

ESTUDIO CONTROLADO DEL ESTRIOL INTRAVAGINAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON INFECCIONES RECURRENTE DEL TRACTO URINARIO

Raúl Raz y Walter E. Stamm*

* De la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Central Emek, y de la Facultad de Medicina Technion, Haifa, Israel (R.R.), y el Departamento de Medicina, Universidad de Washington, Seattle (W.E.S.) Trabajo de reimpresión solicitado al Dr. Raz de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, hospital Central Emek, Afula, Israel 18101. Apoyado por consesión de Organon B.V. International, Holanda y por concesión (DK-40045) de los Institutos Nacionales de Salud.

Resumen:

Antecedentes: Las infecciones recurrentes del tracto urinario son un problema para las mujeres postmenopáusicas. La reposición de estrógenos restablece la mucosa atrofiada, la baja del pH vaginal, y puede prevenir infecciones del tracto urinario.

Métodos: Registramos al azar a 93 mujeres postmenopáusicas con historia clínica de infecciones recurrentes de las vías urinarias en un estudio aleatorio, doble-ciego, placebo-control, empleando crema de estriol intravaginal aplicada tópicamente. SE obtuvieron muestras de orina y se realizaron cultivos de la misma en el momento del registro, mensualmente durante ocho meses, y siempre que se presentó algún síntoma urinario. Los cultivos de muestras vaginales y la valoración del pH se llevaron a cabo al ingreso, al mes, y a los ocho meses. A las mujeres se les asignó la aplicación de estriol (n=50), o de un placebo (n=43), ambos por vía intravaginal; de éstas, 36 y 24 respectivamente completaron el tratamiento de ocho meses.

Resultados: La incidencia de infección del tracto urinario en el grupo que recibió estriol se redujo de manera significativa al compararla con el grupo que recibió placebo (0.5 vs 5.9 episodios por año, $P<0.001$).

El análisis de vigilancia mostró que un mayor número de mujeres en el grupo de estriol que en el grupo placebo, permanecieron libres de infecciones del tracto urinario ($P<0.001$). No se aislaron lactobacilos en ninguno de los cultivos anteriores al tratamiento, y reaparecieron después de un mes en 22 de las 36 mujeres tratadas con estriol (61 por ciento), pero en ninguna de las 24 receptoras de placebo ($P<0.001$). Con el estriol, la media del pH vaginal se redujo de 5.5 a 3.8 ($P<0.001$), mientras que con el placebo, no se dieron cambios significativos. La incidencia de colonizaciones intravaginales por Enterobacterias disminuyó de 67 por ciento en las receptoras de estriol, pero permaneció prácticamente sin cambios (de 67 a 63 por ciento) en las receptoras de placebo ($P<0.005$). Se presentaron efectos secundarios menores que fueron la causa de que 10 de las receptoras de placebo (17 por ciento), suspendieran el tratamiento.

Conclusiones: La administración intravaginal de estriol previene infecciones recurrentes del tracto urinario en muje-

res postmenopáusicas, probablemente debido a que modifica la flora vaginal. (N Engl J Med 1993; 329: 753-6).

Abstract:

Background: Recurrent urinary tract infections are a problem for many postmenopausal women. Estrogen replacement restores atrophic mucosa, lowers vaginal pH, and may prevent urinary infections.

Methods: We enrolled 93 postmenopausal women with a history of recurrent urinary tract infections in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a topically applied intravaginal estriol cream. Midstream urine cultures were obtained at enrollment, monthly for eight months, and whenever urinary symptoms occurred. Vaginal cultures and pH measurements were obtained at entry and after one and eight months. The women were assigned to receive either estriol (n=50) or placebo (n=43), both administered intravaginally; 36 and 24, respectively, completed the eight months of follow-up.

Results: The incidence of urinary tract infection in the group given estriol was significantly reduced as compared with that in the group given placebo (0.5 vs. 5.9 episodes per patient-year, $P<0.001$). Survival analysis showed that more of the women in the estriol group than in the placebo group remained free of urinary tract infection ($P<0.001$). Lactobacilli were absent in all vaginal cultures before treatment and reappeared after one month in 22 of 36 estriol-treated women (61 percent) but in none of the mean vaginal pH declined from 5.5 to 3.8 ($P<0.001$), whereas there was no significant change with placebo. The rate of vaginal colonization with Enterobacteriaceae fell from 67 percent to 31 percent in estriol recipients but was virtually unchanged (from 67 to 63 percent) in the placebo recipients ($P<0.005$). Side effects were minor, but caused 10 estriol recipients (28 percent) and 4 placebo recipients (17 percent) to discontinue treatment.

Conclusions: The intravaginal administration of estriol prevents recurrent urinary tract infections in postmenopausal women, probably by modifying the vaginal flora. (N Engl J Med 1993; 329: 753-6).

Aproximadamente de un 10 a un 15 por ciento de las mujeres mayores de 60 años padecen de frecuentes infecciones del tracto urinario I. Se cree que los cambios de la flora vaginal ocasionado por las hormonas, y asociados a la menopausia, juegan un papel importante en la patogenia de infecciones del tracto urinario en mujeres mayores. En la mujer premenopáusica, los estrógenos circulantes favorecen la colonización de la vagina por lactobacilos que, a su vez, producen ácido láctico a partir de glicógeno manteniendo así un pH vaginal ácido que inhibe el crecimiento de muchos uropatógenos 2,3. Después de la menopausia, sin embargo, aumenta el pH vaginal, desaparecen los lactobacilos, y la vagina es colonizada de manera predominante por Enterobacterias, especialmente por E. Coli. Se cree que esta colonización pueda ser, en parte, la responsable del aumento de susceptibilidad de estas mujeres a infecciones de las vías urinarias.

Los estudios previos de Persons y Schmidt 5 y estrógenos mediante, ya sea, una crema vaginal de aplicación tópica, o un compuesto administrado por vía oral, restablece las mucosas vaginal, uretral y trigonal atrofiadas; reduce el pH vaginal, y puede reducir la frecuencia de infecciones del tracto urinario. Dichos estudios, no obstante, comprendieron sólo a un número reducido de mujeres, no fueron realizados al azar o con pruebas doble-ciego con el fin de determinar si la pomada vaginal de estriol, de aplicación tópica, era más efectiva que la crema placebo en la reducción de la incidencia de infecciones del tracto urinario de mujeres postmenopáusicas que padecían de infecciones recurrentes de las vías urinarias, y para comprobar los efectos de estrógenos tópicos sobre la flora vaginal.

Métodos

Población de pacientes y reclutamiento:

Se incluyeron en el estudio mujeres postmenopáusicas que habían sido remitidas a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Central Emek, Afula, Isarel, con una historia clínica de tres o más episodios de infecciones sintomáticas del tracto urinario, confirmadas microbiológicamente durante el año anterior. Se excluyeron de este ensayo aquellas pacientes que padecían de afecciones tromboembólicas, enfermedades severas del hígado, tumores estrógenodependientes o lesiones anatómicas de la región urogenital; pacientes que utilizaban catéter urinario fijo, y aquellas que presentaban una historia de tratamientos prolongados con agentes antimicrobianos para la prevención de infecciones del tracto urinario, así como por alguna otra razón. De igual manera, se excluyeron mujeres que estaban bajo tratamiento de estrógenos por vía oral.

Contando con el consentimiento de las pacientes, éstas fueron evaluadas clínica y ginecológicamente; proporcionaron una muestra de orina para excluir la posibilidad de infecciones actuales. Una vez obtenidos los cultivos negativos, se les asignó al azar uno de los dos negativos, se les asignó al azar uno de los dos tratamientos: Un grupo recibió una crema vaginal de 0.5 mg de estriol para ser utilizada una vez por la noche diariamente durante dos semanas, seguido de dos aplicaciones semanales por un período de ocho meses. El

otro grupo recibió una crema placebo para ser utilizada de la misma forma.

Esquema de seguimiento e interpretación de resultados:

Al ingresar al estudio, las mujeres recibieron un tubo de crema que les fue asignada, un aplicador vaginal y un diario para registrar el uso de la crema, la presentación de efectos secundarios, los síntomas de infección de las vías urinarias y el tratamiento con antibióticos. Asistieron a la clínica como pacientes externos una vez al mes, durante el período de estudio. En cada visita se revisó el diario para poder evaluar la tolerancia al tratamiento.

Se midió el pH vaginal y se obtuvieron muestras vaginales para su cultivo al ingresar al estudio, y después de uno y ocho meses de tratamiento. Las muestras vaginales se tomaron por medio de un isopo, rotándolo sobre la pared lateral de la vagina justo dentro del introitus. Dicho isopo se inoculó de inmediato en agar MacConkey para aislar bacilos aerocios gram negativos, y en agar Rogosa Fresco para el aislamiento de lactobacilos. Las muestras de orina también al ingresar al estudio, y en cada visita mensual durante los ocho meses de seguimiento, o siempre que se presentaron síntomas de infección del tracto urinario.

El diagnóstico de infecciones sintomáticas del tracto urinario se basó en la presentación de síntomas clínicos típicos (disuria, frecuencia, urgencia e incontinencia), aunada a la evidencia de piuria en el laboratorio (por lo menos 8 leucocitos por milímetro cúbico de orina con 310 5 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro. A las pacientes sintomáticas cuyos cultivos resultaron positivos, pero que no presentaron piuria, se les tomó una segunda muestra de orina por medio de un carácter fijo. La bacteriuria asintomática se dio como positiva siempre que el cultivo de orina media de la paciente presentó 310 5 UFC por mililitro, en ausencia de síntomas clínicos. Las mujeres con bacteriuria asintomática no fueron tratadas con antibióticos a menos que se presentaran síntomas.

Las infecciones sintomáticas del tracto urinario fueron tratadas con un régimen de tres días de trimetoprim-sulfametoxazol, o bien, con ciprofloxacina.

Técnicas microbiológicas:

Se tomaron muestras de orina y se cultivaron por el sistema Uritest (Hylab, Rehovot, Israel). Todos los aislamientos se identificaron por procedimientos estándar. La susceptibilidad a los fármacos antimicrobianos fue evaluada por el método de Kirby-Bauer. Los lactobacilos fueron identificados de acuerdo con su reacción a la catalasa, a la beta hemólisis en agar humano. Tween de doble capa, y a sus características morfológicas a la tinción de Gram. El pH vaginal se midió con papel indicador de pH (Indicador Universal, Merk Sharp & Dohme, West Point, Pa), directamente sobre la mucosa vaginal, justo dentro del introitus.

Análisis estadístico:

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para comparar las variables dicotómicas y la prueba de la t de Student para comprobar las variables continuas. Las proporciones acumuladas de las mujeres tratadas con estrógenos y las receptoras de placebo que se mantuvieron libres de bacteriuria durante los ocho meses del estudio, se compararon por medio del análisis de supervivencia de Kaplan y Meier y la prueba de registro-rango. La probabilidad acumulada de permanecer libre de enfermedad a los cuatro meses, y los intervalos de confianza 95 por ciento a los cuatro meses, se calcularon por estimaciones producto-límite. Los rangos de incidencia por año en ambos grupos se compararon mediante la prueba de Wilcoxon.

Resultados:

Comparación de los grupos en estudio:

Participaron en el estudio 93 mujeres: se seleccionaron al azar 50 de ellas par recibir la crema de estriol, y 43 para la crema placebo (tabla 1). La media de edad de las mujeres con tratamiento de estriol (64.7 años; rango 52 a 81), y las receptoras de placebo (65.4 años; rango 51 a 79), era comparable, como lo era también el número de infecciones del tracto urinario que habían padecido al año anterior (media ($\pm$ SE), 5.2 ± 1.1 vs. 5.4 ± 1.4). Treinta y seis de las mujeres a las que se les aplicó estriol, y 24 de las que recibieron placebo, completaron el total de los ocho meses de estudio y cumplieron con el uso del fármaco. Algunas de las razones por las que algunas pacientes se retiraron al inicio del estudio fueron las siguientes: efectos secundarios en 10 de las mujeres del grupo estriol, y 4 del grupo placebo; falta de cumplimiento al tratamiento y su seguimiento de 3 y 5 de ellas, respectivamente; muerte por infarto del miocardio en una paciente del grupo estriol; respuesta negativa a la profilaxis tópica, y consecuente necesidad de una profilaxis antimicrobiana sistémica para controlar infecciones recurrentes en 10 de las mujeres del grupo placebo (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las mujeres en los grupos estriol y placebo

CARACTERÍSTICAS	Grupo estriol (N=50) Núm. de pacientes	Grupo placebo (N=43) Núm. de pacientes
Tratamiento discontinuado		
Efectos secundarios locales	10	4
Seguimiento inadecuado	3	5
Muerte	1	0
Infección recurrente que requirió quimioprofilaxis	0	10
Completaron los 8 meses de estudio	36	24

Indice de infecciones en los Grupos en Estudio:

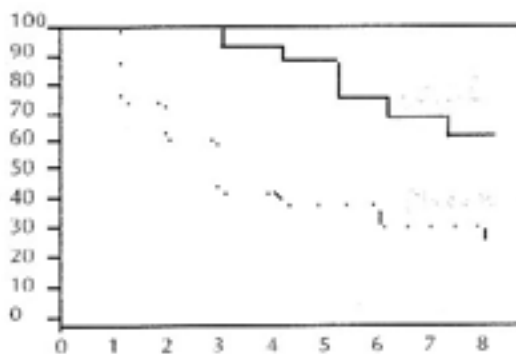
Las mujeres tratadas con estrógenos y las receptoras de placebo fueron seguidas por un total de 310 y 225 persona/meses respectivamente (Tabla 2). La incidencia media anual de infecciones de las vías urinarias en el grupo tratado don estrógenos fue menor significativamente, que la incidencia en el grupo que recibió placebo (0.5 vs. 5.9 por paciente/año, $P < 0.001$ mediante la prueba de Wilcoxon). El análisis de Kaplan-Meier demostró que la proporción acumulada de pacientes que permanecieron libres de infección fue significativamente mayor para el grupo que recibió estriol, que para el grupo que utilizó el placebo ($P > 0.001$ por la prueba de registro-rango). Después de cuatro meses de tratamiento, la probabilidad acumulada de permanecer libre de enfermedad fue de 0.95 (Intervalo de confianza de 95 por ciento, 0.88 a 1.0) en las mujeres bajo tratamiento de estrógenos, y 0.30 (intervalo de confianza de 95 por ciento, 0.16 a 0.46) en las receptoras de placebo. Las ocho pacientes infectadas en el grupo estriol presentaron 12 episodios de bacteriuria; 10 fueron sintomáticas, y 2 asintomáticas (Tabla 2).

Tabla 2. Episodios de infección en los dos grupos

CARACTERÍSTICAS	Grupo estriol (N=50) Núm. de pacientes	Grupo placebo (N=43)
Episodios de bacteriuria	12	111*
Sintomáticos	10	103*
Asintomáticos	2	8
Total de observaciones persona/mes.	310	225
Infecciones tracto urinario por paciente/año.	0.5	5.9!

* $P < 0.005$ t $P < 0.001$

Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier mostrando las proporciones acumuladas de mujeres que permanecieron libres de infecciones del tracto urinario en los grupos estriol y placebo ($P < 0.001$ por la prueba de registro-rango).



Las pacientes tratadas con estrógenos utilizaron, de modo significativo, un menor número de antibióticos para el tratamiento de infecciones del tracto urinario durante el estudio. Por tal motivo, entre las mujeres que fueron seguidas durante los ocho meses, la media del número que recibieron estrógenos, que en aquellas que recibieron placebo (6.9 ± 1.1 vs. 32.0 ± 7.8 , $P < 0.001$).

Alteraciones del pH y la flora vaginal:

Al inicio del estudio, ninguna de las mujeres de los dos grupos había resultado positiva a lactobacilos en los cultivos vaginales realizados (Tabla 3). En contraste a lo anterior, después de uno y ocho meses, se detectaron lactobacilos en vagina, de 22 y 21 respectivamente, de las 36 pacientes tratadas con estriol que fueron reconocidas en ambas visitas, pero en ninguna de las receptoras de placebo ($P < 0.001$ para la comparación entre grupos en cada ocasión). Por otra parte, el número de mujeres tratadas con estriol, con cultivos vaginales positivos a Enterobacteria, bajó de 24 (67 por ciento) antes de la terapia, a 11 (31 por ciento) después de un mes de tratamiento, y a 10 (28 por ciento) después de ocho meses de tratamiento de Enterobacteria entre las receptoras de placebo a lo largo del estudio ($P < 0.005$ para la comparación entre grupos al mes y a los ocho meses) (Tabla 3). La media del pH vaginal disminuyó de 5.5 ± 0.7 en su línea base, a $3.8 \pm$ después de un mes, y a 3.6 ± 1.0 después de ocho meses, en las pacientes tratadas con estriol, mientras que varió muy poco, de 5.8 ± 1.2 a 6.2 ± 1.2 y 6.1 ± 2.0 en las receptoras de placebo ($P < 0.001$ para la comparación entre grupos al mes y a los ocho meses) (Tabla 3.)

Tabla 3. Alteraciones en la flora y pH vaginalis de los dos grupos*

VARIABLE	Grupo estriol (N=36)	Grupo placebo (N=24)
Cultivos vaginales positivos -num.(%)		
Antes del tratamiento		
Lactobacilos	0	0
Enterobacterias	24(67)	16(67)
Después 1 m de tratamiento		
Lactobacilos	22(61)	0t
Enterobacterias	11(31)	15(63)tt
Después 8 m de tratamiento		
Lactobacilos	21(58)	0t
Enterobacterias 10 (28)17(71)tt	5.5± 0.7	
pH vaginal vaginal		
Antes del tratamiento	5.5±0.7	5.8± 1.2
Después 1 m de tratamiento	3.8± 0.8	6.2±1.2t
Después 8 m de tratamiento	3.6± 1.0	6.1± 2.0*

* Sólo se incluyeron en este análisis mujeres a las que se realizó cultivo en sus visitas al mes y ocho en sus visitas al mes y ocho meses. Los valores máximos-mínimos son medias $\pm$ SE.

tp<0.001 para la comparación entre grupos.

ttp<0.005 para la comparación entre grupos.

A pesar del reducido número de pacientes registradas, pareció existir una relación entre el estatus vaginal de colonización, y el riesgo de infección. Así por ejemplo, se desarrollan infecciones del tracto urinario en 3 de las 23 mujeres tratadas con estriol, que fueron infectadas por lactobacilos al mes o a los ocho meses, comparadas con 7 de 13, que no fueron infectadas por lactobacilos. De las 28 mujeres que presentaban infección vaginal por Enterobacterias en su visita al mes y a los ocho meses, 7 de 10 en el grupo estriol, y 14 de 18 en el grupo placebo, padecían de infección de vías urinarias.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas localizadas consistieron en irritación vaginal, ardor y comezón, y se observaron en 10 de las mujeres tratadas con estriol, y 4 de las receptoras de placebo (Tabla 1). Dichas reacciones fueron ligeras y autolimitadas, pero fueron la causa de que las pacientes se retiraran del estudio. No se observaron reacciones sistémicas adversas.

Discusión:

Las infecciones del tracto urinario representan un problema de salud importante para la mujer postmenopáusica 1. Aunque la mayoría de las infecciones permanecen asintomáticas en estas pacientes, algunas mujeres sufren de episodios recurrentes de infección sintomáticas. Nuestros objetivos tras el presente estudio fueron, el comprobar si la restitución de estrógenos reducirá la susceptibilidad de tales mujeres a la recurrencia de infecciones y, de ser así, si esta reducción estaba asociada a alteraciones en la colonización de la vagina por bacterias. Utilizando un diseño controlado, al azar, doble-ciego y un placebo, con un período de observación de ocho meses, encontramos que el tratamiento tópico con estrógenos tuvo un efecto dramático sobre la incidencia de infecciones recurrentes del tracto urinario. La considerable reducción de la frecuencia de episodios sintomáticos de infecciones de las vías urinarias en pacientes tratadas con estrógenos, redujo también, en gran medida, el uso de antibióticos por parte de dichas pacientes.

El uso de estrógenos tópicos se asoció a una disminución significativa del pH vaginal, a un aumento en el índice de colonización vaginal por lactobacilos, y a la disminución del índice de colonización vaginal por Enterobacterias.

Estos cambios en los microorganismos establecidos juegan, sin duda, un papel crítico en la alteración de la susceptibilidad de las mujeres postmenopáusicas a las infecciones de las vías urinarias.

En la mujer fértil, normal, las especies de lactobacilos son los microorganismos predominantes de la flora vaginal, y son éstos lo que mantienen el pH ácido vaginal normal a través de su actividad metabólica (la generación de ácido láctico a partir de los carbohidratos) 6-7 Los lactobacilos pueden pro-

teger a la vagina del establecimiento de uropatógenos potenciales mediante diversos mecanismos 7-10. En primer término, el hecho de mantener un pH ácido puede, por sí mismo, tener una importancia directa. Stamey et al. Observaron que la colonización del introitus vaginal por *E. Coli* es rara vez encontrada a pH menores a 4.5, pero es, de modo significativo, mucho más común, entre mujeres que sufren de infecciones recurrentes de las vías urinarias, quienes en gran número presentan un pH vaginal arriba de 4.59. Más aún, algunas cepas de *E. Coli* de los serogrupos comúnmente asociados a infecciones del tracto urinario, sobreviven mejor al pH más bajos, que los serogrupos que no se encuentran asociados a estas infecciones⁹. En segundo término, algunas cepas de lactobacilos producen peróxido de hidrógeno, que es capaz de prevenir la colonización vaginal por uropatógenos 7-8. Por último, hay fragmentos de las paredes celulares de los lactobacilos que han demostrado prevenir la adhesión de *E. Coli* a las células epiteliales, tal vez por impedimento espacial, de *E. coli* a las células epiteliales, tal vez por impedimento espacial, o por bloqueo de posibles sitios de adhesión¹⁰. De aquí que, por uno o más de estos mecanismos, la pérdida de colonias de lactobacilos y la atrofia de la mucosa vaginal asociada, que normalmente ocurre después de la menopausia, puede incrementar la posibilidad de presentación de infecciones recurrentes del tracto urinario.

El uso de un diafragma con espermicida en mujeres premenopáusicas con aumentada susceptibilidad a infecciones de las vías urinarias se asocia a un pH vaginal elevado, a una escasa colonización por lactobacilos, y a un mayor establecimiento de Enterobacterias en el introitus¹¹⁻¹². Estas alteraciones de la flora vaginal se pueden deber al hecho que el nonoxinol 9, a las concentraciones alcanzadas en vagina, es un microbicida para los lactobacilos, pero no para *E. coli* u otros uropatógenos que son sumamente resistentes¹³. De aquí que por lo menos dos factores que tienen influencia sobre la colonización por lactobacilos, y otros componentes de la flora vaginal normal- el uso de un diafragma con espermicida, y la falta de estrógenos- parecen predisponer a al mujer a infecciones recurrentes de las vías urinarias.

Estudiamos el estriol de aplicación tópica, y no el fármaco administrado por vía oral, ya que el primero debe ser más seguro, y no debe producir efectos sistémicos. Dado su perfil farmacocinético, no obstante que el estriol se absorbe tras la administración

vaginal, es insignificante el riesgo de mantener altos niveles séricos prolongados con la dosis tópica utilizada en este estudio.

Mattson, y Cullberg, por ejemplo¹⁴, demostraron que cuando una preparación vaginal de 0.5 mg de estriol fue administrada a mujeres postmenopáusicas sanas, no se lograron detectar estrógenos libres en suero 24 horas después.

Además de esto, la aplicación vaginal de estriol favorece la normalización de la mucosa cervicovaginal, sin afectar al endometrio, lo que sugiere la ausencia de cualquier efecto estrogénico sistémico¹⁵. No observamos evidencias de toxicidad, sistémica en mujeres que utilizaron los estrógenos por la vía tópica, y los efectos secundarios estuvieron limitados a prurito localizado o ardor. Aunque generalmente ligeros, estos síntomas produjeron la suficiente irritación en 10 mujeres como para que éstas abandonaran el estudio.

Nuestros resultados respaldan la hipótesis de que la deficiencia de estrógenos contribuye de manera importante a la patogenia de infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas, y demuestran que la restitución prolongada de estrógenos por medio de una pomada vaginal de aplicación tópica previene, de manera segura y efectiva, las infecciones de vías urinarias en estas pacientes. Esta propuesta preventiva puede considerarse como una alternativa al uso de antibióticos a bajas dosis, por períodos prolongados, tales como el nitrofurantoína, el cotrimexazole, el trimetoprim, la cefalexina, o las más recientes fluoroquinolonas. Dichos tratamientos son efectivos^{16,20}; los estrógenos por vía tópica sin embargo, pueden ser particularmente útiles para pacientes en quienes el uso prolongado de antibióticos provoca efectos secundarios, reacciones alérgicas, interacción de fármacos, o la aparición de microorganismos multifarmacoresistentes. Los resultados de los dos estudios previo y un pequeño ensayo controlado, indican que el estriol administrado por la vía oral puede prevenir infecciones urinarias recurrentes en mujeres postmenopáusicas^{6,21-22}. No obstante, en un estudio caso-control de más de 23.000 mujeres en edad avanzada que asisten a clínicas de medicina general en Inglaterra, Orlander y asociados encontraron que la utilización de estrógenos estaba asociada a un aumento al doble, del riesgo de un primer episodio de infección de las vías urinarias²³. Por lo anterior, los efectos del uso de estrógenos por vía oral sobre el episodio inicial y los recurrentes, en casos de infección del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas, requiere de una evaluación más amplia.

BIBLIOGRAFIA

1. Romano JM, Kaye D. UTI in the elderly: common yet atypical. *Geriatrics* 1981; 36: 113-115.
2. Molander U, Milson Y, Ekelund P, Mellstrom D, Eriksson O. Effect of oral oestriol vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the postmenopause. *Maturitas* 1990; 12: 113-120.
3. Lang WR. Vaginal acidity and pH: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1955; 10: 546-560.
4. Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. *J Urol* 1975; 113: 214-217.
5. Parsons CL, Schmidt JD. Control of recurrent lower urinary tract infection in the postmenopausal woman. *J Urol* 1975; 113: 1224-1226.
6. Brandberg A, Mellstrom D, Samside G. Low dose oral estriol treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta*

- Obstet Gynecol Scand Suppl 1987; 140: 33-38.
7. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251-256.
 8. Klebanoff Sj, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorph AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂ generating lactobacilli. *J Infect Dis* 1991; 164:94-100.
 9. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women: the role of introital enterobacteria. *Calif Med* 1971; 115:19.
 10. Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Coterton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun* 1985; 47: 84-89.
 11. Hooton TM, Hillier S, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. *Escherichiacoli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 1991; 265: 64-69.
 12. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1932-1936.
 13. Hooton TM, Fennell CI, Clark CL AM, Stamm WE. Nonoxynol-9: differential antibacterial activity and enhancement of bacterial adherenceto vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 1991; 164: 1216-1219.
 14. Mattson LA, Cullberg G. Vaginal absorption of two estriol preparations: a comparative study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 393-396.
 15. Trevoux R, van der Velden WH, Popovic D. Ovestin vaginal cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy. *Reproduction* 1982; 6:101-106.
 16. Raz R; Boger S. Long-term prophylaxis with norfloxacin versus nitrofurantoin in women with recurrent urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1241-1242.
 17. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 770-775.
 18. Stamm WE McKevitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 77-84.
 19. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuos, low-dose trimetrorrim-sulfamethoxale prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 1239-1242.
 20. Harding GKM, Ronald AR. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Engl J Med* 1974; 291: 597-601.
 21. Kirkengen AI, Andersen P, Andersen P, Gjersoe E, Johannssen GR, Johnsen of recurrent urinary tract infections in Postmeopausal woman. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 139-142.
 22. Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Preventions of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1988; 50: 24-27.
 23. Orlander JD, Jick SS, Dean AD, Jick H. Urinary tract infections and estrogen use in older women. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 817-820.