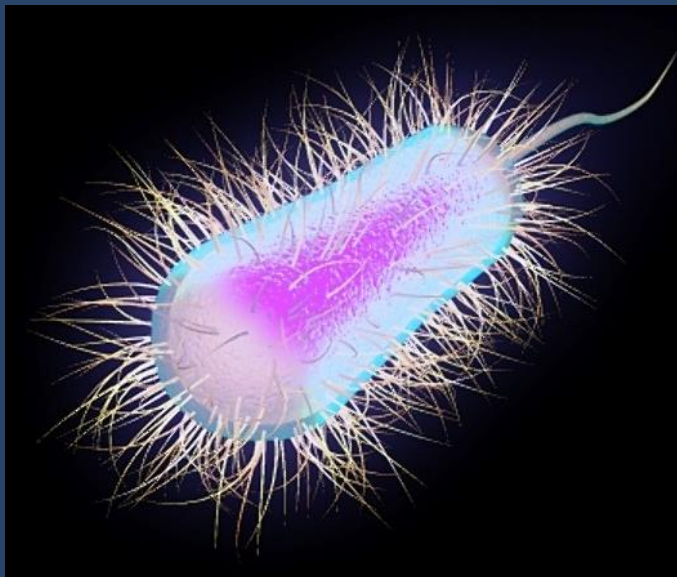
E. coli (microscopía electrónica de barrido)



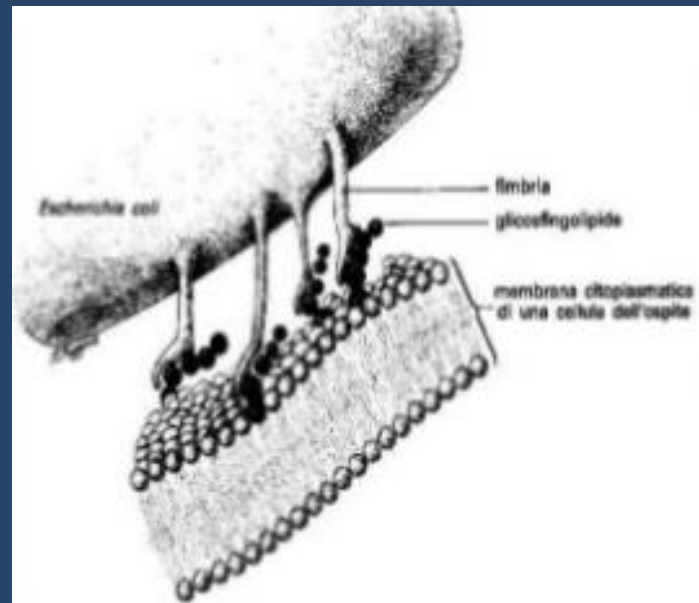
E. coli Microscopía electrónica de transmisión que permite observar el aspecto pelúcido del germen.

Patogenia I

- Factores dependientes del microorganismo:
 - Factores de virulencia: adhesinas (fimbrias) y toxinas.

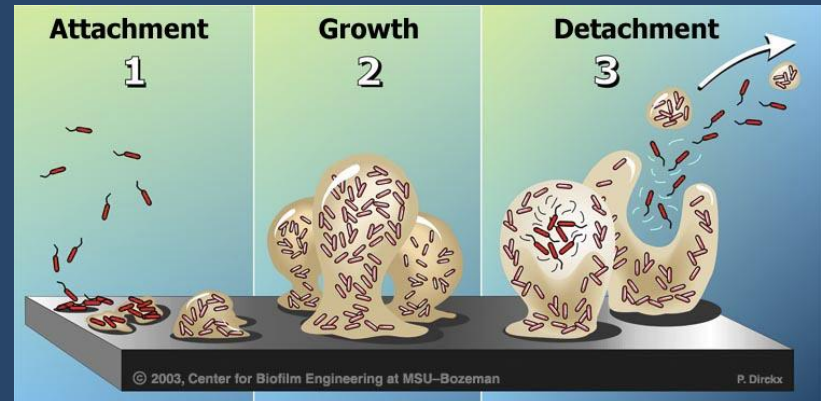


1m



Biofilm

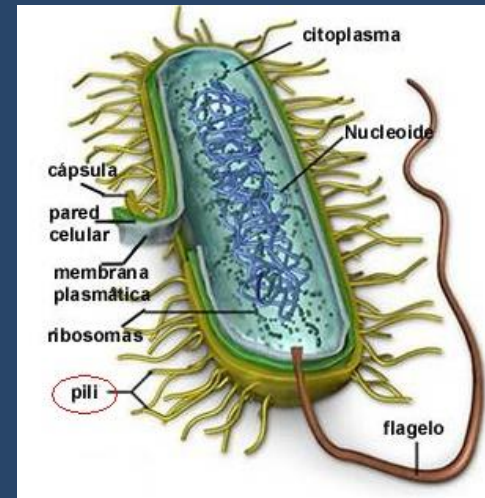
- Acúmulo de microorganismos envueltos en una matriz de polímeros biológicos y células colonizadas del urotelio.
- Dentro de la biopelícula el crecimiento es disminuido o nulo.
- Condiciones ambientales adversas.
- Requisito: adherencia.



Adhesinas - Fimbrias

Pili tipo 1

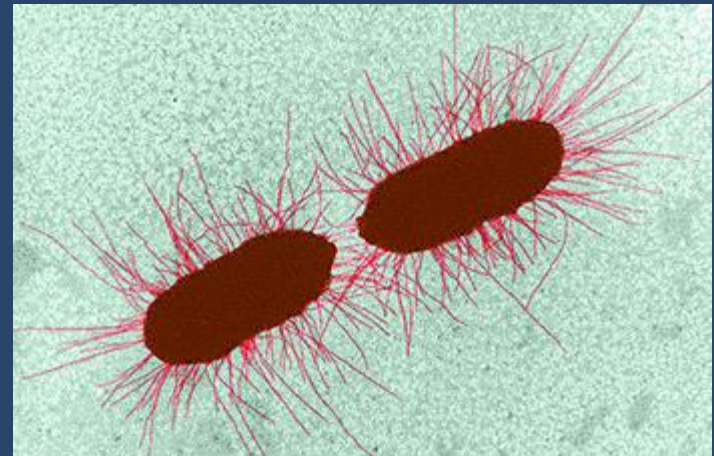
- Adhesina: Fim H
- 80% cepas E. coli uropatógenas.
- Manosa sensibles.
- Unión a receptores con residuos de α -D-manosa del urotelio (uretra y vejiga).

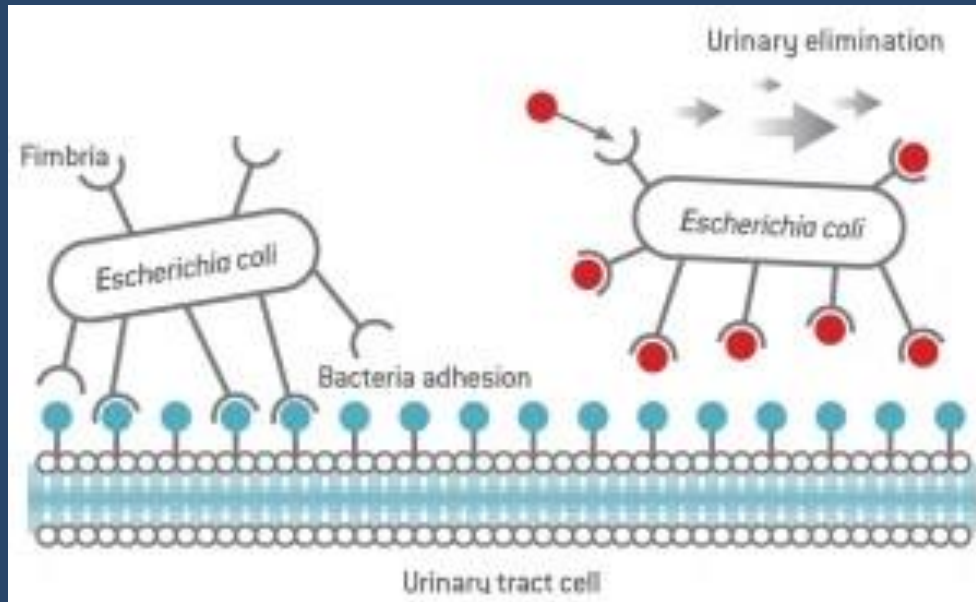


Adhesinas - Fimbrias

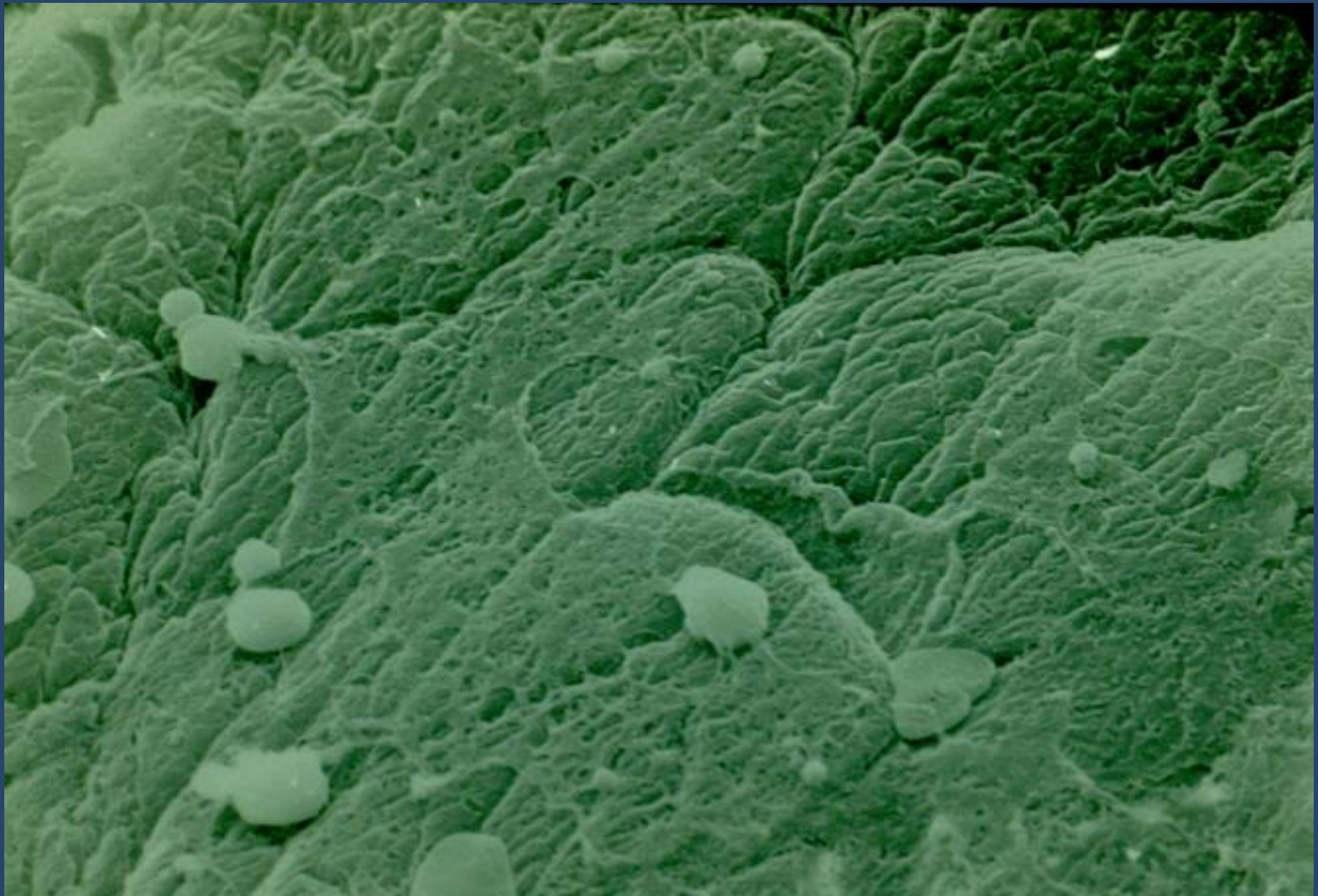
P-fimbrias

- Adhesina: Pap G
- Manosa resistentes.
- Unión a receptores glicosfingolípidos presentes en todo el tracto urinario.
- Con receptores para las proantocianidinas (PAC) del arándano rojo americano

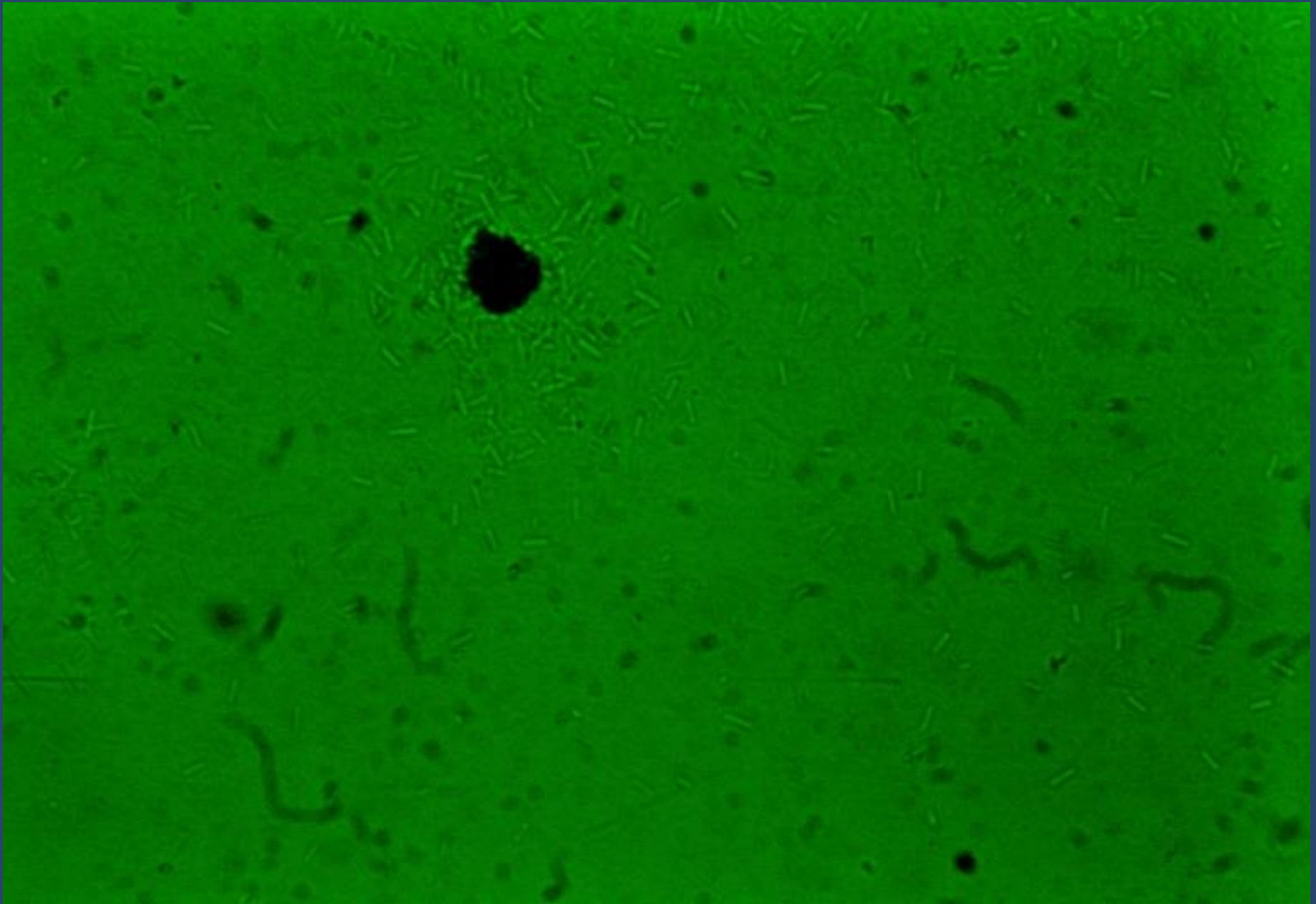




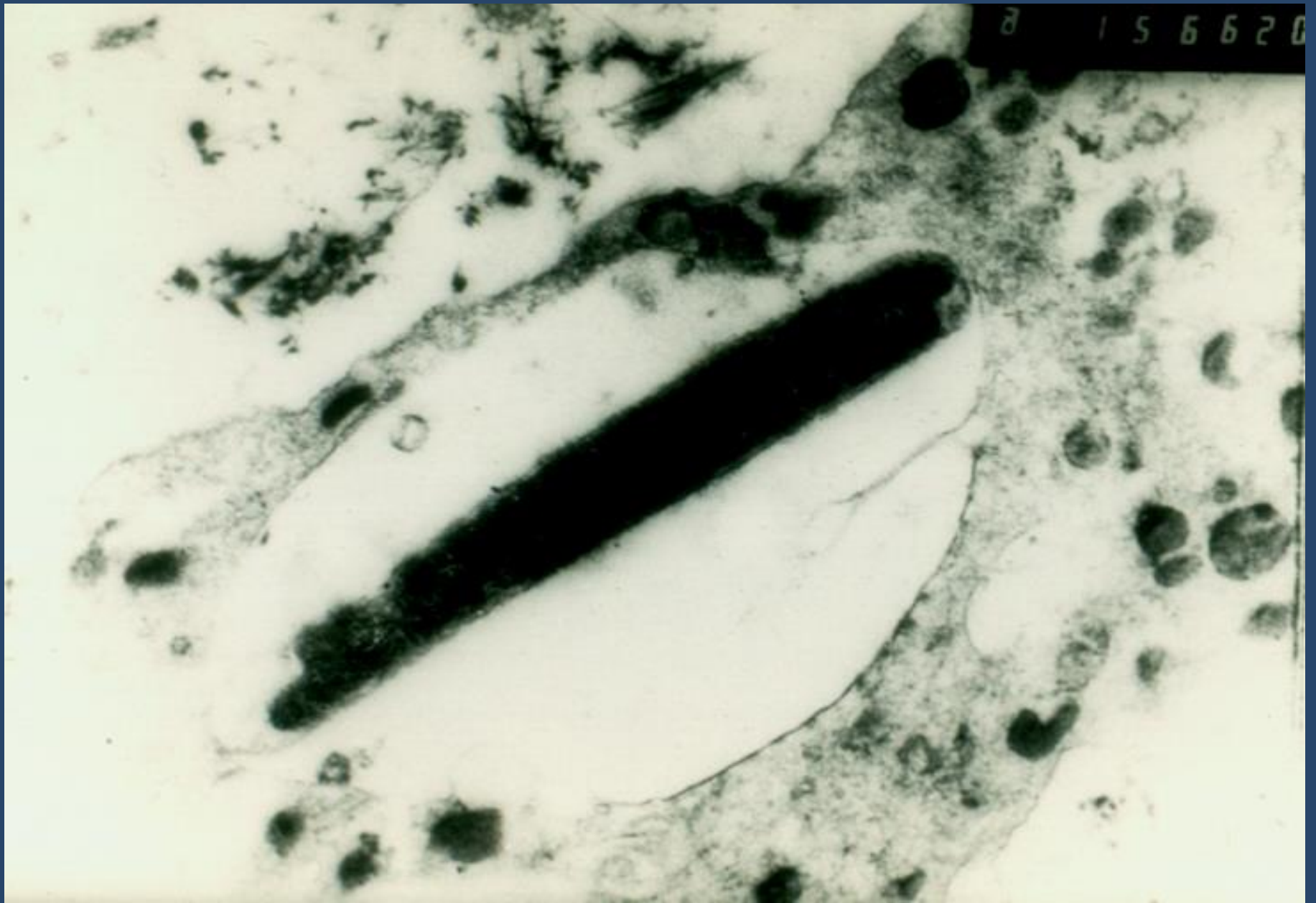
El bloqueo de los Pili impide la adherencia de la E. Coli al urotelio e induce su pérdida de poder patógeno



Células uroteliales vesicales. Microscopía electrónica de barrido.



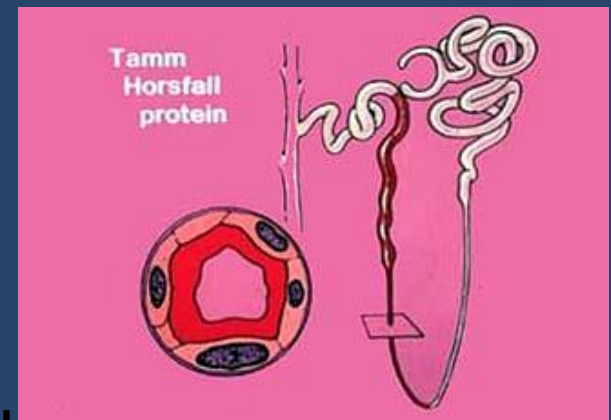
Microscopía óptica mostrando gérmenes bacilares rodeando a un leucocito



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

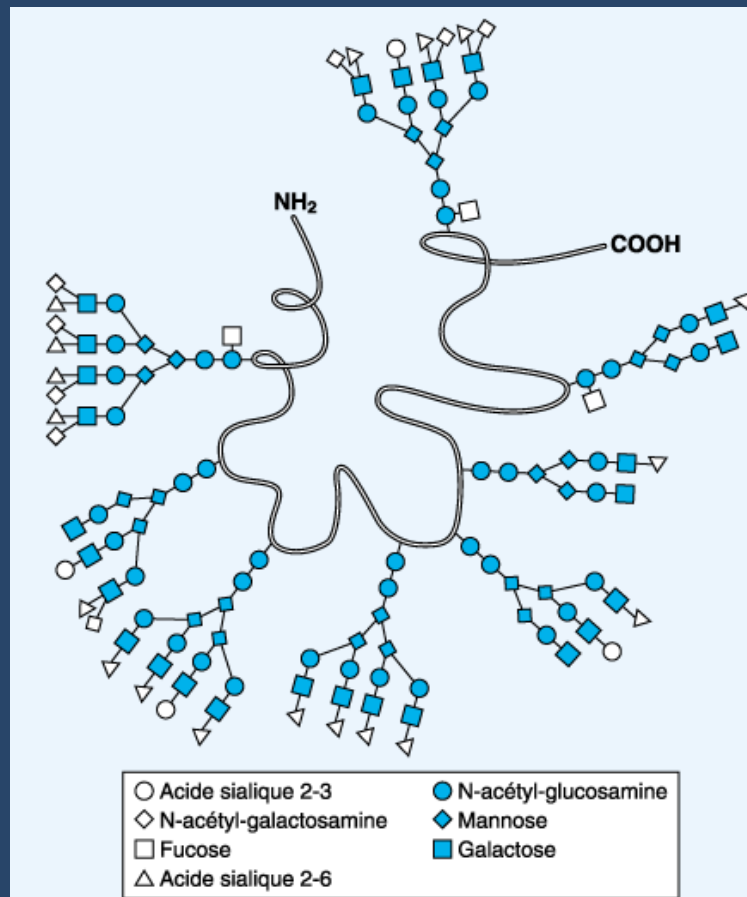
Proteína de Tamm-Horsfall

- Proteína secretada por los riñones en la zona distal del asa de Henle
- Rica en residuos de Manosa
- Presente en orina
- Papel defensivo: Saturación de las adhesina FIMH (pili tipo I)
 - Bloqueo de la adhesión de *E. coli*



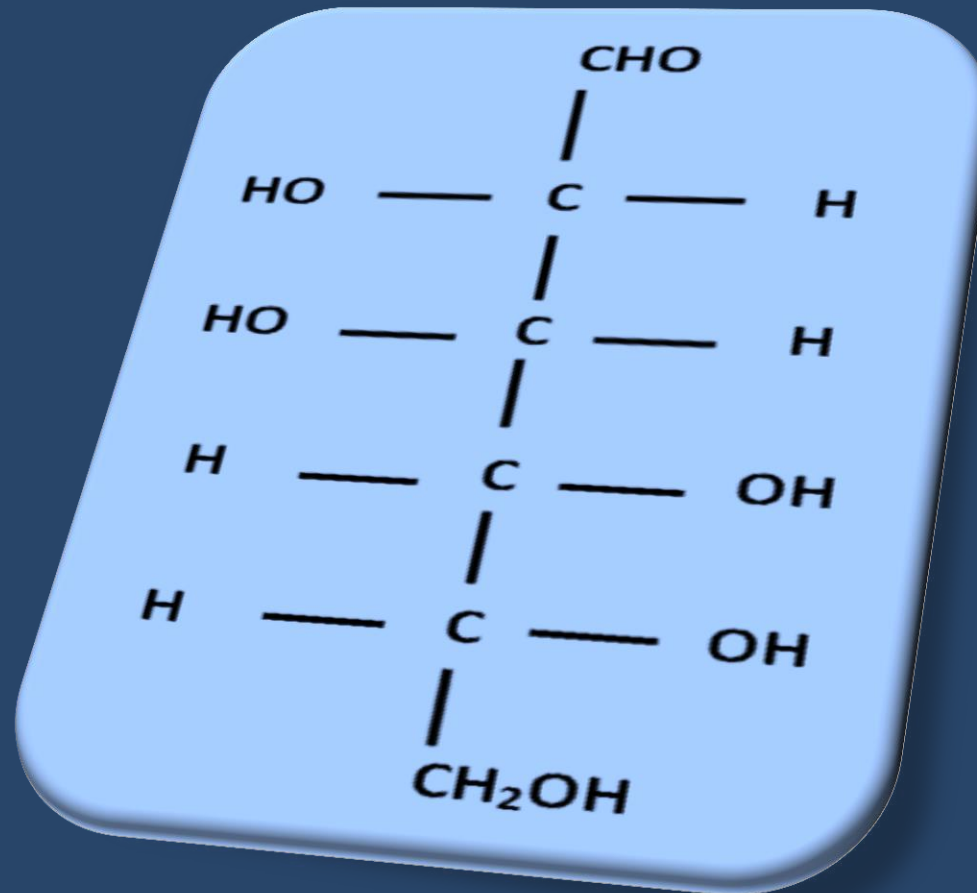
Proteína de Tamm-Horsfall

Rica en residuos de Manosa



D- MANOSA

ACTUACIÓN SOBRE EL MICROBIOMA
INTESTINAL



D-Manosa. Proyección de Fischer.

D- Manosa e infecciones urinarias
recurrentes

Kranjcec et al: D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol (2014): 32:79-84.

D-mannosa eficaz

D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial

Bojana Kranjčec · Dino Papeš · Silvio Altarac

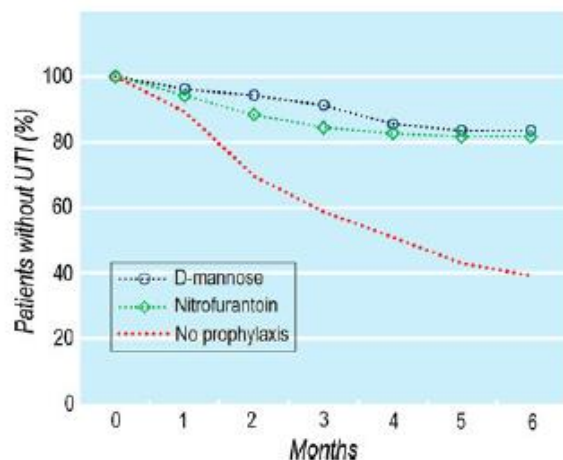
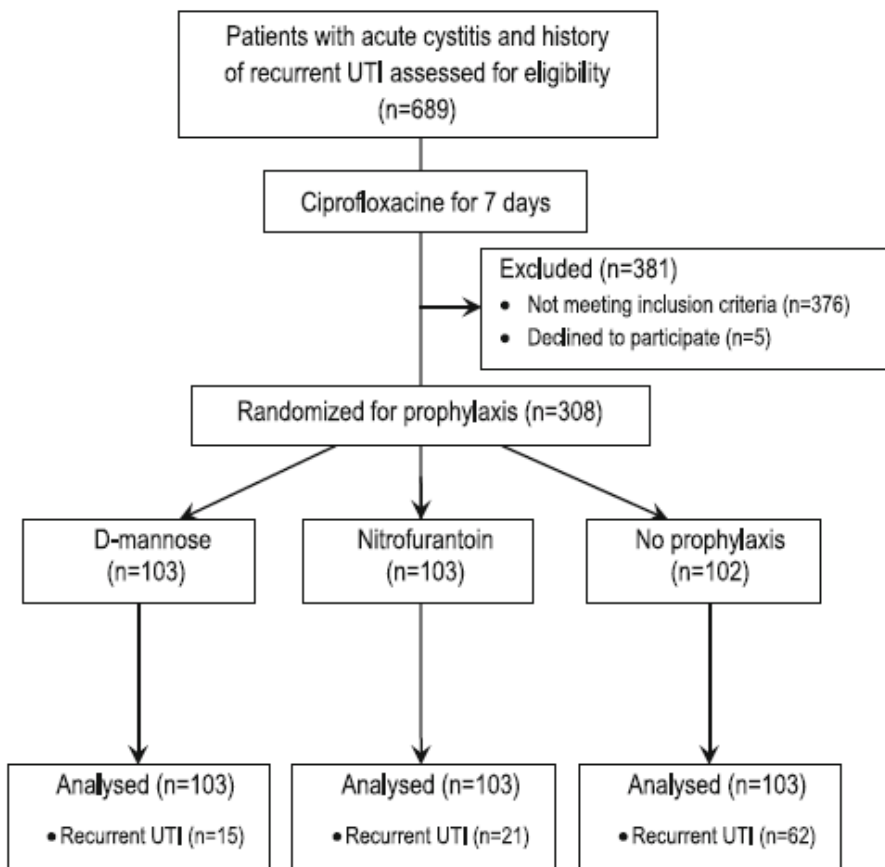


Fig. 2 Kaplan-Meier plot showing the percentage of patients remaining cystitis-free during the 6-month clinical trial period



Nitrofurantoina

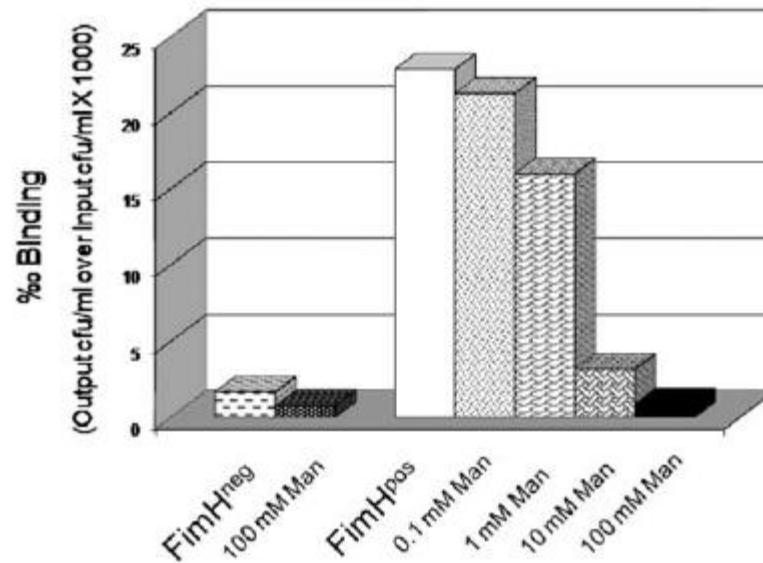
- Nota informativa emitida por la AEMPS el 22 de Julio de 2016.
- Restringe su uso al tratamiento agudo de las infecciones urinarias (máximo 7 días).
- Su uso prolongado produce reacciones adversas graves en pulmón e hígado.

D-manosa
dosis-
dependiente

Intervening with Urinary Tract Infections Using Anti-Adhesives Based on the Crystal Structure of the FimH-Oligomannose-3 Complex

Adinda Wellens^{1,2*}, Corinne Garofalo^{3*}, Hien Nguyen^{1,2}, Nani Van Gerven⁴, Rikard Slättegård⁵, Jean-Pierre Hernalsteens⁴, Lode Wyns^{1,2}, Stefan Oscarson⁶, Henri De Greve^{1,2}, Scott Hultgren³, Julie Bouckaert^{1,2*}

1 Department of Molecular and Cellular Interactions, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, 2 Ultrastructure, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, 3 Department of Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, United States of America, 4 Viral Genetics, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium, 5 Department of Organic Chemistry, Arrhenius Laboratory, Stockholm University, Stockholm, Sweden, 6 Centre for Synthesis and Chemical Biology, University College Dublin, Belfield, Dublin, Ireland 2008

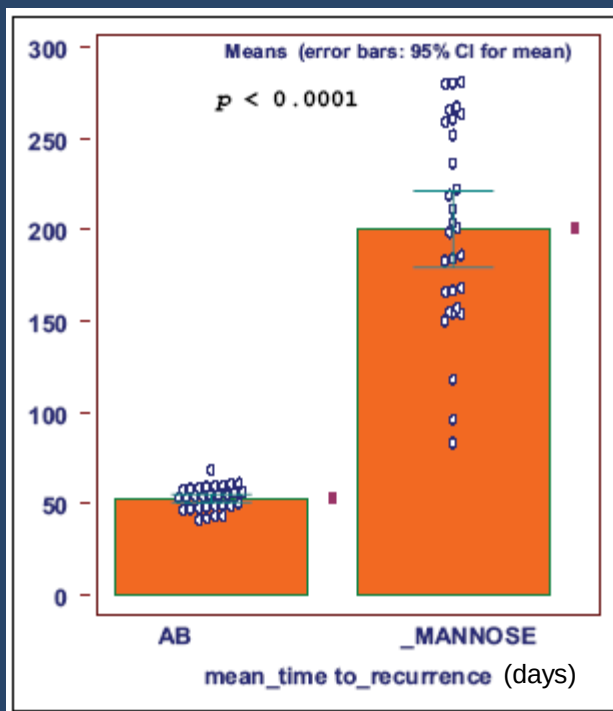


D-manosa vs Trimetoprim/ Sulfametoxazol

Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study

D Porru¹, A Parmigiani¹, C Tinelli², D Barletta¹, D Choussos¹, C Di Franco¹, V Bobbi¹, S Bassi¹, O Miller¹, B Gardella³, RE Nappi³, A Spinillo³ and B Rovereto¹

Journal of Clinical Urology
2014, Vol. 7(3) 208–213
© British Association of
Urological Surgeons 2014
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2051415813518332
uro.sagepub.com



Inclusion criteria

female > 18 years

acute symptomatic UTI

≥ 3 UTIs with positive urine culture in the preceding 12 months

no antimicrobials within 4 weeks

not pregnant/not contemplating pregnancy

Ensayo clínico de prevención no farmacológica de recurrencia en mujeres con infección urinaria mediante arándanos versus el complemento alimentario Manosar.

RITUMAN

- Manosar Vs. 240 mg PAC
- Estudio experimental doble ciego, aleatorizado
- 34 centros – 34 urólogos
- 6 meses

CLINICAL GUIDELINES OF THE SPANISH SOCIETY OF INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY (SEIMC).

Recommendations:

- *D-mannose is effective in preventing rUTI (A-II). Its effectiveness is similar to nitrofurantoin for this indication (A-II).*

D-mannose, a monosaccharide present in the Tamm-Horsfall glycoprotein that binds mainly to the type 1 fimbriae (or pili) of uropathogens, acts by preventing them from adhering to specific urothelial receptors.

D- manosa y litiasis urinaria infecciosa

Proietti et al: Cystoman and calculi: a good alternative to standard therapies in preventing stone recurrence. Urolithiasis 2014; 42-285-290.

D- Manosa en cistitis agudas no complicadas de la mujer

(Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D- Manose, and the two microorganisms lactobacillus LPo1 and Lactobacillus paracasei LPC 09 in women affected by cystitis: a pilot study. J. Clin Gastroenterol 2014; 48 Supple L: 596-101.

- 22 pacientes (10 sin cateterismo vesical intermitente, 12 con cateterismo).
- 16 semanas de tratamiento con D-Manosa.
- Reducción de la media de ITU:
 - grupo con cateterismo 80%
 - grupo sin cateterismo de 71,4%

PROSPECTIVE STUDY TO COMPARE ANTIBIOSIS VERSUS THE ASSOCIATION OF N-ACETYLCYSTEINE,D-MANNOSE AND MORINDA CITRIFOLIA PRUNIT EXTRACT IN PREVENTING URINARY TRACT INFECTIONS PATIENTS SUBMITTED TO URODYNAMIC INVESTIGATION.

PALLESCHI G ET AL.

ARCHIVO ITALIANO DI UROLOGIA E ANDROLOGIA 2017,89,1,45-50.

ADYUVANCIA ANTIBIOTICA: UN NUEVO CONCEPTO

La edad de oro de los antibióticos que comenzó en 1949, con el descubrimiento de la penicilina, finalizó en los 1960, y a pesar de la emergencia de nuevas clases de antibióticos, ha habido un declive en la innovación, con la aparición de cada vez mayores resistencias bacterianas.

La resistencia bacteriana a los antibióticos ha dado lugar a las diversas estrategias antiinfección.

La adyuvancia antibiótica se refiere a la combinación de los antibióticos con otras estrategias que facilitan la actividad antimicrobiana contra el patógeno.

En esta adyuvancia antibiótica, se incluye la combinación antibiótica, tal como ocurre con el trimetroprim + sulfametoxazol (Septrim Forte), Amoxicilina + Ácido clavulánico (Augmentine) y asociación de aminoglucósidos + Ampicilina.

En estas asociaciones, se distingue la sinergia, aditividad, antagonismo y autonomía.

Sinergia se refiere cuando el efecto de los dos fármacos en combinación es significativamente mayor que el de cada fármaco aislado.

Aditividad se refiere a la simple suma de los efectos de cada fármaco de la combinación.

Autonomía se refiere cuando el efecto observado con la combinación, es igual al del más activo fármaco de los dos.

Antagonismo se refiere a cuando el efecto de la combinación es significativamente más pequeño que el de cada fármaco aislado.

Estos cuatro conceptos se reducen en la práctica a: sinergia, antagonismo y no interacción (aditividad y autonomía).

En la adyuvancia también se incluye la combinación no antibiótica, con fármacos, que facilitan la entrada antibiótica a las células, así como también de la inhibición del sistema de bomba de expulsión (EPI) de los antibióticos del interior de las células infectadas.

En otras ocasiones, se trata con estas combinaciones no antibióticas, de mejorar su eficacia en los biofilms, así como reducir el número de mutaciones genéticas bacterianas, que se asocian a la resistencia antibiótica.

En estas combinaciones con fármacos no antibióticos, se incluyen productos naturales: Isoflavonas, Flavonoles Flavonoides, con demostración de su eficacia, e incluso con actividad sinérgica, en infecciones Gram +, tratadas con Norfloxacino.

Hay menos estudios sobre la eficacia no antibiótica, de la combinación, sobre gérmenes Gram -, tipo E. Coli.

El ácido ursólico y las proantocianidinas (PAC), incluidos en el Manosar, por su acción antimutagénica de las bacterias en biofilms,, podrían contribuir a esta estrategia.

En conclusión, el Manosar podría estar indicado en:

- La prevención de las infecciones urinarias recurrentes de la mujer.
- En la litiasis renal infecciosa.
- En la bacteriuria asintomática.
- En las infecciones urinarias de la vejiga neurógena
- En protocolo de cateterismo vesical intermitente .
- En prevención de la infección urinaria en los estudios urodinámicos.
- Como adyuvancia antibiótica de las infecciones urinarias.