



El jugo de arándano y su papel en las infecciones de las vías urinarias

Eduardo Neri Ruz,* Cuauhtémoc Celis González,*** Siviardo de León Jaen,** Pablo Gutiérrez Escoto, * Eréndira Kunhardt Urquiza,* L Ovadía Rosenfield,** Carlos Salazar López Ortiz C,*** P Velázquez Castellanos*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Las infecciones de las vías urinarias son un problema de salud mundial, con una proporción de 9 a 1 en la mujer respecto del hombre. En 90% de los casos la bacteria que la origina es *Escherichia coli*. Durante la vida reproductiva, esta infección es motivo de gran cantidad de incapacidades laborales, de ahí la necesidad de insistir en su profilaxis. El jugo de arándano rojo es una opción para prevenir la infección de vías urinarias, cualidad demostrada en diferentes publicaciones recientes, en las que se destaca que su mecanismo de acción radica en el efecto que ejercen las proantocianidinas, especialmente las de tipo A, en el urotelio, que evitan que *Escherichia coli* se adhiera a éste; es así como ejerce su acción antibacteriana, que se consigue con la ingestión de, por lo menos, 300 mL de jugo al día.

Palabras clave: arándano rojo, infección de vías urinarias, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

The urinary tract infection is a worldwide health problem, with a ratio of 9 to 1 in women compared with men. In 80% of the cases, the causing bacteria is *Escherichia coli*. During reproductive life this infection represents a great amount of work disabilities, hence the need to insist on its prophylaxis. The red cranberry juice is an option to prevent urinary tract infection, a quality demonstrated in several recent publications which emphasize that its mechanism of action lies in the effect exerted by proanthocyanidines, especially those of type A, in the urothelium that prevent *Escherichia coli* from adhering to this and exerts its antibacterial action, which is achieved with the ingestion of at least 300 mL of juice every day.

Key words: cranberry, urinary tract infection, *Escherichia coli*.

RÉSUMÉ

L'infection urinaire est un problème de santé dans le monde entier, avec un ratio de 1 à 9 chez les femmes comparativement aux hommes. Dans 90% des cas, la bactérie qui cause est *Escherichia coli*. Au cours de la vie reproductive de cette infection est d'une grande quantité d'incapacités de travail, d'où la nécessité d'insister sur sa prophylaxie. Le jus de canneberge est une option pour empêcher l'infection des voies urinaires, une qualité démontrée dans plusieurs publications récentes qui soulignent que son mécanisme d'action réside dans l'effet exercé par les proanthocyanidines, en particulier ceux de type A dans l'urothélium *Escherichia coli* qui empêchent d'adhérer à l'est et exerce son action antibactérienne, qui est réalisé à l'ingestion d'au moins 300 ml de jus par jour.

Mots-clés: canneberge, infection des voies urinaires, *Escherichia coli*.

RESUMO

A infecção urinária é um problema de saúde mundial, com uma proporção de 9 para 1 em mulheres em comparação com os homens. Em 90% dos casos, a bactéria que causa a *Escherichia coli*. Durante a vida reprodutiva esta infecção é de grande quantidade de absenteísmo no trabalho, para este la necessidade de insistir na sua profilaxia. Cranberry suco é uma opção para prevenir a infecção do trato urinário, uma qualidade demonstrada em várias publicações recentes que enfatizam que o seu mecanismo de ação reside no efeito exercido por proantocianidinas, especialmente os do tipo A no urotélio de *E. coli*, que impedem a aderência ao, é e exerce sua ação antibacteriana, que é conseguido com a ingestão de pelo menos 300 mL de suco por dia.

Palavras-chave: Cranberry, infecção do trato urinário, *Escherichia coli*.

La infección de las vías urinarias es un padecimiento frecuente en mujeres en edad reproductiva y posmenopáusicas.¹ El varón la padece cuando existen alteraciones en el vaciado vesical, sobre todo debidas al

crecimiento prostático, común con el aumento de la edad. También es común como infección de origen hospitalario. Su prevalencia en México es alta, principalmente en pacientes con alteraciones de la glucosa y diabéticos.

Debido a que es una enfermedad frecuente que genera complicaciones, las medidas preventivas son importantes porque contribuyen a evitar la infección y los gastos derivados de su atención.²

El consumo de jugo de arándano, en concentraciones y cantidades adecuadas, es una opción útil para prevenir infecciones de las vías urinarias, principalmente en mujeres en edad reproductiva.³ Puesto que ésta es la etapa más relevante en términos de productividad, la repercusión de esta enfermedad adquiere mayor importancia.

Características generales y mecanismo de acción del jugo de arándano

El arándano rojo americano es un fruto originario de Norteamérica que ha despertado interés en su estudio, desde el siglo XIX, por sus cualidades para la prevención de infecciones urinarias.⁴⁻⁶ El nombre científico del arándano rojo es *Vaccinium macrocarpon* y contiene 90% de agua, ácido quínico, ácido málico, ácido cítrico, glucosa y fructosa.^{7,8} Pertenece a la familia de las bayas, que son ricas en flavonoides, antocianinas y proantocianidinas (PAC's).

El arándano rojo americano se ha estudiado por medios químicos, purificando y aislando dos de sus compuestos responsables de prevenir la adhesión bacteriana al urotelio. Uno es un monosacárido de fructosa y el otro es el resultado de la condensación de los taninos (proantocianidinas); por esto el arándano tiene propiedades antibacterianas específicas.^{9,10}

Su estructura bioquímica es de tipo flavonoide y está compuesta por tres anillos aromáticos (A, B y C), conocidos genéricamente como flavanos. Es importante el estado de oxidación del anillo C y los enlaces que forma con el anillo B, porque esto determina su capacidad para formar oligómeros. Cuando los monómeros están unidos entre sí

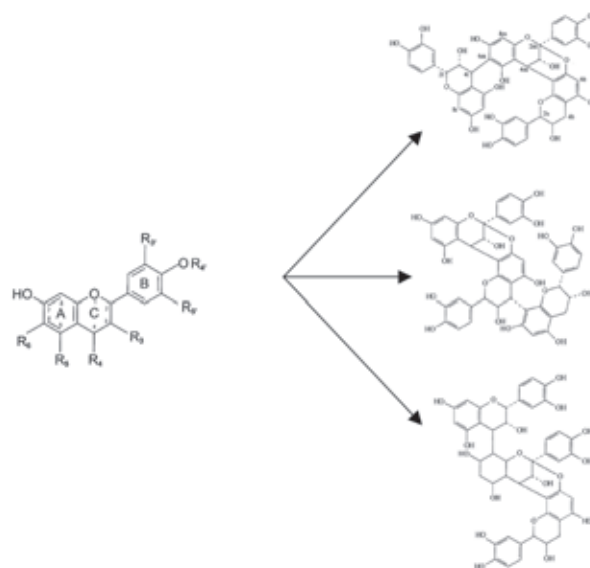


Figura 1. Monómero de flavona y las tres estructuras de proantocianidina tipo A, obtenida a partir de extractos totales de arándano.¹⁰

por un solo enlace en el anillo B, los oligómeros formados se denominan proantocianidinas de tipo B y cuando están unidos entre sí por dos enlaces en el anillo B se denominan proantocianidinas de tipo A.

Las proantocianidinas de tipo A son el principio activo responsable de las actividades biológicas atribuidas a los arándanos,¹⁰ porque interrumpen la colonización de las bacterias antes de que éstas invadan la vía urinaria. El principal efecto antibacteriano del jugo de arándano consiste en inhibir la adherencia de bacterias a las células epiteliales de la vía urinaria.¹¹ Experimentos *in vitro* han demostrado reducción de la adhesión de *E. coli* a las células endoteliales cuando las bacterias son preincubadas con 5 a 75 mg de proantocianidinas tipo A.¹² También se ha demostrado *in vitro* que estas proantocianidinas modifican la superficie celular de las bacterias al capturar los lipopolisacáridos de la pared celular y modificar los patrones de unión a las células epiteliales.¹³

Las investigaciones recientes¹⁴ sugieren que el consumo de arándano previene la adhesión bacteriana de uropatógenos, especialmente *Escherichia coli*, que es la causante de 90% de las infecciones de vías urinarias.¹⁴

Perfil de los pacientes estudiados

Las infecciones de las vías urinarias son más comunes en las mujeres debido a que la uretra es más corta, y éste es

Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Arándano.

* Uroginecólogo.

** Urólogo.

*** Médico ginecoobstetra.

Correspondencia: Dr. Eduardo Neri Ruz. Apartado postal 35-566, México 11649, DF. Correo electrónico: eneriruz@hotmail.com
Recibido: abril, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Neri RE, Celis GC, León JS, Gutiérrez EP, y col. El jugo de arándano y su papel en las infecciones de las vías urinarias. Ginecol Obstet Mex 2009;77(11):512-7.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

uno de los factores de riesgo más comunes en la actividad sexual, porque el coito favorece la colonización, por vía ascendente, de gérmenes que son flora normal del intestino grueso, como *Escherichia coli*. La mujer joven tiene mayor propensión a infecciones de repetición en las vías urinarias bajas, casi siempre originadas por *Escherichia coli*. Una opción para disminuir la incidencia de infección es el jugo de arándano, que evita que la bacteria se adhiera al epitelio transicional vesical.

Los grupos etarios estudiados varían desde la infancia en ambos sexos, en donde las infecciones urinarias tienden a ser más complicadas y con causas subyacentes relacionadas con malformaciones congénitas que dan lugar a vejigas hiperactivas de origen neurogénico, como los mielomeningoceles; desembocaduras anómalas del uréter o valvas uretrales que implican disfunción en el vaciado vesical.

En niños, el consumo de arándano no ha demostrado ser de utilidad para prevenir infecciones urinarias. Existen dos estudios en este grupo de edad: el de Foda y colaboradores¹⁶ realizado en 1995 en Canadá con 40 niños con edad promedio de 9.3 años, todos con vejigas neurogénicas que requerían sondeo limpio intermitente, con un grado de recomendación B, y otro estudio en 15 niños.¹⁷

Los grupos de pacientes estudiados con mayor frecuencia son mujeres, debido a la prevalencia de infección de vías urinarias, que es de 9 a 1 respecto del varón. Stothers en el año 2002¹⁸ evaluó a 150 mujeres de entre 21 y 72 años de edad con grado de recomendación A, mientras que Avron y colaboradores, en 1993,⁵ evaluaron 192 mujeres con edad promedio de 78.5 años, de las que sólo 152 terminaron el estudio y el grado de recomendación fue tipo C.

Hace poco, McMurdo¹⁹ realizó un estudio en pacientes mayores de 60 años de edad de uno y otro sexo, a quienes se propuso el consumo de jugo de arándano para prevenir la recurrencia de infecciones con un grado de recomendación A.

Otros estudios con menor cantidad de casos (48 y 21 pacientes) realizados por Waites²⁰ y Linsenmeyer,²¹ respectivamente, evaluaron pacientes con vejiga hiperactiva neurogénica, consecutiva a daño espinal, sin demostrar que el arándano prevenga la recurrencia de infecciones.

La mayor parte de los estudios en los que se demuestra un efecto preventivo de la recurrencia de infecciones de las vías urinarias lo sitúan, específicamente, en mujeres jóvenes de entre 29 y 32 años de edad.

Kontiokari y colaboradores, en 2001,²² en un estudio de un año de duración, con grado de recomendación A, demostraron que disminuyeron las recurrencias de infección de la vía urinaria baja a los seis meses de haber iniciado y que persistió hasta el final del mismo, con cultivos positivos en las mujeres que tomaron jugo de arándano de 16% (8 casos), a diferencia de 39% (19 casos) del grupo que ingirió lactobacilos y de 36% (18 casos) del grupo control.

Walker²³ también demostró disminución de recidivas de infección urinaria en mujeres jóvenes.

Dosis recomendada

Los productos derivados del arándano que reducen las infecciones bacterianas de la vejiga^{5,6,8} se venden en: jugo, frutas deshidratadas y tabletas. En este análisis sólo se describe la presentación en jugo. La mayor parte de los estudios reportados no contemplan una dosis estandar, ni concentración (ni del contenido de proantocianidinas).

Las dosis utilizadas varían de 30 mL al día⁸ a 750 mL divididos en tres tomas.¹⁸ Howell³ recomienda 240 a 300 mL al día divididos en dos tomas, otros autores han publicado sus series donde recomiendan 300 mL al día.^{8,17,19,24}

En un metanálisis efectuado con el aval de la Biblioteca Cochrane queda de manifiesto que no existe una dosis estandarizada ni su concentración, hecho que dificulta su comparación. Sin embargo, de acuerdo con la mayor parte de las series publicadas, la dosis estándar recomendada es de 300 mL al día con concentración de 25 a 30%, pues con esta cantidad se demostró reducción hasta en 50% de recurrencia de infección de las vías urinarias al disminuir la bacteriuria.⁸

Efectos secundarios

Están reportados muy pocos efectos secundarios en pacientes que participaron en diferentes estudios clínicos. En la bibliografía sólo está descrito un caso de alergia a una fruta de la misma familia del arándano, la mora *Vaccinium vitis-idaea L.*, que consistió en enrojecimiento de la piel y prurito.²⁵

El jugo de arándano (de Ocean Spray) no tiene un efecto de cambio importante en el pH de la orina, éste se mantiene entre 6.0 y 6.2, lo que sugiere que no constituye un factor de riesgo para la formación de cálculos renales.²⁶ Incluso, autores como McHarg lo reportan como terapéutico en el tratamiento de cálculos renales.²⁷ Sin embargo, Gettman,²⁵

en 2005, concluye que las personas con factores de riesgo de acuerdo con estudios metabólicos para formar litiasis renoureteral de oxalato de calcio, no deben consumir más de un litro diario de jugo de arándano. El fundamento científico se basa en el incremento de las concentraciones de calcio, de filtración renal de oxalatos y ácido ascórbico; por ende, riesgo de formación de litos de oxalato de calcio y de ácido úrico. Este cambio en el ácido úrico reduce el riesgo de cálculos por estruvita al disminuir la saturación de estruvita y urato monosódico. Debido a la menor concentración de ácido úrico sérico a 0.5 mg/dL, quizá inhiba la síntesis de uratos.²⁵

Otro efecto que ha suscitado controversia es la inhibición del citocromo p450 en personas que consumen warfarina, por el alto contenido de flavonoides en el jugo de arándano y que puede generar un efecto contrapuesto, porque este anticoagulante se metaboliza, predominantemente, en la isoforma CYP2C9.^{28,29} Sin embargo, cuando la dosis ingerida es de 200 mL, o menos, no se ve afectada la actividad de los citocromos p450 ni de la isoforma.³⁰

En cuanto al consumo por parte de pacientes diabéticos se ha observado que puede incrementar las concentraciones de glucosa en sangre, particularmente con la presentación de jugo de arándano que no es baja en calorías.⁶

Efectos adicionales

Con base en los resultados de los estudios previos (realizados con el jugo de arándano de Ocean Spray), queda demostrado que los componentes de alta masa molecular del jugo de arándano rojo (proantocianidinas tipo A) inhiben la adhesión de la bacteria *Escherichia coli* en las células epiteliales. Esto ha suscitado el interés en el estudio de sus efectos en la adhesión de *Helicobacter pylori* al moco gástrico y los eritrocitos. Los resultados demostraron que el consumo regular de jugo de arándano puede inhibir la adición de ácido siálico específica de *Helicobacter pylori* en el moco gastrointestinal, en el epitelio o en otros sitios.³¹ Otros estudios en adultos han demostrado que el consumo regular de jugo de arándano puede reducir las infecciones causadas por *Helicobacter pylori* (grado de recomendación B).³² Incluso se ha visto que agregar la ingestión de jugo de arándano al tratamiento con antibióticos puede aumentar la eficacia de los mismos, principalmente en mujeres.³³ Sin embargo, se requieren estudios con mayor cantidad de pacientes o con mejores diseños para medir con más exactitud las ventajas.

También se han desarrollado líneas de investigación en relación con las ventajas del jugo de arándano en otros sistemas. Los estudios preliminares refieren ventajas en el sistema cardiovascular, generadas por su alto contenido de polifenoles y antioxidantes (flavonoides, ácido benzoico y vitamina C, principalmente) al incrementar la resistencia de las lipoproteínas de baja densidad a la oxidación, lo que previene la agregación plaquetaria, la trombosis, la reducción de la presión sanguínea y la inhibición de la inflamación.^{34,35} También existen prometedores resultados en la inhibición del crecimiento bacteriano en la placa dental.^{36,37}

En estudios *in vitro*, las proantocianidinas tipo A, quercetina y ácido urosólico del arándano rojo han demostrado inhibir la proliferación y colonización de células cancerígenas, además de limitar su metástasis, principalmente en el pulmón, el colon y la sangre. El mecanismo mediante el cual las proantocianidinas tipo A inhiben el crecimiento de las células tumorales continúa en investigación.^{38,39}

Otras propiedades

Se ha encontrado su utilidad como desodorizante en pacientes con incontinencia urinaria, cateterización intermitente y estomas urinarios, efecto quizá generado por la disminución del pH y la elevación de oxalatos en la orina.²¹

CONCLUSIONES

El jugo de arándano ha demostrado ser eficaz en la reducción de las infecciones de las vías urinarias, particularmente en mujeres en edad reproductiva.

La dosis recomendada es de 300 mL al día en concentración al 25%, lo que puede reducir hasta en 50% la bacteriuria.

El mecanismo de acción consiste en inhibir la adhesión bacteriana de *Escherichia coli* al urotelio, por medio de las proantocianidinas tipo A y no como se pensaba, mediante la acidificación de la orina.

En pacientes con incontinencia urinaria es útil el efecto que produce en la reducción del olor a orina y en el mejoramiento de la calidad de vida.

Se sugiere tener precaución en personas con esquema de anticoagulación con warfarina. Respecto a los pacientes con reflujo gastroesofágico o enfermedad ácido-péptica,

puede consumirse diluido. Para pacientes diabéticos o bajo régimen de dieta se recomienda la presentación baja en calorías.

El arándano ha demostrado tener un efecto en *Helicobacter pylori* en el epitelio del tubo digestivo, similar al que produce en *Escherichia coli* en el urotelio. Los efectos benéficos en otros sitios del organismo requieren más investigación.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud, 2007 SUIVE. www.dgepi.salud.gob.mx, 4 sep 2007.
2. Programa Nacional de Salud. Disponibilidad de los servicios de salud y profesionales de la salud. www.salud.gob.mx PNS 2007-2012.
3. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food* 2007;51:625-31.
4. Santillo VM, Lowe FC. Cranberry juice for the prevention and treatment of urinary tract infections. *Drugs of Today* 2007;43(1):47-54.
5. Avron J, Monane M, Gurwitz J, Glynn R. Reduction of bacteriuria and pyuria with cranberry beverage: A randomized trial (abstract). *Journal of the American Geriatric Society* 1993;41(10 Suppl.):SA13.
6. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1-8.
7. Habash MB, van der Mei HC, Reid G, Busscher HJ. The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogenic adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol* 1999;45:691-4.
8. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. Núm. CD001321. DOI:10.1002/14651858.CD001321.pub4.
9. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, et al. Anti-*Escherichia coli* adhesion activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991;324:1599.
10. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000;63:1225-8.
11. Hei F, Pan QH, Shi Y, Duan CQ. Biosynthesis and genetic regulation of proanthocyanidins in plants. *Molecules* 2008;13(10):2674-703.
12. Gupta K, Chou MY, Howell A, et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007;177(6):2357-60.
13. Johnson BJ, Lin B, Dinderman MA, et al. Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;19:377(3):992-4.
14. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: Potential use for the treatment of urinary tract infection. *J Urol* 1984;131:1013-6.
15. Zafriri D, Ofek I, Adar R, et al. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eukaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-98.
16. Foda MM, Middlebrock PF, Gatfield CT, et al. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in susceptible pediatric population. *Can J Urol* 1995;2:98-102.
17. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatric* 1999;135:698-702.
18. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infections in women. *Urology* 2002;9(3):1558-62.
19. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, et al. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2005;34:256-61.
20. Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, DeVivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004;27:29-34.
21. Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, et al. Evaluation of cranberry supplement for reduction of urinary tract infections in individuals with neurogenic bladders secondary to spinal cord controlled, crossover injury. A prospective, double-blinded, placebo-study. *J Spinal Cord Med* 2004;27(1):29-34.
22. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;322:1571-3.
23. Walker EB, Barney DP, Mickelsen JN, et al. Cranberry concentrate: UTI Prophylaxis. *J Fam Pract* 1997;45:167-8.
24. Arvon J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;271:751-4.
25. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, et al. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005;174:590-4.
26. Kessler T, Jansen B, Hesse A. Effect of blackcurrant, cranberry and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(10):1020-3.
27. McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int* 2003;92(7):765-8.
28. Paeng CH, Sprague M, Jackevicius CA. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clin Ther* 2007; 29(8):1730-5.
29. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327(7429):1454.
30. 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(6):833-9.
31. Burger O, Itzhak O, Tabak M, et al. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *Federation of European Microbiological Societies* 2000;29:295-301.

32. Zhang L, Ma J, Pan K, et al. Efficacy of cranberry juice on *Helicobacter pylori* infection: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2005;10(2):139-45.
33. Shmueli H, Yahav J, Samra Z, et al. Effect of cranberry juice on eradication of *Helicobacter pylori* in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(6):746-51.
34. McKay DL, Blumberg JB. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors. *Nutrition Reviews* 2007;65(11):490-502.
35. Wilson T, Porcari JP, Harbin D. Cranberry extract inhibits low density lipoprotein oxidation. *Life Sciences* 1998; 62(24):381-6.
36. Weiss EI, Lev-Dor R, Kashmamn Y, et al. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *Journal of the American Dental Association* 1998;129:1719-23.
37. Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. Inhibitory effects of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. *Journal of Oral Microbiol Immunology* 2004;19(3):150-4.
38. Neto CC, Krueger CG, Lamoureaux TL, et al. Maltil of MS characterization of proanthocyanidins from cranberry fruit (*vaccinium macrocarpon*) that inhibit tumor cell growth and matrix metalloproteinase expression in vitro. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2006;86:18-25.
39. Neto CC. Cranberry and its phytochemicals: A review of in vitro anticancer studies. *The Journal of Nutrition (Supplement: International Research Conference on food, nutrition and cancer, Washington, D.C. July 2006)*; 0022-3166/07 (2007).