

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO**



**CAMBIOS EN EL CONTENIDO DE COLAGENO ENTRE  
DISTINTOS ESTADIOS DE PROLAPSO DE PARED  
VAGINAL ANTERIOR**

**ANDRES JAVIER MARAMBIO GRANIC**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS MEDICAS  
MENCION MORFOLOGIA**

**Director de Tesis: Prof. Dr. Raúl Valdevenito S.**

**Co-Director de Tesis: Prof. Dr. César Sandoval S.**

**2011**

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

**ANDRES JAVIER MARAMBIO GRANIC**

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Magíster en Ciencias Médicas** con **mención en Morfología** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 20 de Junio de 2011.

**Prof. Dr. Raúl Valdevenito Sepúlveda**  
Director de Tesis  
Urólogo U.P.P.F.  
Servicio de Urología  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Prof. Dr. César Sandoval Sepúlveda**  
Co-Director de Tesis  
Uroginecólogo, Jefe U.P.P.F.  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**COMISION INFORMANTE DE TESIS**

**PROF. DR. DAVID LEMUS A.**

**PROF. DR. EDUARDO BUSTOS O.**

**PROF. DR. VALENTIN MANRIQUEZ G.**

**PROF. DR. MICHEL NASER N.**

**PROF. DRA. MARCELA FUENZALIDA B.**  
Presidenta Comité Mención Morfología



A mi esposa, hija y padres

## Agradecimientos

Quiero agradecer al Dr. Raúl Valdevenito por su apoyo e ideas, al Dr. César Sandoval por su apoyo y compromiso y a todos los médicos de la Unidad de Piso Pélvico Femenino del Hospital Clínico de la Universidad de Chile que tratan esta patología (Drs. Valentín Manríquez, Michel Naser, Rodrigo Guzmán y Jorge Lecannelier) que sin el apoyo de ellos este proyecto no hubiese sido posible. También agradecer el apoyo de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por haber confiado en este proyecto y otorgarle el fondo requerido para su realización. Al Sr. Alvaro Reyes por su apoyo con el análisis estadístico y al Prof. Dr. Guillermo Díaz de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de Chile, por su apoyo en todo lo que respecta al trabajo de laboratorio y análisis. Finalmente y con el mayor de mis agradecimientos, a la Sra. Amalia Aguilera, matrona de la unidad y coordinadora de estudios clínicos, por su gran compromiso, dedicación y entusiasmo para la realización de este proyecto, que sin ella no se hubiese concretado.

Indice	Pág.
Agradecimientos	4
Indice	5
Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
Hipótesis de Trabajo	22
Objetivos Generales	22
Objetivos Específicos	22
Materiales y Métodos	23
Resultados	26
Discusión	40
Conclusión	46
Bibliografía	47
Consentimiento Informado	52
Acta de Aprobación Comité de Etica	53
Ficha Clínica	54

## Resumen

El prolapso vaginal es una alteración muy frecuente en la población general femenina. Debido a esto y asociado a que muchas veces este es un proceso asintomático, es que no existe una definición exacta de esta patología ni tampoco se sabe su prevalencia real. Múltiples factores de riesgo inciden en su producción, siendo la edad y los partos vaginales los más avalados, sin embargo hoy es considerado un proceso multifactorial. Desde el punto de vista quirúrgico la teoría más aceptada para su producción es la de los desgarros sitio específicos, que generarían el prolapso según donde ocurran. Su diagnóstico es clínico y su clasificación actualmente más usada (POP-Q) lo clasifica en cuatro estadios según el grado de descenso que exista con respecto al himen. Existen distintos tipos de tratamiento siendo los pesarios, fisioterapia y la cirugía los usualmente empleados.

Múltiples estudios se han realizado a nivel del tejido conectivo que recubre la vagina, con el fin de encontrar alteraciones que podrían explicar o predecir qué pacientes son susceptibles de esta patología. Hasta el momento los resultados han sido contradictorios, describiéndose distintas alteraciones locales en los niveles de los principales tipos de colágeno existentes en la zona, sin llegar a un consenso.

En el siguiente estudio logramos reclutar a 99 pacientes con prolapso de pared vaginal anterior, distribuidas en los distintos estadios existentes según su distribución natural. A cada una se le realizó una biopsia quirúrgica a nivel del punto Ba resecaando tejido conectivo local, el cual fue posteriormente estudiado midiendo los niveles de colágenos tipo I y III. Nuestros resultados evidencian una tendencia a la disminución de los niveles de colágeno tipo III a medida que se progresa en el estadio, asociado a una tendencia al alza en los niveles de colágeno tipo I, sin llegar a resultados estadísticamente significativos para ambos tipos de colágeno.

Nuestros resultados son concordantes con una disminución del principal tipo de colágeno existente en la zona y encargado de la tensión de los tejidos más laxos, lo que sería proporcional al grado de descenso que presentan los tejidos o severidad de esta enfermedad. Esto podría estar en el contexto de una injuria secundaria a los distintos tipos de trauma local que favorecen el prolapso, asociado a un proceso de reparación que podría explicar el alza concomitante del colágeno tipo I. Faltan estudios longitudinales que hablen de causalidad para saber si estos cambios son secundarios o bien están presentes desde un comienzo cuando aún no existía la enfermedad.

## Abstract

Vaginal prolapse is a very common disorder in the general female population. Because it is so common and often asymptotically, there is no exact definition of this condition. Additionally its exact prevalence is not known. There are multiple risk factors that cause vaginal prolapse, for example age and vaginal deliveries are the most common, nevertheless it is considered a multifactorial process. From the surgical point of view the most accepted theory for its production is site-specific tears that would generate the prolapse as they occur. Its diagnosis is clinical and is currently classified into four stages according to the degree of descent that exists with respect to the hymen. There are many different types of treatment, and the most used are pessaries, physiotherapy and surgery.

Multiple studies have been conducted in connective tissue that lines the vagina in order to find abnormalities that could explain or predict which patients are susceptible to this disease. So far the results have been contradictory, describing various local alterations in the levels of the main types of collagen in the zone. A consensus has not been reached.

In the following study we recruited 99 patients with anterior vaginal wall prolapse, distributed in the different stages according to its natural distribution. Each patient underwent a surgical biopsy at the Ba point, in which local connective tissue was resected. It was subsequently studied by measuring the levels of collagen type I and III. Our results show a trend towards decreased levels of collagen type III as they progress through the stage. This is associated with an upward trend in the levels of collagen type I, however statistically significant results for both types of collagen were not obtained.

Our results are consistent with a reduction of the principal type of collagen found in the area and charged of tension in lax tissues, which would be proportional to the degree of decline shown by the tissues or severity of illness. This could be in the context of an injury secondary to local trauma that cause prolapse, associated with a repair process that could explain the concomitant increase of collagen type I. Longitudinal studies are needed in order to further investigate whether these changes are secondary or are present from the beginning when there was no disease



## Introducción

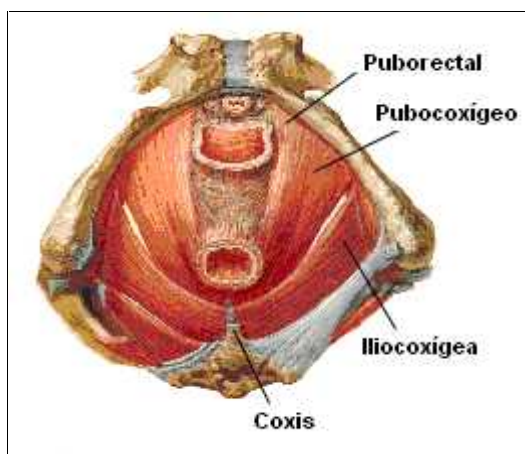
El prolapso de órganos pélvicos se encuentra agrupado dentro de las disfunciones del piso pélvico junto a la incontinencia urinaria y fecal<sup>1</sup>. Podemos hablar del prolapso en forma anatómica como el descenso de alguno de los órganos pélvicos (vejiga, útero, cúpula vaginal, recto) dentro o más allá de la vagina, periné o canal anal<sup>2</sup>. Estas son patologías comunes en la población general femenina. Al analizar el prolapso genital podemos distinguir el prolapso de pared anterior y/o posterior de vagina y el prolapso uterino, o de cúpula vaginal en las pacientes hysterectomizadas. Actualmente no existe una definición exacta de esta patología debido a la falta de criterios que distingan entre el soporte normal y patológico del tracto genital en la población<sup>3</sup>, esto dado principalmente por la gran frecuencia con que se encuentra en pacientes asintomáticas<sup>4</sup> y a la falta de una buena descripción de la distribución del soporte normal del tracto genital en la población general femenina. La mayoría de las veces estos defectos no ocurren en forma aislada sino que se combinan<sup>5</sup>. Es así como a una gran parte de las pacientes que se someten a cirugía se les realiza más de un procedimiento<sup>6,7</sup>.

La prevalencia exacta del prolapso genital se desconoce lo que se debe en gran parte a la falta de una definición exacta de esta patología, ya que los distintos estudios de prevalencia publicados varían en la definición usada, lo que dificulta su comparación y el obtener una cifra en común. Por otro lado los distintos estudios que se han realizado intentando responder esta pregunta han terminado analizando subpoblaciones específicas o con problemas metodológicos. Dentro de los primeros trabajos destaca el estudio de Mant et al.<sup>8</sup> que luego de analizar más de 17.000 admisiones hospitalarias estimó la incidencia de la patología en 2,04 por 1.000/personas año y de 1,62 por 1.000/personas año la incidencia del tratamiento quirúrgico correspondiente. Ese mismo año Olsen et al.<sup>5</sup> estima que el riesgo de ir a cirugía de incontinencia urinaria o prolapso en Estados Unidos durante la vida (hasta los 80 años) es de 11,1% en un estudio de cohorte retrospectivo que incluía 150.000 mujeres, en donde dos tercios de las indicaciones fueron por prolapso. Samuelsson et al.<sup>4</sup> dos años después estima la prevalencia de cualquier grado de prolapso, en mujeres entre 20 y 59 años, en 30,8% luego de analizar 487 pacientes en Suecia, concluyendo que muchas mujeres tienen algo de relajación en las paredes de la vagina con solo un 5-6% presentando prolapso más allá del introito. Una cifra similar se ve en el estudio de Hendrix et al.<sup>9</sup> que tomando como base la población del estudio WHI (mujeres entre 50 y 79 años) obtuvo un 41,1% y un 38% de pacientes con prolapso en los grupos con y sin útero respectivamente.

Sin duda que al ver estas cifras, a pesar de los reparos ya enunciados, nos podemos dar cuenta de la gran cantidad de pacientes que padecen esta patología y que en muchas mujeres este es un proceso asintomático. Por otro lado un estudio más reciente estimó en 8,3% la prevalencia del prolapso sintomático<sup>10</sup>.

Usando como base la clasificación actualmente más aceptada (POP-Q) que estipula 4 estadios de prolapso, de acuerdo al descenso de este con respecto al himen, se ha intentado describir la distribución del soporte del tracto genital en la población. Swift et al.<sup>11</sup> publicó que esta seguiría una distribución en forma de campana con la mayoría de las pacientes en estadios I o II, lo que posteriormente sería reafirmado en otro estudio llevado a cabo en una subpoblación del WHI<sup>12</sup> y cinco años más tarde en el estudio POSST<sup>13</sup> que condujo el mismo autor. Aquí Swift nuevamente hace hincapié en la necesidad de definir bien esta patología, para lo cual debe tomarse en cuenta la sintomatología y su relación con el nivel de soporte existente, ya que en general esta es una patología que presenta poca morbilidad y casi sin mortalidad, afectando más que todo la calidad de vida. También se ha medido el costo que el prolapso ocasiona en los Estados Unidos. Se ha visto que es responsable de más de 200.000 cirugías al año (22,7 x 100.000 mujeres)<sup>6</sup> y con un costo anual de más de 1 billón de dólares<sup>7</sup>, sin incluir por cierto los costos de la evaluación, test diagnósticos, tratamientos preoperatorios y complicaciones.

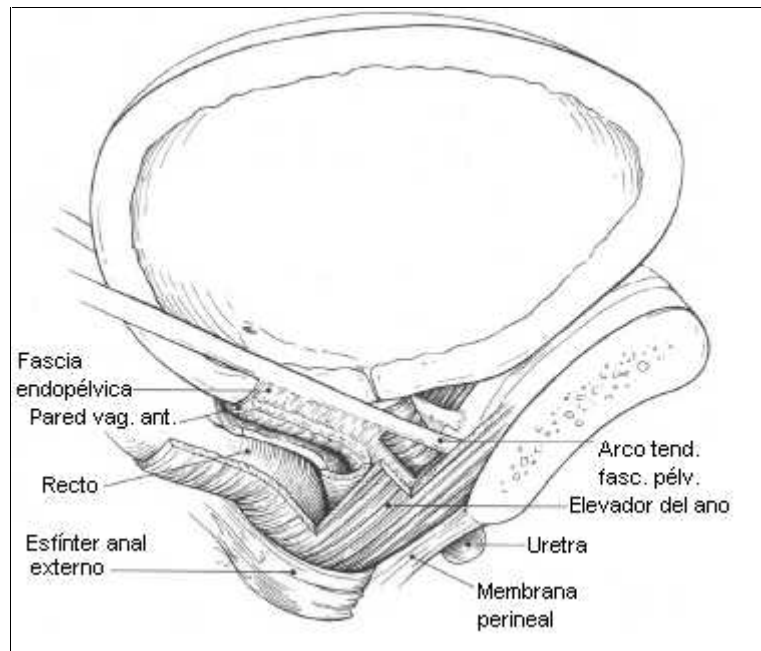
Para poder entender bien la etiopatogenia propuesta para la generación del prolapso genital, es necesario tener bien en claro las distintas relaciones anatómicas de los órganos pélvicos y sus sistemas de soporte. El piso pélvico es una estructura muy compleja que se encuentra adherido a los huesos y músculos de la pelvis sosteniendo los distintos órganos pélvicos y esta constituido principalmente por peritoneo, vísceras (a través de sus propias estructuras de soporte como los ligamentos úterosacros y cardinales), fascia endopélvica, el músculo elevador del ano (con la fascias que lo cubren formando el diafragma pélvico), la membrana perineal y los músculos genitales superficiales. El músculo elevador del ano cumple un papel fundamental en el soporte pélvico, el que a través de sus porciones iliocoxígea y coxígea forma una capa relativamente horizontal de un lado de la pelvis al otro. Su porción pubocoxígea envuelve desde el pubis a los órganos pélvicos formando el hiato pélvico (Figura 1). El tono constante del músculo elevador del ano mantiene a los distintos órganos pélvicos en suspensión.



**Figura 1. Músculo Elevador del Ano (visión inferior)**

Por su parte la vagina constituye una estructura fibromuscular tubular compuesta por cuatro capas, las cuales en orden de adentro hacia afuera son: un epitelio escamoso estratificado, no keratinizado y no secretor, una lámina propia o subepitelio compuesta por colágeno y elastina, una capa muscular compuesta de músculo liso y pequeños acúmulos de colágeno y elastina (subdividida en una capa circular interna y una longitudinal externa) y finalmente una adventicia la cual se encuentra en una matriz extracelular compuesta por colágeno, fibras elásticas, músculo liso, glicoproteínas y microfibras que se encuentran ancladas en la matriz extracelular a través de polisacáridos. La vagina se une a la fascia parietal del elevador del ano a través de este tejido conectivo llamado la fascia endopélvica y se ubica horizontalmente sobre los músculos del piso pélvico no provocando tensión sobre los ligamentos que la soportan. La pérdida de la tensión o el daño de estos músculos provoca que se abra el hiato pélvico y de esta forma los órganos pélvicos queden suspendidos por las estructuras ligamentosas. La tensión crónica sobre estas estructuras puede resultar en prolapso. La fascia endopélvica rodea al cérvix y la vagina fijándolos a ambos costados en las paredes pélvicas (llamada parametrio a nivel del útero y paracolpium a nivel de la vagina). En la cara anterior de la vagina y a ambos lados de la pelvis, se encuentra una condensación de tejido conectivo llamado el arco tendíneo de la fascia pélvica (Figura 2), el cual es una verdadera estructura tendínea que se distribuye a cada lado entre la cara posterior del pubis, a nivel del ligamento pubovesical, hasta la espina isquiática. Su tercio posterior se fusiona con el tercio posterior del arco tendíneo del músculo elevador del ano<sup>14</sup>. Se relaciona lateralmente con el músculo obturado interno y

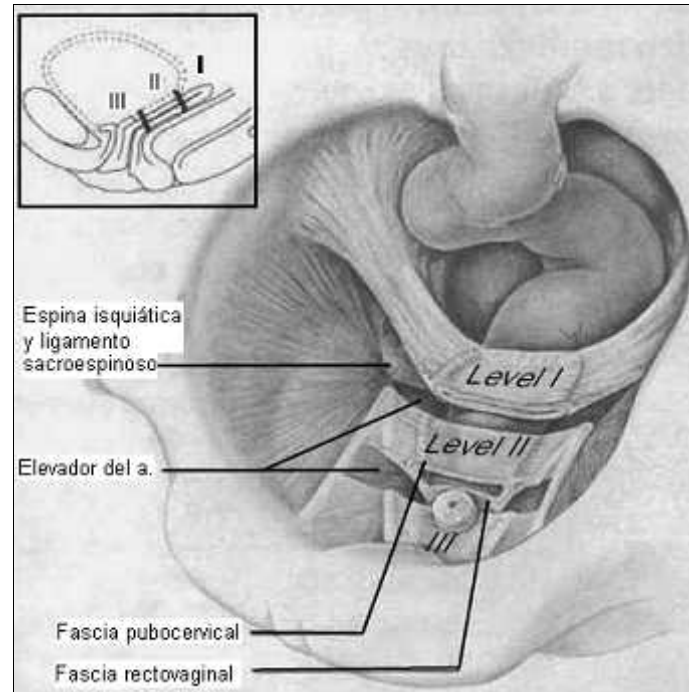
medialmente con el peritoneo pélvico. Es una estructura que tiene alrededor de 10 cm. de largo y su importancia radica en que cuando hay daño de las uniones a este arco tendíneo se producen los defectos paravaginales de la pared anterior. A nivel de la cara posterior la vagina se fusiona directamente con el cuerpo perineal en el tercio distal (2-4 cm. distales), se une al músculo elevador del ano a través de la fascia pélvica en el tercio medio y al paracolpium en su tercio superior<sup>15</sup>.



**Figura 2. Visión lateral de algunas estructuras del piso pélvico<sup>16</sup>**

El sistema de suspensión se ha dividido en 3 niveles<sup>17</sup>. El nivel I corresponde a los ligamentos úterosacros y cardinales que sostienen el útero y la porción superior de la vagina. El nivel II corresponde a la suspensión de la parte media de la vagina unida al arco tendíneo de la fascia pélvica y al músculo elevador del ano y cubierto por la fascia pubocervical (que da soporte a la vejiga) y rectovaginal, por anterior y posterior respectivamente. No se debe confundir estas estructuras (que forman parte de la pared vaginal muscular) con la fascia endopélvica, la cual rodea a la vagina uniéndola a las paredes de la pelvis. El nivel III corresponde al soporte de la parte más caudal de la vagina, en donde esta se adhiere directamente con la uretra por anterior, el cuerpo perineal por posterior y lateralmente con el músculo elevador del ano, todo lo cual se encuentra en continuidad con el nivel II hacia proximal (Figura 3). De esta forma el daño en el nivel I

puede provocar prolapso uterino o de cúpula vaginal, mientras que el daño en el nivel II y III resulta en prolapso anterior y/o posterior.



**Figura 3. Niveles de suspensión de DeLancey<sup>17</sup>**

También se ha convenido que la vagina divide a la pelvis en 3 compartimentos siendo el anterior el compuesto por uretra y vejiga, el posterior por recto y ano y el medio por la vagina y útero (o cúpula vaginal en pacientes hysterectomizadas). En cuanto a las relaciones anatómicas con el compartimento anterior, la pared anterior de la vagina se encuentra en su tercio distal en contacto con la uretra, en su tercio medio cercana a la uretra, unión uretrovesical, trigono y porción inferior de la base vesical y en su tercio proximal en relación con el cérvix y porción del fórnix posterior<sup>15</sup>. Anteriormente se hablaba de cistocele cuando había prolapso de vejiga, cistouretrocele cuando se asociaba además la uretra (ambos en pared anterior), rectocele cuando había prolapso de recto por pared posterior y enterocele cuando había prolapso de intestino y peritoneo por alguna de las paredes vaginales. Actualmente se prefiere nombrar solamente el defecto anatómico (uterino o apical, anterior o posterior) obviando el órgano prolapsado ya que esto último es inapropiado e impreciso al no hablar del defecto propiamente tal<sup>18</sup> y además que refleja la naturaleza de los compartimentos ya enunciados.

Para la producción de esta patología se han postulado muchos factores de riesgo que incidirían sobre el prolapso pero sin duda el más avalado es el parto vaginal. El riesgo aumentó entre 4 a 11 veces con el parto vaginal, lo que aumenta con la paridad, en el estudio de Mant et al.<sup>8</sup>, mientras que en el estudio POSST<sup>13</sup> el riesgo aumentó 1,2 veces con cada parto vaginal, sin nombrar varios otros trabajos. Otros factores son la edad, embarazo, presión intraabdominal aumentada crónicamente (obesidad, constipación crónica, tos crónica, levantar cargas pesadas en forma repetitiva), menopausia e hipoestrogenismo, trauma, factores genéticos, raza, enfermedades musculoesqueléticas, neuromusculares (espinas bífidas) y del tejido conectivo (Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan)<sup>19</sup>, enfermedades crónicas, fumar (EPOC), pelvis de diámetro largo y cirugías previas con disrupción del soporte natural (cirugía de prolapso, histerectomía, etc.). Se ha planteado que la etiología sería multifactorial ya que las pacientes suelen tener múltiples factores de riesgo y variará entre las pacientes qué problema es el que prima en la producción de su prolapso<sup>20</sup>. Otros factores que se postulan con menor evidencia son la macrosomía, segunda etapa del parto prolongada, episiotomía, laceración del esfínter anal, analgesia epidural, fórceps y uso de oxitocina.

La mayoría de estos factores de riesgo enunciados como el parto vaginal, embarazo y presión intraabdominal aumentada causarían un daño mecánico directo sobre el piso pélvico (nervios, músculos<sup>21</sup>) mientras que la edad (otro factor ampliamente reconocido) correspondería a un proceso multifactorial en el cual intervienen el envejecimiento fisiológico, procesos degenerativos, hipoestrogenismo, enfermedades intercurrentes, etc. Por lo tanto el manejo adecuado de las pacientes con prolapso debe incorporar también el evitar los diferentes factores de riesgo modificables asociados.

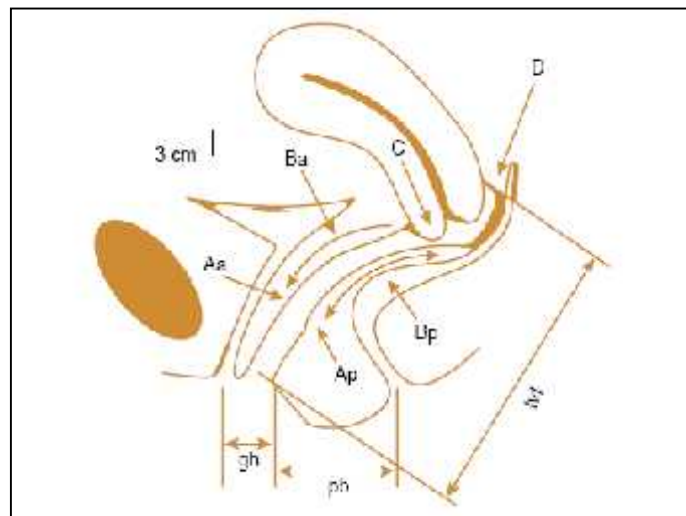
Hoy en día la teoría de los defectos sitio específicos<sup>22</sup> es la planteada por la mayoría de los cirujanos de piso pélvico para explicar la fisiopatología del prolapso y se basa en la aparición de desgarros en las paredes fibromusculares de la vagina o en la fascia endopélvica que la une a la pelvis, lo que permite el prolapso de los órganos pélvicos. Por lo tanto la identificación de estos sitios y su corrección quirúrgica restablecería la anatomía pélvica normal y su función. Sin embargo, esta teoría aún no es totalmente aceptada debido, entre otras cosas, a que en algunas pacientes la disfunción neuromuscular es lo que prima y la corrección quirúrgica no las ayudaría, otras pacientes necesitan correcciones no anatómicas (uso de mallas sintéticas por ejemplo), la utilidad que tienen en algunas pacientes los ejercicios de rehabilitación y además que tampoco se han identificado histológicamente estos desgarros fasciales<sup>23</sup>.

El prolapso de pared vaginal anterior es el más frecuente<sup>5</sup> y se han descrito 4 tipos de defectos primarios<sup>22</sup> que pueden contribuir a su producción: defectos paravaginales o laterales al ocurrir un desprendimiento de la vagina desde el arco tendíneo de la fascia pélvica (cistocele por desplazamiento), defectos centrales cuando hay lesiones de la línea media (aquí hay un desprendimiento de la mucosa desde la muscular por lo que la mucosa pierde su rugosidad habitual o cistocele por distensión), defectos transversos cuando hay desprendimiento de la pared vaginal desde el anillo pericervical de tejido conectivo (o de los ligamentos úterosacros en pacientes hysterectomizadas) y prolapso secundario a un defecto apical que hace descender la pared anterior. También se ha descrito que en los defectos paravaginales es frecuente la desinserción del arco tendíneo de la fascia pélvica desde las espinas isquiáticas<sup>24</sup>. Las pacientes al consultar pueden referir sensación de presión/pesadez pélvica o protrusión de tejidos desde la vagina, discomfort inguinal, lumbago, dispareunia, constipación o síntomas urinarios. En caso de exposición del epitelio cervical por encontrarse fuera del introito puede haber dolor, sangrado o descarga. En general los síntomas se alivian al acostarse, son menos pesquisables en la mañana y empeoran a medida que el día progresa. También se ha visto que ciertos tipos de prolapso se asocian más a ciertos síntomas. Por ejemplo, prolapsos de pared anterior se pueden asociar a hiper movilidad del cuello vesical e incontinencia urinaria. Un gran prolapso de pared vaginal anterior también puede dar retención urinaria secundaria a obstrucción uretral. Prolapsos de pared posterior pueden causar disfunción defecatoria. Existen varios cuestionarios específicos y de calidad de vida que han sido validados para el uso en mujeres con prolapso antes y después de la cirugía.

La evaluación de la paciente debe ser en posición de litotomía dorsal, se examina toda la pared vaginal y se pide realizar maniobra de valsalva para ver la máxima extensión del prolapso o en caso de que este no sea evidente. Muy útil es el uso de un espéculo de una hoja para ver bien las paredes vaginales buscando algún defecto específico. Se debe ver el surco ántero lateral en los dos tercios distales de la pared anterior indicando adherencia normal hacia el arco tendíneo de la fascia pélvica. Este examen también debe ser realizado con la paciente de pie. Se debe evaluar la presencia de hiper movilidad del cuello vesical y la presencia de incontinencia urinaria oculta al reducir el prolapso. Así los defectos sitio específicos pueden ser identificados en el examen físico preoperatorio o ser vistos durante la cirugía.

La clasificación actual de esta patología es mediante el Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) creado en 1996<sup>2</sup> y aprobado por la International

Continence Society, The American Urogynecologic Society y The Society of Gynecologic Surgeons. Esta basado en demostrar la máxima extensión del prolapso en el examen físico. Para todas las mediciones el punto de referencia es el himen, desde donde se miden 6 puntos, los que se encuentren sobre el himen o proximales se designan positivos y los puntos bajo el himen o distales negativos (Figura 4 y Tabla 1). Los números son luego trasladados a un sistema de estadio de 0 a 4, siendo 0 un excelente soporte y 4 una procidencia completa del útero o eversión de la cúpula vaginal (Tabla 2). Complementariamente se miden tres distancias que completan la evaluación y de esta forma tenemos nueve mediciones las cuales se traspasan a una grilla de 3x3 lo que nos permite obtener un perfil de la vagina y así poder documentar pequeñas diferencias en pacientes y entre estadios. La medición es de pie y con valsalva para demostrar el máximo prolapso. Todos los puntos se miden en centímetros.



**Figura 4. Puntos del POP-Q<sup>1</sup>**



**Tabla 1. Puntos de medición en el POP-Q**

Punto	Descripción
A anterior (Aa)	Pared anterior, línea media, 3 cm. proximal al himen.
B anterior (Ba)	Porción más distal de la pared anterior desde el punto Aa hasta el fórnix anterior o cúpula vaginal. Si no hay prolapso se ubica en -3.
A posterior (Ap)	Pared posterior, línea media, 3 cm. proximal al himen.
B posterior (Bp)	Porción más distal de la pared posterior desde el punto Ap hasta el fórnix posterior o cúpula vaginal.
C	Es el punto que corresponde a la porción más distal del cérvix o de la cúpula vaginal después de una histerectomía.
D	Es la porción más profunda del fórnix posterior (queda en blanco en histerectomizadas).
Gh (hiato genital)	Distancia entre el meato uretral a la porción posterior del himen.
Pb (cuerpo perineal)	Distancia entre la porción posterior del himen y el ano.
Tvl (longitud vaginal total)	Distancia entre el himen y el ápex vaginal (se mide con C o D reducidos a su posición normal).

**Tabla 2. Estadíos del POP-Q**

Estadío	Descripción
0	No hay descenso. Aa y Ap están a -3.
1	El prolapso no desciende más allá de 1 cm. sobre el himen.
2	El prolapso desciende entre 1cm. sobre el himen o 1 cm. bajo este.
3	El prolapso desciende más allá de 1 cm. bajo el himen.
4	La vagina esta completamente evertida.

El diagnóstico de prolapso genital es fundamentalmente clínico y en general no se necesitan exámenes para certificarlo. Ultimamente se ha empezado a usar la resonancia nuclear magnética la cual es muy útil en enteroceles, sigmoidoceles, rectoceles y peritoneoceles<sup>25</sup>. Gracias al uso de doble contraste (vaginal y rectal) se puede definir muy bien la anatomía vaginal, el grado de descenso vesical a través del hiato pélvico, la presencia de hipermobilidad uretral asociada y las diversas porciones del músculo elevador del ano. Se necesitan más estudios para establecer su rol en el manejo de las pacientes con prolapso.

El tratamiento del prolapso genital incluye el uso de pesarios, la fisioterapia y la cirugía. En las pacientes asintomáticas se realizará un tratamiento orientado a evitar los diferentes factores de riesgo, a no ser que haya incontinencia urinaria concomitante (y la paciente sea sometida a cirugía por esta causa) o hidronefrosis secundaria al prolapso. Las pacientes sintomáticas deben ser sometidas a un tratamiento específico, en general quirúrgico. Los pesarios se ocupan principalmente cuando la paciente prefiere un tratamiento conservador o cuando tiene contraindicada la cirugía. Estos corresponden a dispositivos, de silicona principalmente, que se colocan en la vagina para mantener reducido el prolapso (Figura 5). También se pueden usar como primera elección para el tratamiento del prolapso, para diagnóstico de síntomas asociados a la patología antes de la cirugía y así planearla mejor, como tratamiento temporal antes de la cirugía o como tratamiento de la incontinencia urinaria y algunas condiciones obstétricas (incompetencia

cervical por ejemplo). Hay dos tipos de pesarios: los de soporte (support pessaries) y los que rellenan espacio (space-filling pessaries). Los primeros se apoyan en el fórnix posterior y en la región posterior del pubis logrando la reducción. Los segundos crean succión entre el dispositivo y las paredes vaginales u ocupan un espacio mayor que el hiato genital (distancia entre el meato uretral externo y la región media de la porción posterior del himen). En general la elección del pesario a ocupar dependerá del defecto específico presente. Aunque no hay recomendaciones estrictas ya que existen varios tipos de pesarios y muchos se pueden ocupar para distintos tipos de prolapso, la elección dependerá en gran medida de la preferencia del médico tratante aunque se recomienda en prolapsos de pared anterior y defectos apicales grado II el uso de pesarios tipo anillo (support), mientras que en defectos tipo III o IV pesarios tipo Gellhorn o Donut (space-filling). En general, en prolapsos de pared posterior no se ocupan pesarios debido a los puntos de apoyo que tienen (pubis y paredes anterior o apical), sin embargo los que ocupan espacio pueden servir. En la elección también se debe considerar el estado de la musculatura del piso pélvico y la capacidad de la paciente de autocuidar en su casa el dispositivo (extracción, lavado y re inserción). Una vez dispuesto el tipo adecuado se debe asegurar que el pesario no sea expelido al realizar valsalva y que la paciente se sienta cómoda durante su deambulaci3n, micci3n, al tomar asiento y defecar. Entre las complicaciones m3s frecuentes se encuentra la expuls3n del dispositivo, la incontinencia urinaria y el dolor rectal. Con menor frecuencia se observa impactaci3n del dispositivo, erosiones, encarceraci3n del c3rvix, prolapso de intestino delgado y encarceraci3n, f3stula vesicovaginal y urosepsis<sup>26</sup>.



**Figura 5. Pesarios tipo anillo con soporte, Gellhorn y Donut respectivamente**

La fisioterapia (ejercicios de Kegel) es considerada la opci3n m3s costoefectiva. Tambi3n se usa como tratamiento para la incontinencia urinaria de esfuerzo, dolor p3lvico y disfunci3n defecatoria. Es importante se1alalar que no todas las mujeres son buenas candidatas para esta terapia ya que necesitan una musculatura p3lvica en buen estado para realizar las contracciones que esta terapia requiere, deben ser pacientes motivadas y

adherentes. Además faltan estudios que avalen los protocolos adecuados a seguir en esta patología<sup>26</sup>.

La cirugía dependerá del tipo de defecto presente. En los defectos paravaginales se usará una reparación paravaginal que consiste en acceder al espacio retropúbico por vía abdominal, vaginal o laparoscópica y ubicar el defecto para luego suturar la pared vaginal al arco tendíneo de la fascia pélvica en ese lugar. En los defectos centrales se realizará una colpografía anterior en la cual se realiza una incisión longitudinal en la pared anterior, se disecan los bordes del defecto y se sutura la capa muscular y adventicia hacia la línea media. En los defectos transversos se buscará un restablecimiento de la continuidad de la muscular en forma transvaginal mediante una incisión a nivel de la zona de mayor contacto de la vejiga con el cérvix, ubicar la muscular retraída y suturarla al tejido conectivo pericervical. Los defectos secundarios a descenso apical se tratarán con resuspensión del ápex (diversos tipos de colpopexia). Distintas clases de injertos y mallas sintéticas se han usado y están en uso actualmente para estas cirugías aunque no hay consenso aún en la adecuada indicación de estas y faltan más estudios al respecto para lograr mejores resultados a largo plazo en la reparación de estos defectos. En casos de incontinencia urinaria oculta esta debe ser pesquisada en el examen físico preoperatorio y tratada en forma conjunta durante la cirugía. Las complicaciones quirúrgicas son variadas y dependerán del tipo de cirugía, las cuales van desde hemorragias con la formación de hematomas, lesiones de uretra o vejiga, plicatura de la unión uretrovesical y obstrucción, lesiones ureterales, ITU, granulomas en los puntos de sutura, rigidez, dispareunia y disfunción sexual, etc<sup>27</sup>. Un tratamiento quirúrgico adecuado que repare todos los defectos existentes disminuye el riesgo de una nueva cirugía.

Para abordar la teoría de los defectos sitio específicos es necesario conocer bien los distintos elementos que componen el tejido conectivo, lugar último en donde se producirían las lesiones, ya sea a nivel de la fascia endopélvica o en la pared fibromuscular de la vagina. El colágeno es el principal elemento dentro del tejido conectivo en donde ocurren los desgarros y su función es primordial ya que es la molécula encargada de aportar la fuerza tensil que finalmente da soporte a estas estructuras. Sintetizado y secretado por los fibroblastos, esta formado por 3 cadenas polipeptídicas entrelazadas entre sí, en disposición de triple hélix y se han descrito hasta XXVIII tipos distintos de fibras de colágeno<sup>28</sup>, siendo principalmente los tipo I y III los responsables de las fuerzas tensiles<sup>29</sup>. Los colágenos tipo I, II, III, V y XI forman fibrillas (colágenos fibrilares), mientras que el tipo IV (y VIII en menor medida) forma láminas ubicándose en las membranas basales. El

resto de los subtipos, presentes en menor cantidad cumplen la función, a grandes rasgos, de unir fibrillas a otros elementos de la matriz (colágenos no fibrilares). Algunos como el tipo VI no tienen una función conocida aún. El tipo I se asocia a estructuras ligamentosas y el tipo III a tejido más laxo, siendo este subtipo el que predomina en la vagina y tejidos de soporte<sup>30</sup>. Razones entre distintos tipos de colágenos son utilizados como medidores de la fuerza tensil en los tejidos. Hoy se ha propuesto, en base a la descripción de su estructura y disposición, como colágeno tipo T a las fibrillas largas, bien empaquetadas, heterogéneas y sometidas a alta tensión para referirse al colágeno que predomina en los tendones, ligamentos, huesos, aponeurosis y escleras, y colágeno tipo C cuando esta formado por fibrillas pequeñas, dispuestas en forma helicoidal, homogéneas y sometidas a stress en múltiples direcciones, las que se encuentran en una mayor cantidad en tejidos más complacientes como vasos sanguíneos, piel, vainas nerviosas, tejido fetal, córneas, ligamentos elásticos y tejido conectivo del parénquima de órganos<sup>31</sup>.

Dentro del metabolismo del colágeno son importantes las metaloproteinasas (MMP) las cuales son endopeptidasas, producidas por distintas clases de células, que tienen la función de degradar el colágeno además de contribuir al crecimiento, desarrollo y curación de heridas, así como también en patologías como las artritis y el cáncer. Además de degradar la matriz extracelular y componentes de membranas basales, clivan componentes insolubles de la matriz liberando fragmentos bioactivos y factores de crecimiento, cambiando la arquitectura de la matriz, lo que influye en la respuesta celular<sup>32</sup>. Los colágenos intersticiales (I, II y III) son clivados por colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) formando dos fragmentos, uno de tres cuartos y uno de un cuarto, los cuales son susceptibles de procesar por las gelatinasas rápidas (MMP-2 y MMP-9). Dentro del control de la actividad de las MMP destacan los TIMP o inhibidores tisulares de las MMP. Hay varios descritos y tienen especificidad por distintas MMP (TIMP-1 actúa sobre MMP-1 y MMP-9, TIMP-2 sobre MMP-2 y TIMP-3 sobre MMP-1 y MMP-9). Por último hay que considerar además una serie de otras moléculas importantes para el funcionamiento adecuado de la matriz como las fibras elásticas, proteoglicanos y diversas glicoproteínas tales como laminina, fibronectina, vitronectina, etc. No queda duda que a pesar del gran avance en la investigación sobre la estructura y función de la matriz extracelular, aún quedan muchas dudas por resolver sobre su composición y efecto que esta tendría sobre el desarrollo de diversas patologías.

No se sabe bien por qué algunas mujeres tienen prolapso a pesar de saberse bien los factores de riesgo. En un intento por descubrir la susceptibilidad de ciertas pacientes a

padecer esta patología han surgido varias líneas de investigación enfocándose en los hallazgos que estas pacientes presentan a nivel del tejido conectivo al compararlas con mujeres sin la enfermedad. Los estudios se han enfocado en alteraciones del contenido de colágeno y su estructura, con mediciones de diversos subtipos, principalmente colágeno tipo I y III<sup>29,33-42</sup>. Además se han descrito variaciones en una serie de otras moléculas que participan en el metabolismo del colágeno (distintos tipos de metaloproteinasas<sup>33,37,42-44</sup> y sus inhibidores<sup>42,44</sup>, catepsina<sup>33</sup>, etc.), elastina<sup>29,33,39,40</sup> y glicoproteínas de la matriz extracelular<sup>29,38</sup> en pacientes con y sin la patología. Lamentablemente los resultados han sido contradictorios, sin hasta ahora poder descifrarse los objetivos planteados, lo que podría deberse a la falta de uniformidad de los trabajos publicados en cuanto a la selección de pacientes, selección de la patología, tamaño muestral, selección del lugar de biopsia, selección de métodos de laboratorio, etc. Sin embargo podemos apreciar que la mayoría apunta a una disminución del contenido de colágeno en las estructuras de soporte de estas pacientes, controlando por otras variables que también se ve influyen en esto, tales como la edad y estado hormonal.

En el siguiente trabajo queremos realizar un estudio histológico, midiendo la cantidad de colágeno tipo I y III en el tejido conectivo que rodea la vagina en pacientes sin la patología y con distintos estadios de prolapso de pared vaginal anterior. A pesar de que la gran mayoría de los trabajos han sido realizados en prolapso uterino con análisis del nivel I de suspensión, este estudio se ha planificado para ser realizado en pacientes con prolapso de pared anterior y análisis del nivel II, ya que es el sitio más frecuente<sup>5</sup> y por ende de mayor tratamiento. De esta forma pretendemos objetivar la disminución que existiría de este tipo de colágenos en las pacientes con prolapso, siendo de nuestro particular interés poder comparar nuestros hallazgos entre pacientes que presenten distintos estadios de prolapso de pared vaginal anterior y poder lograr una correlación entre el sistema de clasificación actualmente usado (POP-Q) y la histología, de forma de poder analizar con criterios morfológicos la idoneidad de este. De esta forma podremos analizar y comparar pacientes controles que presenten un soporte adecuado (estadio 0) hasta pacientes que se encuentren sintomáticas en los estadios más avanzados de la enfermedad. Actualmente no existen reportes que den respuesta a estos planteamientos y solo se puede ver comentado como un outcome secundario en un solo trabajo<sup>37</sup>.

## Hipótesis de Trabajo

Las pacientes con prolapso de pared vaginal anterior presentan una disminución en el contenido de colágeno tipo I y tipo III en el tejido conectivo que recubre la vagina, lo que sería proporcional al estadio de prolapso diagnosticado clínicamente según el POP-Q.

## Objetivos Generales y Específicos

Los objetivos generales son:

- 1) Describir y medir la cantidad de colágeno tipo I y colágeno tipo III encontrado en el tejido conectivo que recubre la vagina en pacientes que presentan prolapso de pared vaginal anterior y compararlo con pacientes sin prolapso y entre distintos estadios clínicos.
- 2) Realizar una correlación clínica – morfológica entre el sistema de clasificación clínico actual en pacientes con prolapso de pared vaginal anterior y los hallazgos histológicos según cada estadio.

Los objetivos específicos son:

- 1) Medir y analizar la relación colágeno tipo I/colágeno tipo III en el tejido conectivo que recubre la vagina en pacientes que presentan prolapso de pared vaginal anterior y compararlo con pacientes sin prolapso y entre distintos estadios clínicos.
- 2) Analizar y correlacionar la información demográfica obtenida previo a la cirugía con los hallazgos en los niveles de colágeno tipo I y colágeno tipo III encontrados.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y analítico en el que se estudió la cantidad de colágeno tipo I y colágeno tipo III en el tejido conectivo que recubre la vagina en pacientes con distintos estadios de prolapso de pared vaginal anterior. Para esto las pacientes fueron reclutadas en la Unidad de Piso Pélvico Femenino (UPPF) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Esta unidad concentra pacientes de consulta espontánea, así como derivaciones de los miembros del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico y externos, por lo que habitualmente son tratadas pacientes con esta patología. Las pacientes fueron evaluadas y operadas por los miembros de la unidad. Se incorporaron al estudio pacientes con defectos de la pared vaginal anterior con distintos estadios de prolapso que tenían indicación quirúrgica. Pacientes con indicación de reparación de otros tipos de prolapso sin afectar la pared anterior y pacientes que ingresaban a cirugía por otras patologías ginecológicas benignas fueron incorporadas como controles (estadio 0) o para los estadios de prolapso de pared vaginal anterior que no habían tenido indicación quirúrgica durante el estudio, en el caso de estas últimas. Todas las pacientes fueron informadas de la naturaleza del estudio y autorizaron su ingreso mediante un consentimiento informado (Anexo 1). Este estudio fue previamente aprobado por el comité de ética de nuestro hospital (Anexo 2). El diseño consta de una evaluación inicial durante la cual se les realizó una anamnesis y examen físico completo, incluyendo una evaluación del piso pélvico para corroborar el diagnóstico. Se registró la edad, raza y etnia si corresponde, actividad laboral, síntomas, antecedentes de otras enfermedades, fórmula obstétrica, tipo de parto (parto vaginal o cesárea, uso de fórceps), antecedentes de macrosomía (definido como un peso al nacer mayor a 4.000 grs.), presencia de menopausia, hábito tabáquico e intestinal, antecedentes familiares, peso, talla, IMC (índice de masa corporal =  $\text{Peso (kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (mt)}$ ), POP-Q y presencia de incontinencia urinaria asociada (Anexo 3). Se excluyeron las pacientes con antecedentes de cirugías pélvicas previas a fin de no distorsionar la medición del colágeno.

Durante la cirugía se extrajo una muestra de tejido de la pared anterior de la vagina a nivel del punto Ba, incluyendo pared vaginal y fascia adyacente, debido a que nos parece determinante estudiar una zona de la pared anterior que actualmente es un verdadero desafío para el tratamiento quirúrgico debido a que es la zona en donde suele recurrir el cistocele<sup>45</sup>. Es por esto que la clasificación del estadio del prolapso esta basada en la máxima extensión según este punto. La muestra para nuestro análisis fue estimada en 0,5



cm<sup>2</sup>, sin embargo se tomaron muestras de al menos 0,5 x 2,0 cm<sup>2</sup>, con el fin de poder almacenar tejido suficiente para la medición de otras moléculas importantes (MMP, TIMP, fibras elásticas, etc.) en futuros estudios de la unidad, esto basado en experiencias previas de otros grupos para lograr realizar todos los análisis necesarios en cada una de las muestras<sup>37</sup>. Una vez obtenidas, estas fueron almacenadas de inmediato en nitrógeno líquido a - 80 °C hasta completar el número adecuado de pacientes por grupo, luego de lo cual fueron procesadas. El análisis fue mediante un método de inmunowestern blot para realizar un análisis cuantitativo del nivel de colágeno tipo I y colágeno tipo III en el tejido conectivo de cada muestra. Este método consiste, a grandes rasgos en: a) homogenización inicial de las muestras con una solución tampón de lisis tisular en presencia de inhibidores enzimáticos (solución RIPA), en un homogenizador vidrio-vidrio Wheaton®, luego sonicar la muestra durante 7 minutos, volver a homogenizar para asegurar su total distribución y luego centrifugar la muestra a 10.000 rpm a 4 °C durante 10 minutos para luego extraer el sobrenadante que es el que contiene la proteína de interés; b) cuantificación de las proteínas en el extracto anterior mediante el método de Lowry; c) separación electroforética de las proteínas (por su peso molecular), el cual se realiza en un gel de acrilamida/poliacrilamida (8%); d) electrotransferencia de las proteínas separadas en el punto anterior a una membrana de nitrocelulosa; e) realización del inmunowestern blot, incubando inicialmente con un anticuerpo específico contra la proteína de interés (anticuerpo anti-colágeno tipo I de origen humano, CN: AB758 y anticuerpo anti-colágeno tipo III de origen humano, CN: MAB3392, Chemicon, Millipore, US), posteriormente con un segundo anticuerpo conjugado a peroxidasa de rabanito y finalmente la inmunodetección por el método de la quimioluminiscencia y su posterior detección con películas autoradiográficas; f) este producto final (las bandas en la película) se cuantifican con un software apropiado mostrándose los resultados como pixeles totales por banda a cuantificar. De esta forma pudimos obtener los niveles de colágeno tipo I y colágeno tipo III de cada grupo. Todas las muestras fueron analizadas, interpretadas e informadas por profesionales ciegos a los distintos grupos de análisis.

Los criterios de inclusión/exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Paciente portadora de prolapso de pared vaginal anterior de cualquier estadio según Ba (excluyendo a las pacientes del grupo control)
- Evaluada por alguno de los integrantes de la UPPF
- Firma del consentimiento informado por parte de la paciente o representante de esta

Criterios de exclusión:

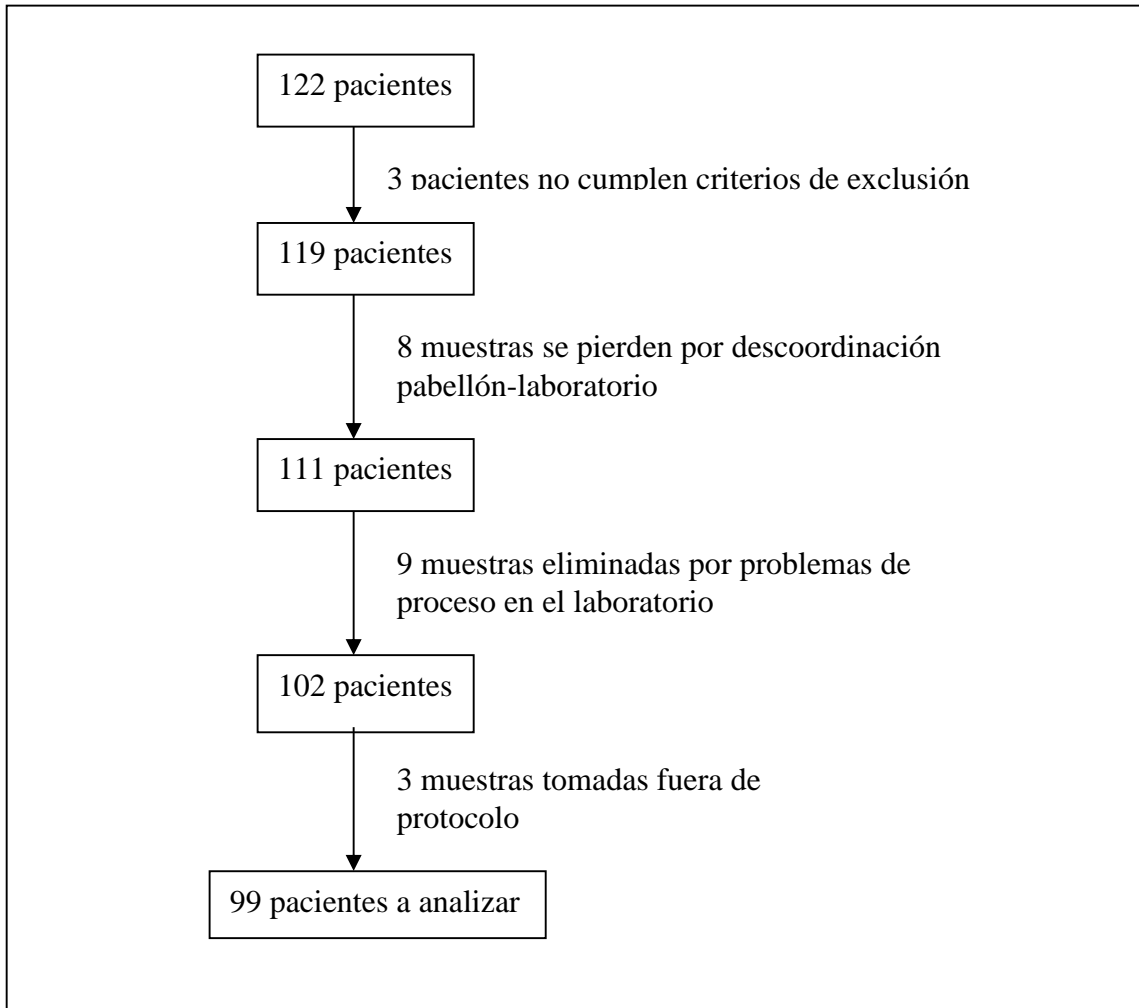
- Paciente con antecedente de cirugía pélvica previa
- Paciente con cáncer de cualquier origen
- Paciente con antecedente de irradiación previa
- Paciente con enfermedad neuromuscular o del tejido conectivo
- Paciente con antecedente de proceso inflamatorio pelviano previo
- Presencia de adhesión o cicatriz en el lugar de la biopsia
- Juicio del cirujano de que la biopsia dañará a la paciente
- Historia pasada o actual de endometriosis
- Paciente no evaluada por alguno de los integrantes de la UPPF

El tamaño muestral se estimó en un total de 150 pacientes, distribuidas en 120 pacientes con diagnóstico de prolapso (estadios I, II, III y IV) y las restantes 30 pacientes con diagnóstico de prolapso estadio 0 (mujeres sin prolapso). El cálculo fue realizado utilizando una prevalencia de la enfermedad de un 30% (según referencias internacionales) sobre una población de 2.000 pacientes que consultan al año en la UPPF, con un poder de 80% y un alfa de 5%. Toda la información referente a la ficha preoperatoria y valores de colágeno medidos fue concomitantemente registrada en una base de datos Excel. Para el análisis estadístico se utilizó el software Stata 8.1 y los test estadísticos utilizados fueron: test de Mann Whitney, T de Student, Kruskal Wallis, chi-cuadrado, análisis de varianza (ANOVA) y análisis de regresión múltiple, considerando significativo un valor p menor o igual a 0,05.

## Resultados

Este estudio se inició formalmente en Septiembre del 2007 debiéndose terminar el reclutamiento de pacientes en Marzo del 2010 dado la excesividad del tiempo transcurrido (30 meses) sin lograr obtener el tamaño muestral estimado, esto principalmente a raíz de falta de pacientes de los estadios más extremos. De esta forma se lograron reclutar 122 pacientes, de las cuales 3 fueron eliminadas por no cumplir a cabalidad los criterios de exclusión. Posteriormente 8 pacientes fueron eliminadas por pérdida de las muestras dado descoordinación entre la toma de muestras en el pabellón y su transporte al laboratorio, 9 pacientes fueron eliminadas por problemas propios del manejo de las muestras en el laboratorio y finalmente 3 pacientes fueron eliminadas por haber sido tomadas sus muestras una vez ya terminado el protocolo (Figura 6). De esta forma nuestro grupo de estudio esta constituido por 99 pacientes que tenían toda su información completa. La edad promedio del grupo fue de  $53,9 \pm 11$  años (32-78, mediana 52). El 87,8% de las pacientes tenía prolapso (87 pacientes). No existía diferencia de edad al comparar los grupos de pacientes con prolapso y el grupo control o estadio 0 ( $54,5 \pm 11,1$  vs.  $49,2 \pm 9,7$ ;  $p=0,15$ ). Inicialmente se tenía estipulado un número fijo de pacientes por estadio (30) para completar nuestro tamaño muestral, sin embargo al terminar nuestro estudio las pacientes se encontraban distribuidas por estadio de prolapso de la siguiente forma: 12 pacientes se encontraban en el estadio 0, 32 en el estadio I, 27 en el estadio II, 27 en el estadio III y una sola paciente en el estadio IV (Tabla 3 y Gráfico 1). De esta forma se distribuían en forma natural de acuerdo a la prevalencia de cada uno de los distintos estadios, constatándose la bajísima frecuencia del estadio IV, no lográndose reclutar más pacientes a pesar del tiempo transcurrido. Hay que mencionar también que la edad de nuestras pacientes aumentaba en forma significativa ( $p=0,0001$ ) a medida que presentaban un mayor estadio (Tabla 4 y Gráfico 2).

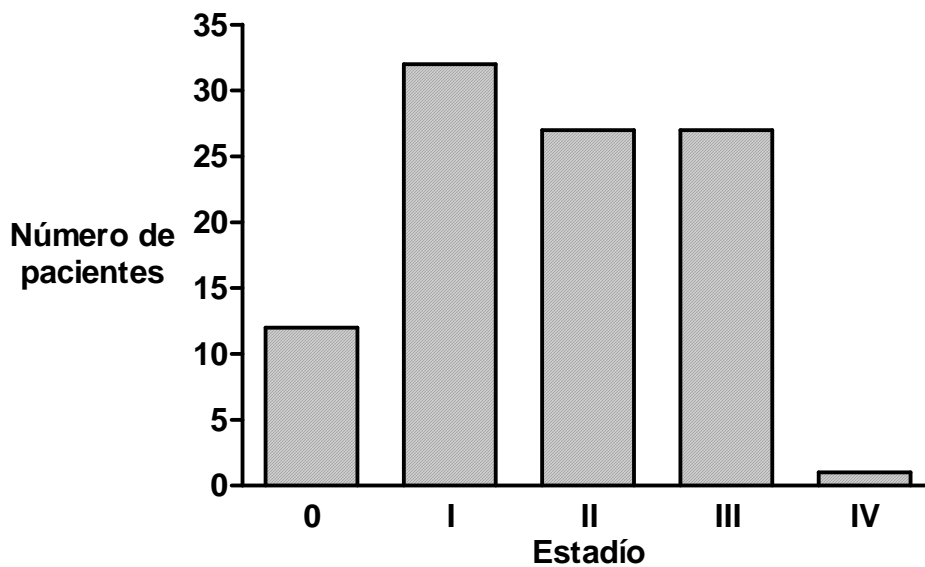
**Figura 6. Algoritmo de flujo de pacientes reclutadas**



**Tabla 3. Características principales de las pacientes**

Variable	Número
Pacientes	99
Edad (años)	53,9±11
Rango (años)	32-78
Mediana (años)	52
Con prolapso	87
Sin prolapso	12
Estadío (POP-Q):	
0	12
I	32
II	27
III	27
IV	1

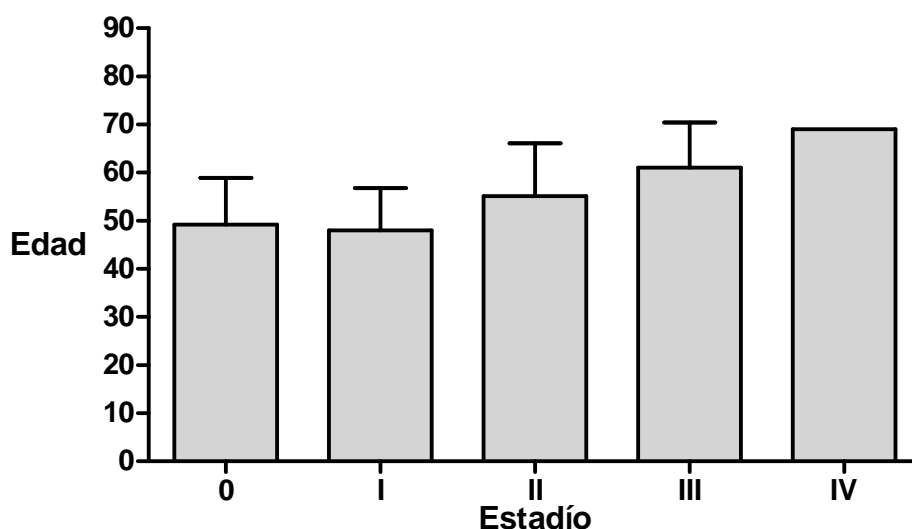
**Gráfico 1. Distribución de las pacientes por estadío**



**Tabla 4. Edad promedio de las pacientes según estadio de prolapso**

Estadío	Edad pacientes
0	49,2±9,7
I	48±8,8
II	55,1±11
III	61±9,4
IV	69

**Gráfico 2. Edad promedio de las pacientes según estadio de prolapso**



La gran mayoría de las pacientes tenía como actividad ser dueña de casa (49,4%), seguido por actividades de tipo administrativas (15,1%), de comercio (11,1%), área de la salud (9%), profesora (7%) o aseo (4%). El resto de las pacientes se dedicaba a diversas actividades (Tabla 5). Las principales formas clínicas de presentación fueron incontinencia de orina de esfuerzo (IOE) en 37 pacientes, sensación de peso/bulto vaginal en 26 pacientes, asociación de ambas sintomatologías en 15 pacientes, alteración de flujos rojos en 14 pacientes, constipación en 3 pacientes y algia pélvica en una paciente. En 3 pacientes esta condición era asintomática (Tabla 6 y Gráfico 3).

**Tabla 5. Tipos de actividad laboral de las pacientes**

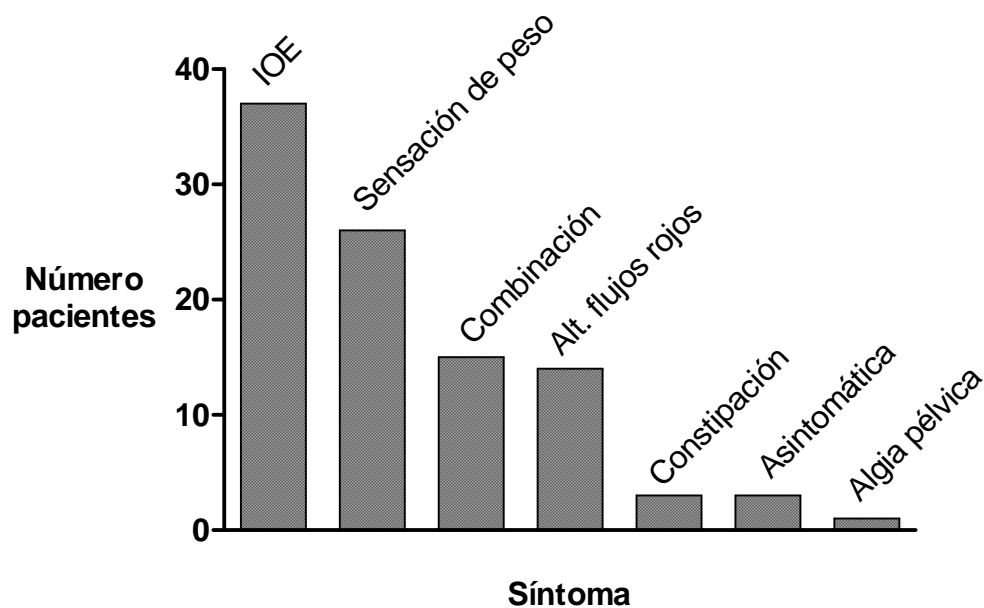
Actividad	Número pacientes
Dueña de casa	49
Administrativa	15
Comercio	11
Area salud	9
Profesora	7
Aseo	4
Garzona	1
Trabajo social	1
Bibliotecaria	1
Educadora de párvulos	1

**Tabla 6. Formas de presentación clínica del prolapso de pared vaginal anterior**

Síntomas	Número pacientes	Porcentaje
IOE	37	37,3
Sensación peso/bulto vaginal	26	26,2
Combinación de ambas	15	15,1
Alteración flujos rojos	14	14,1
Constipación	3	3
Asintomática	3	3
Algia pélvica	1	1

El 67,6% de las pacientes tenía IOE (67 pacientes). No había diferencias entre las edades de las pacientes con y sin IOE ( $54,4 \pm 10,9$  vs.  $52,7 \pm 11,3$ ;  $p=0,45$ ). La presencia de IOE estaba significativamente asociada a la presencia de prolapso genital ( $p=0,007$ ), aumentando la prevalencia de esta condición en forma significativa ( $p=0,024$ ) a mayor estadio de prolapso (Tabla 7 y Gráfico 4).

**Gráfico 3. Formas de presentación clínica del prolapso de pared vaginal anterior**



**Tabla 7. Porcentaje de pacientes con IOE según el estadio de prolapso**

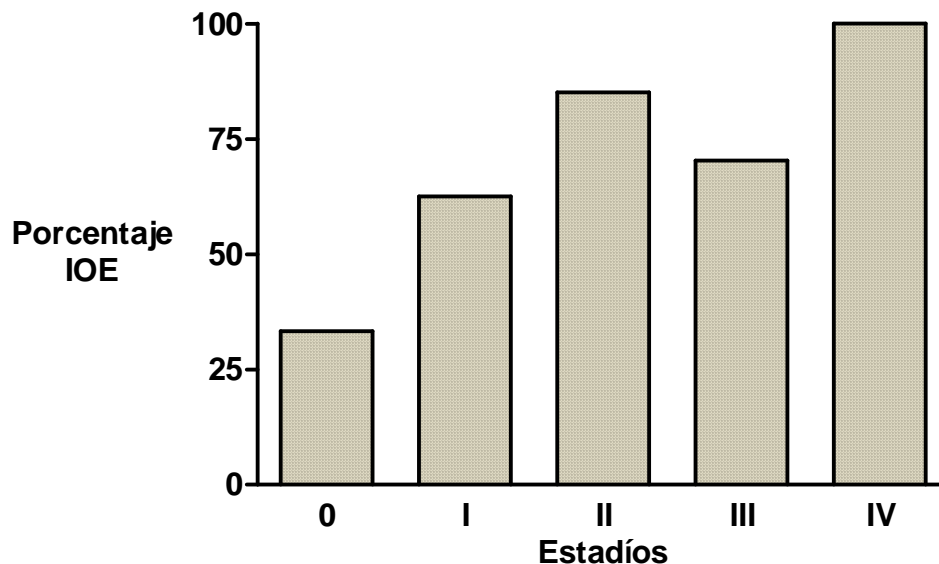
Estadio	IOE		Porcentaje IOE
	No	Si	
0	8	4	33,3
I	12	20	62,5
II	4	23	85,1
III	8	19	70,3
IV	0	1	100

Como antecedentes obstétricos en el grupo total habían 357 gestaciones, con un promedio de  $3,0 \pm 1,9$  gestaciones por paciente (0-10, mediana 3), sin existir diferencias según la presencia o ausencia de prolapso ( $p=0,19$ ), según el estadio de prolapso ( $p=0,12$ ) o la presencia de IOE ( $p=0,46$ ). De estas gestaciones hubo 296 partos, resultando en  $2,9 \pm 1,5$  partos por paciente (0-8, mediana 3), sin diferencias según la presencia de prolapso ( $p=0,11$ ), estadio de prolapso ( $p=0,08$ ) o presencia de IOE ( $p=0,71$ ). Había 61 abortos, no existiendo diferencias según la presencia de prolapso ( $p=0,84$ ) ni por estadio ( $p=0,86$ ). De



los 296 partos, 226 habían sido vaginales existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que tenían y no tenían prolapso ( $2,44 \pm 1,8$  vs.  $1,08 \pm 1,1$ ;  $p=0,007$ ) y aumentando el número de estos en forma significativa ( $p=0,006$ ) a medida que había un mayor grado de prolapso (Tabla 8 y Gráfico 5). No había diferencias en el número de partos vaginales ( $p=0,87$ ) ante la presencia de IOE. Cuarenta y nueve partos fueron por cesárea existiendo una diferencia significativa entre las pacientes que tenían y no tenían prolapso ( $0,39 \pm 0,7$  vs.  $1,25 \pm 1,5$ ;  $p=0,02$ ) y disminuyendo el número de cesáreas en forma significativa ( $p=0,02$ ) a medida que había un mayor grado de prolapso (Tabla 9 y Gráfico 6). No había diferencias en el número de cesáreas ante la presencia de IOE ( $p=0,8$ ).

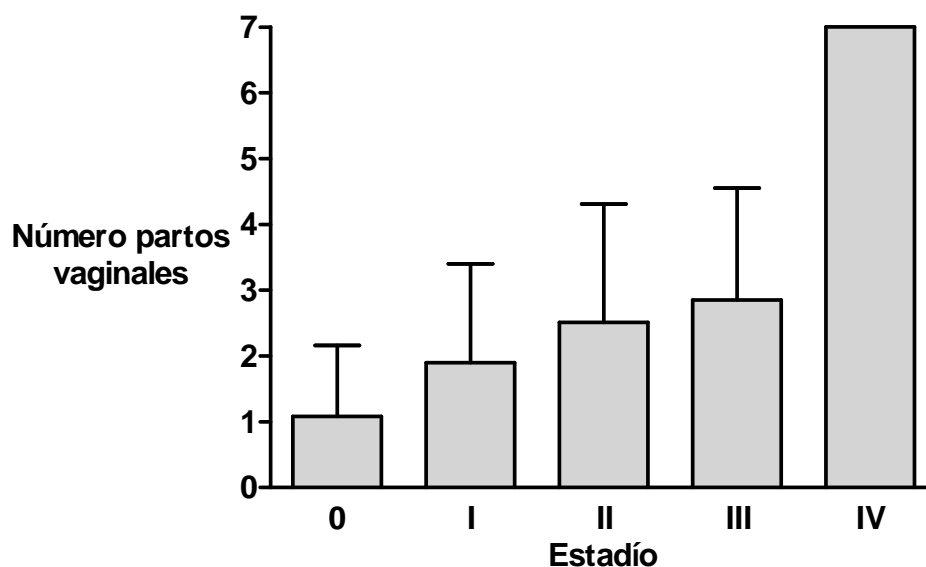
**Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con IOE según el estadio de prolapso**



**Tabla 8. Distribución de los partos vaginales según el estadio de prolapso**

Estadío	Número partos vaginales
0	$1,08 \pm 1,1$
I	$1,9 \pm 1,5$
II	$2,51 \pm 1,8$
III	$2,85 \pm 1,7$
IV	7

**Gráfico 5. Distribución de los partos vaginales según el estadio de prolapso**

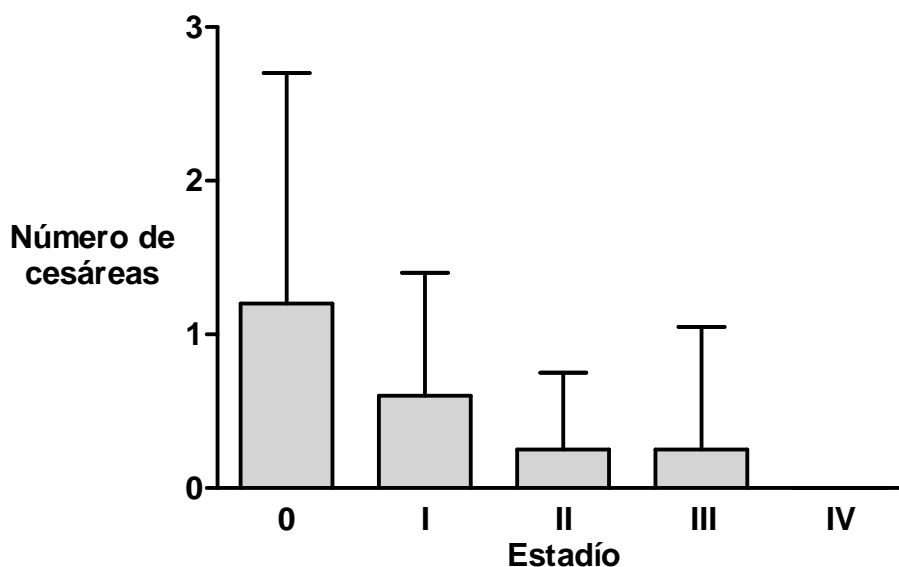


**Tabla 9. Distribución de las cesáreas según el estadio de prolapso**

Estadío	Número de cesáreas
0	1,2±1,5
I	0,6±0,8
II	0,25±0,5
III	0,25±0,8
IV	0

Veintidós partos fueron con fórceps y no hubo diferencias según la presencia de prolapso ( $p=0,06$ ), por estadio de prolapso ( $p=0,21$ ) o presencia de IOE ( $p=0,38$ ). Las variables hijo con peso al nacer  $> 4.000$  grs., menopausia, terapia de reemplazo hormonal (TRH), tabaquismo, constipación y antecedentes familiares de prolapso tampoco presentaron asociación significativa con la presencia o ausencia de prolapso (Tabla 10). El peso promedio de las pacientes fue de  $69,5\pm 11,5$  (49,2-103) y el IMC promedio fue de  $28,7\pm 4,4$  (19,5-43,4) no existiendo diferencias significativas para ambas variables según la presencia de prolapso, distintos estadios de prolapso o presencia de IOE. La distribución del estado nutricional de las pacientes según su IMC se puede observar en la Tabla 11.

**Gráfico 6. Distribución de las cesáreas según el estadio de prolapso**



**Tabla 10. Asociación de diversas variables con la presencia de prolapso**

Variable	Número	P
Gestaciones	357	0,19
Partos	296	0,11
Vaginales	226	0,007
Cesáreas	49	0,02
Fórceps	22	0,06
Abortos	61	0,84
Hijo > 4.000 grs.	21	0,07
Menopausia	43	0,45
TRH	14	0,53
Tabaquismo	21	0,61
Constipación	26	0,49
Antecedentes familiares	14	0,7

**Tabla 11. Distribución del estado nutricional de las pacientes**

Estado nutricional*	Número	Porcentaje
Normal	19	20
Sobrepeso	42	44,2
Obesidad Grado I	23	24,2
Obesidad Grado II	10	10,5
Obesidad Mórbida	1	1,05

\*Estado nutricional clasificado según IMC = normal (18-24,9), sobrepeso (25-29,9), obesidad grado I (30-34,9), obesidad grado II (35-39,9) y obesidad mórbida (  $\geq 40$ ).

En cuanto al análisis molecular podemos ver que el promedio de colágeno tipo I fue de  $88.426,17 \pm 48.809,3$  (1.587,5-287.658,2), no existiendo diferencias significativas entre las pacientes con y sin prolapso ( $89.224,93 \pm 50.921,84$  vs.  $82.967,92 \pm 31.785,66$ ;  $p=0,82$ ) ni entre los distintos estadios de prolapso ( $p=0,68$ ), sin embargo existía cierta tendencia a ir aumentando los niveles a medida que era mayor el grado de prolapso (Tabla 12, Figura 7 y Gráfico 7). En cuanto al colágeno tipo III el promedio de este fue de  $104.533 \pm 56.724,9$  (5.715,8-338.796,5), no existiendo diferencias significativas entre las pacientes con y sin prolapso ( $102.288,9 \pm 55.444,7$  vs.  $121.874,3 \pm 66.122,13$ ;  $p=0,41$ ) ni entre los distintos estadios de prolapso ( $p=0,47$ ), sin embargo existía cierta tendencia a ir disminuyendo a medida que era mayor el grado de prolapso (Tabla 13, Figura 8 y Gráfico 8). Al realizar el análisis de regresión múltiple, controlando por las variables edad y partos vaginales, encontramos que tampoco se evidenciaban diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colágeno tipo I al comparar pacientes con y sin prolapso ( $F_{3,89}=1,08$ ;  $p=0,36$ ) ni entre los distintos estadios ( $F_{5,87}=1,26$ ;  $p=0,28$ ). Lo mismo ocurrió con los niveles de colágeno tipo III al comparar pacientes con y sin prolapso ( $F_{3,91}=0,68$ ;  $p=0,56$ ) y entre los distintos estadios ( $F_{5,89}=0,65$ ;  $p=0,66$ ).

**Tabla 12. Niveles de colágeno tipo I según el estadio de prolapso**

Estadío	Niveles de colágeno*
0	82.967,91±31.785,66
I	85.353,36±29.850
II	95.112,87±65.054,49
III	89.767,98±54.744,44
IV	34.294,6

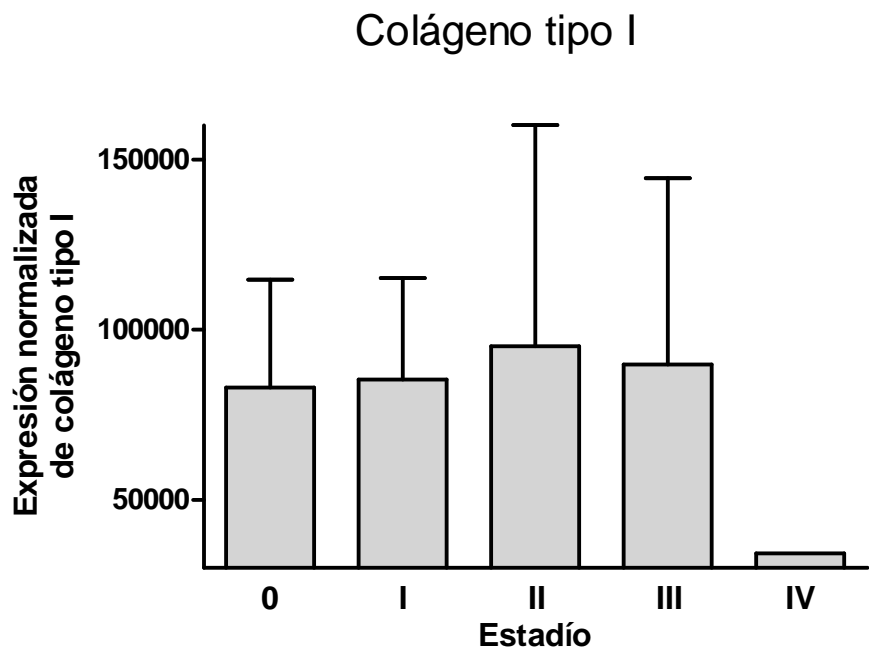
\*expresión normalizada de colágeno tipo I en números relativos

**Figura 7. Bandas de colágeno tipo I para distintos estadios de prolapso**



Estadío: II II 0 I 0 II I III I III Col. I

**Gráfico 7. Niveles de colágeno tipo I según el estadio de prolapso**

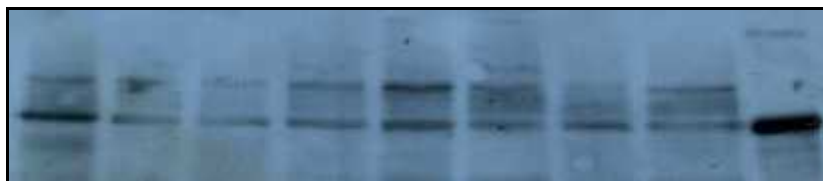


**Tabla 13. Niveles de colágeno tipo III según el estadio de prolapso**

Estadío	Niveles de colágeno*
0	121.874,33± 66.122,12
I	107.119,3± 64.085,29
II	110.183,46±56.670,29
III	90.694,47±42.781,28
IV	57.270,691

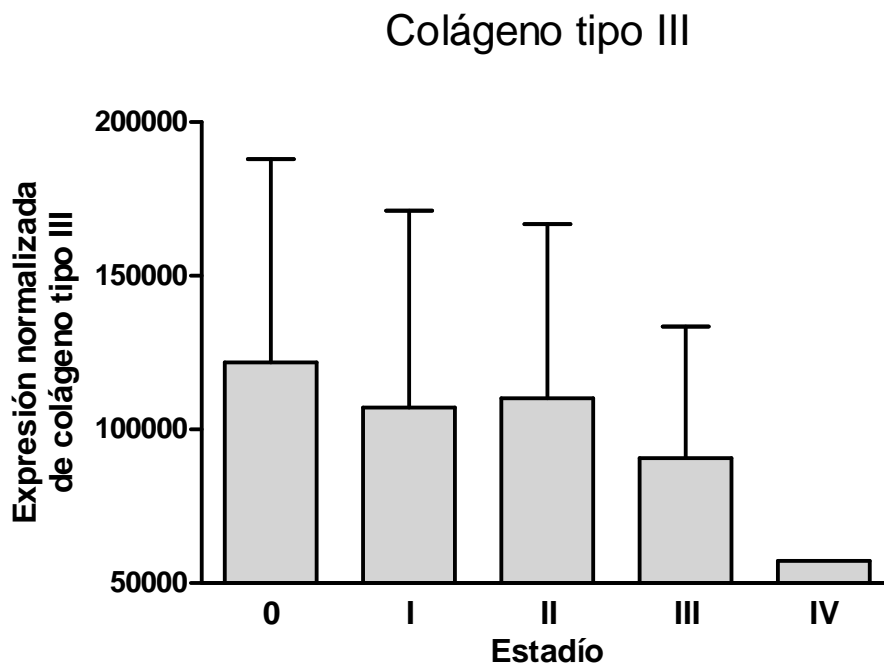
\*expresión normalizada de colágeno tipo III en números relativos

**Figura 8. Bandas de colágeno tipo III para distintos estadios de prolapso**



Estadío: III IV III III II II I I Col. III

**Gráfico 8. Niveles de colágeno tipo III según el estadio de prolapso**

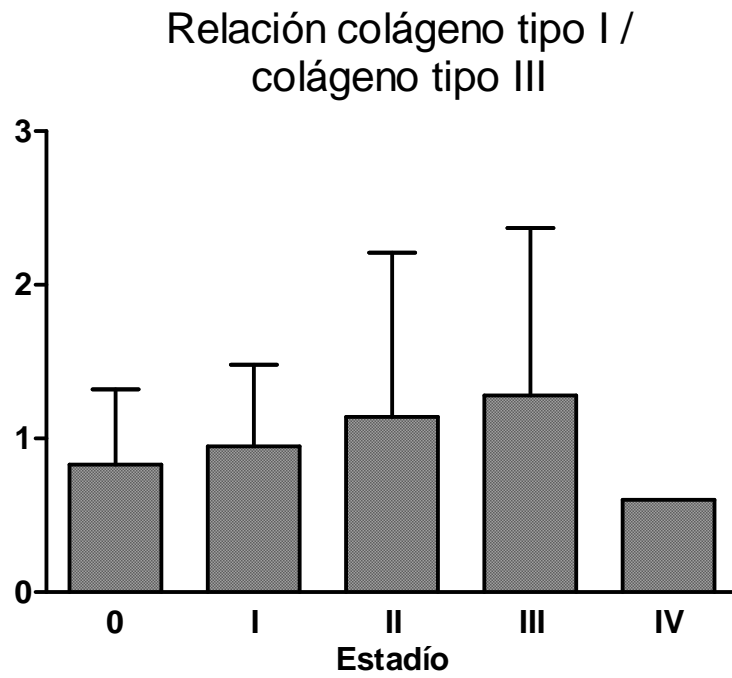


En cuanto a la relación colágeno tipo I/colágeno tipo III, el promedio fue de  $1,08 \pm 0,8$  (0,02-4,95) y no existieron diferencias significativas entre las pacientes con y sin prolapso (1,12 vs. 0,83;  $p=0,56$ ) ni entre los distintos estadios de prolapso ( $p=0,75$ ), sin embargo existía cierta tendencia a aumentar a medida que era mayor el grado de prolapso (Tabla 14 y Gráfico 9). Al analizar los niveles de colágeno en las pacientes con IOE vimos que estas últimas tenían un nivel significativamente mayor de colágeno tipo I (Gráfico 10) que las pacientes sin IOE ( $96.080,87 \pm 54.734,06$  vs.  $73.595,17 \pm 30.130,23$ ;  $p=0,03$ ), no existiendo diferencias entre los niveles de colágeno tipo III ( $p=0,4$ ) o razón colágeno tipo I/colágeno tipo III ( $p=0,1$ ). Finalmente al analizar las diversas variables que poseíamos de nuestras pacientes (Tabla 10), incluyendo la edad, no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa respecto a los niveles de colágeno tipo I o colágeno tipo III ni en la razón colágeno tipo I/colágeno tipo III.

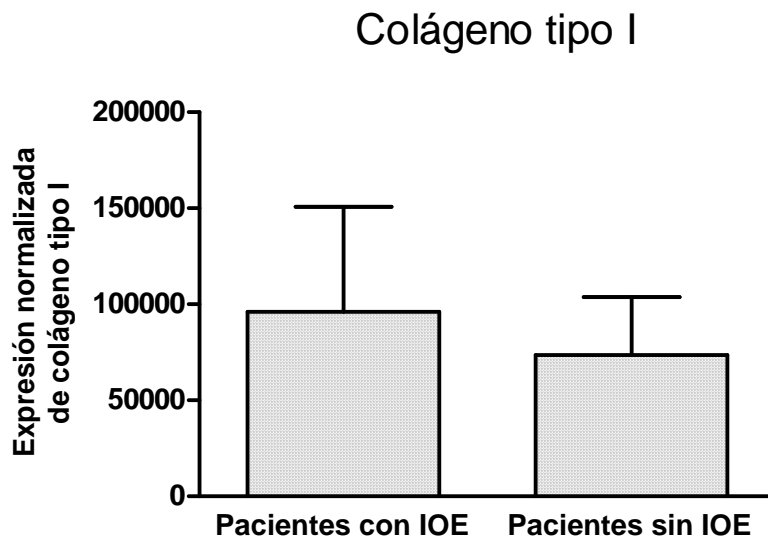
**Tabla 14. Relación colágeno tipo I/colágeno tipo III según el estadio de prolapso**

Estadio	Relación col. I/col. III
0	$0,83 \pm 0,49$
I	$0,95 \pm 0,53$
II	$1,14 \pm 1,07$
III	$1,28 \pm 1,09$
IV	0,6

**Gráfico 9. Relación colágeno tipo I/colágeno tipo III según el estadio de prolapso**



**Gráfico 10. Niveles de colágeno tipo I según la presencia de IOE**





## Discusión

En el siguiente trabajo hemos querido ayudar a descifrar lo que realmente esta ocurriendo con el colágeno en el tejido conectivo pélvico de las pacientes con prolapso, dado la discordancia de resultados publicados. Nos hemos encontrado con una población de mujeres con distintos estadios de prolapso de pared vaginal anterior, las cuales se fueron reclutando y distribuyendo en los distintos grupos o estadios de prolapso de acuerdo a su prevalencia natural, siendo por esto que la mayoría de las pacientes se encontraban en estadios intermedios, logrando reclutar solo una paciente que objetivamente presentaba un estadio IV. Durante los últimos meses de reclutamiento tuvimos que rechazar muchas pacientes de estadios intermedios, dado que ya se había completado el tamaño muestral para ellos, con el fin de diversificar más nuestra población. De esta forma vemos lo difícil que es encontrar pacientes que presenten una enfermedad avanzada y la gran prevalencia de los otros. Hemos apreciado lo difícil que es realizar un estudio de este tamaño y a largo plazo en el cual diversos problemas se pueden ir presentando con respecto al reclutamiento en si, toma de muestras, coordinación con el laboratorio para su transporte en las condiciones que ello implica y su posterior procesamiento con técnicas estandarizadas que nos den la seguridad de un resultado fidedigno.

Si bien tenemos pacientes de diversas edades vemos que esta patología afecta principalmente a mujeres de la quinta, sexta y séptima décadas de la vida con su mayor incidencia entre los 50 y 60 años. Es por esto que la mayoría de nuestras pacientes son ya dueñas de casa sin una actividad laboral actual. Las formas de presentación de esta patología son clásicamente la sensación de peso o bulto vaginal, sin embargo aquí hemos visto que la presencia de IOE está significativamente asociada a esta enfermedad, lo que aumenta a medida que avanza el estadio del prolapso y dado que la IOE es una enfermedad mucho más incapacitante, es que se ha constituido como la principal forma de presentación o consulta en el 37,3% de nuestras pacientes. Al analizar los antecedentes de nuestras pacientes dos hechos nos llaman de inmediato la atención. Lo primero es que una mayor edad se asoció significativamente a la presencia de prolapso y en forma directa con el estadio y lo segundo es que el número de partos vaginales también se correlacionó directamente con estas variables, siendo esta asociación inversa con respecto al número de cesáreas. El resto de las variables analizadas no se encontraron asociadas directamente con la patología ni sus distintos estadios. Tanto la edad como el parto vaginal son dos factores de riesgo ampliamente documentados y a la vez muy difíciles de controlar ya que tanto el

envejecimiento de los tejidos como el trauma local son dos factores esenciales en la fisiopatología ya descrita de esta enfermedad. Creemos es muy difícil lograr reclutar un número importante de pacientes como este, con distintos estadios de prolapso, entre las cuales estos factores se puedan controlar totalmente, lo que sin duda le va a restar validez a nuestros resultados al comparar los distintos grupos. Nos llama la atención que en este estudio no encontramos asociación entre la edad ( $p=0,45$ ) o partos vaginales ( $p=0,87$ ) con la presencia de IOE, factores de riesgo ya conocidos para esta enfermedad<sup>46</sup>.

Sin duda este análisis es valioso a la hora de revisar nuestra muestra de pacientes, pero lo esencial de todo es describir la variación que experimentan los dos principales tipos de colágeno que forman las estructuras de soporte de nuestro organismo, en las pacientes que presentan prolapso genital y a medida que este empeora. Se han realizado diversos estudios en prolapso genital buscando anomalías en el metabolismo del colágeno y otras estructuras de la matriz extracelular, tratando de encontrar la causa o los primeros cambios que ocurren dentro de la fisiopatología de esta enfermedad, que expliquen la patología y de esta forma poder identificar precozmente a las pacientes susceptibles. Se ha medido colágeno tipo I y III principalmente, con resultados diversos y contradictorios en la literatura. Dentro de los primeros estudios Jackson et al.<sup>33</sup> logró identificar una disminución del colágeno total y de la solubilidad de este (secundario a una disminución de las uniones o cross-links entre las fibrillas) en muestras de epitelio vaginal de 8 pacientes con prolapso uterino y cistocele al compararlas con 10 pacientes controles, sin encontrar diferencias en la razón colágeno tipo I/colágeno tipo III. Concomitantemente identificó un aumento de la actividad de las metaloproteinasas (pro MMP-2, MMP-2 y MMP-9) y catepsina-B (degradador de colágeno), explicando que se produciría un aumento en el recambio del colágeno dado por una mayor degradación, principalmente de fibras nuevas las cuales poseen una menor cantidad de uniones o cross-links, lo que daría finalmente una disminución de la fuerza tensil causando el prolapso. Ciertamente hoy en día el enfrentamiento de esta patología está enfocado en el tejido conectivo, muscular y subepitelial y no a nivel del epitelio, ya que serían estos tejidos los que darían el mayor soporte a la vagina. Varios otros trabajos también han descrito una disminución del colágeno en esta patología, como el de Takano et al.<sup>34</sup> quien describió una disminución del colágeno, pero a nivel del parametrio, en 23 mujeres postmenopáusicas con prolapso uterino con respecto al grupo control (22 mujeres premenopáusicas). A pesar de la diferencia de edad (65 vs. 41 años) y status hormonal entre ambos grupos comparados, no encontró diferencias significativas en la cantidad de colágeno en el grupo de las 23 mujeres

postmenopáusicas con respecto a 10 mujeres premenopáusicas con prolapso (65 vs. 42 años). Al igual que estos dos estudios, otros trabajos también hablan de una disminución del colágeno en las mujeres con prolapso, al estudiar los diversos subtipos. El estudio de Liapis et al.<sup>35</sup> se centró específicamente en el colágeno tipo III y describió una disminución de este en la fascia paravaginal (a nivel del cuello vesical) y ligamentos úterosacros de 34 pacientes con IOE y prolapso estadio I al comparar con 28 pacientes controles. También encontró una disminución, pero no significativa, del colágeno tipo III en 32 pacientes que presentaban prolapso, sin IOE asociada, al compararlas con los mismos controles, concluyendo que el trastorno es más severo al asociarse las dos enfermedades. En un estudio más completo y actual Goepel et al.<sup>38</sup> también describió una menor cantidad de colágeno tipo I, III y VI en el tejido periuretral de 14 pacientes postmenopáusicas con prolapso e IOE al compararlas con 12 pacientes con IOE solamente. Por último, Söderberg et al.<sup>36</sup> también encontró una menor cantidad de colágeno en los ligamentos parauretrales de 9 pacientes con distintos tipos de prolapso, estadio II o más, al compararlas con 8 pacientes controles (ambos grupos con mujeres menores de 53 años). Al comparar los grupos mayores de 53 años y total no hubo diferencias significativas. De esta forma podemos apreciar que todos estos estudios nos indican que dentro de la fisiopatología del prolapso se produciría una disminución del colágeno total y subtipos I, III y VI al menos, en el tejido conectivo que rodea la vagina. Además habría un aumento en la actividad de ciertas metaloproteinasas a nivel del epitelio vaginal de las pacientes con prolapso. De aquí ha surgido la principal hipótesis que se ha mantenido hasta el momento, indicando que la disminución en los tejidos de soporte, específicamente de colágenos I y III, serían los eventos clave en el posterior prolapso de los órganos pélvicos, evento que sin duda se acompañaría de varios otros factores que facilitarían este proceso. Nuestros resultados no apoyan esa teoría como tal, tomando bien en cuenta las desventajas que previamente mencionábamos, podemos ver que en nuestra serie ambos tipos de colágeno no presentan variaciones significativas con respecto a los distintos grupos a comparar, tanto para las pacientes sin prolapso (estadio 0) al compararlas con el resto de las pacientes, como entre los distintos estadios de prolapso. De la misma forma, al realizar el análisis de regresión múltiple, controlando por las principales variables confundentes (en este caso la edad y los partos vaginales) tampoco logramos obtener significancia estadística entre las pacientes con y sin prolapso o entre los distintos estadios. Si bien no tenemos resultados significativos, al observar los números podemos ver que sí existen ciertas tendencias a medida que se agrava la enfermedad. Por ejemplo, el colágeno tipo I tiene una tendencia a

ir aumentando hacia los estadios mayores e inversamente el colágeno tipo III tiende a ir disminuyendo, lo que se refleja fielmente en un aumento progresivo de la razón colágeno tipo I/colágeno tipo III. Dado que el colágeno tipo III es el predominante en los tejidos laxos que rodean la vagina, su disminución patológica podría estar acompañada de un aumento del colágeno tipo I a modo de compensación natural o más bien de cicatrización, para evitar así la falla del sistema de suspensión, sin embargo, esto igual terminaría siendo inefectivo a largo plazo, ya que a una mayor disminución del colágeno tipo III el prolapso también termina siendo mayor.

Ahora, el problema es que en la literatura hay muchos trabajos que refieren un aumento del colágeno a medida que progresa la enfermedad, para lo cual se han dado diversos motivos. El estudio de Kökçü et al.<sup>39</sup> describió un aumento en el contenido de colágeno total y una disminución de la celularidad (fibroblastos) en la fascia vaginal pre cervical y ligamentos cardinales, úterosacros y redondos de 24 pacientes con prolapso uterino al compararlas con 21 controles. Asumen que esta mayor cantidad de colágeno sería a expensas de un colágeno más débil como el tipo III favoreciendo el desarrollo de la patología. En la misma línea Moalli et al.<sup>37</sup> también encontró un aumento en la cantidad de colágeno tipo III y V, y de MMP-9 a nivel de los fórnix laterales del ápex vaginal en el grupo total de pacientes con prolapso al compararlas con los controles, indicando que estos hallazgos serían secundarios a un estado de reparación del piso pélvico posterior a la injuria y de acomodación progresiva a las nuevas cargas mecánicas. Hay que nombrar que en este estudio también se midió colágeno tipo I sin encontrar diferencias. Ewies et al.<sup>40</sup> también encontró un aumento en el contenido de colágeno tipo III y de tenascina (glicoproteína de la matriz extracelular relacionada con la remodelación tisular) en los ligamentos cardinales de 33 pacientes con prolapso uterino al compararlas con 25 controles, lo que postulan correspondería a hallazgos sugerentes de una etapa de regeneración posterior a un trauma tisular. Tampoco encontró diferencias en la cantidad de colágeno tipo I entre ambos grupos. En concordancia con estos hallazgos Gabriel et al.<sup>41</sup> también encontró un aumento del colágeno tipo III a nivel del ligamento úterosacro, cercano a su inserción cervical, de 25 pacientes con prolapso uterino al compararlas con 16 controles significativamente más jóvenes (61 vs. 50 años). Posteriormente el mismo autor, en un trabajo con los mismos problemas metodológicos que el anterior, encontró un aumento de la actividad de MMP-2 en el mismo lugar de biopsia de 17 pacientes con prolapso uterino comparadas con 18 controles, sin encontrar diferencias en la actividad de MMP-1<sup>43</sup>. En forma similar al estudio de Jackson ya comentado, Phillips et al.<sup>44</sup> también

reporta un aumento en los niveles de pro MMP-2 a nivel del epitelio vaginal de 14 pacientes con prolapso estadio II o más, al compararlas con 14 controles. Eso si, no encontró diferencias significativas en el contenido de hidroxiprolina, MMP-2, pro MMP-9 y TIMP-2. En este trabajo se presenta una buena correlación de todos los marcadores medidos entre el epitelio vaginal y los ligamentos úterosacros (donde también se tomaron muestras) aunque no se pueden extrapolar los resultados a la fascia endopélvica. De esta forma vemos que estos últimos trabajos apuntan a un aumento de los niveles del colágeno tipo III y V al menos, aunque asociado a un ambiente de remodelación de este tejido dado por una mayor actividad de las metaloproteinasas. Algunos de estos cambios reportados ya han sido descritos previamente en el tejido conectivo como secundarios a procesos de injuria y curación<sup>47</sup>. Si bien nosotros describimos variaciones no significativas del colágeno, es a expensas de un aumento del colágeno tipo I y no del tipo III como refieren todos estos trabajos, lo que se acercaría más a un tejido cicatricial post trauma, en el cual con el tiempo se va formando una cicatriz firme, en la medida que va disminuyendo el colágeno tipo III y siendo reemplazado por el colágeno tipo I<sup>48</sup>, todo esto una vez ya ocurrido el daño y el descenso. En este sentido debemos hacer notar que las pacientes portadoras de IOE presentaron una cantidad significativamente mayor de colágeno tipo I que las pacientes sin IOE ( $p=0,03$ ), lo que podría representar un mayor daño inicial con una mayor respuesta tisular asociada, lo que estaría en concordancia con lo reportado clínicamente por uno de los autores ya mencionados<sup>35</sup>.

En un estudio distinto, en que se midió colágeno en tejido que no cumple función de soporte Wong et al.<sup>49</sup> describió una disminución del colágeno en el cérvix de 14 pacientes con prolapso e IOE que iban a histerectomía, al compararlas con 17 controles apuntando a que este sería un fenómeno que afecta a todos los tejidos. Otro tipo de análisis también ha sido el estudio de la cantidad de músculo liso en la pared anterior de la vagina, el cual en un estudio llevado a cabo por Boreham et al.<sup>50</sup> fue medido mediante un análisis morfométrico resultando en una menor área de músculo liso en la pared anterior de 28 pacientes con prolapso de pared vaginal anterior al compararlas con 12 controles. El estudio de Badiou et al.<sup>51</sup> también describe una disminución del músculo liso en 11 mujeres con prolapso al compararlas con 8 controles, hallazgo que se acompaña de un aumento del tejido conectivo local, planteando que esto sería una reparación sobre un tejido muscular ya dañado por los factores previamente mencionados.

Finalmente dentro de los estudios más completos se debe mencionar el llevado a cabo por Chen et al.<sup>42</sup> y Lin et al.<sup>29</sup>. El primero encontró un aumento en la expresión del

RNA<sub>m</sub> de MMP-1 y una disminución de la expresión del RNA<sub>m</sub> de TIMP-1, un aumento en la razón MMP-1/TIMP-1 y una disminución del colágeno, en la pared anterior a cada lado de la base vesical de 7 pacientes con IOE y prolapso estadio II o más. Esto indicaría finalmente un aumento de la degradación del colágeno como posible factor etiológico. El segundo estudio realizó mediciones de distintos tipos de colágeno (I, III, IV, V, VI y razón colágeno tipo I/colágeno tipo III), elastina y de diferentes glicoproteínas de la matriz extracelular (fibronectina, laminina y vitronectina) en la pared anterior cercano al ápex, de 23 pacientes con prolapso de pared anterior encontrando solamente una disminución significativa del colágeno tipo III al comparar con 15 controles. Sin embargo, había diferencias significativas en la edad y estado hormonal entre ambos grupos.

Así podemos ver que en definitiva mujeres con prolapso tendrían una menor cantidad de colágeno tipo III en la fascia que rodea la vagina así como un aumento del colágeno tipo I. Esto podría deberse a un recambio acelerado o a un aumento de su degradación, en lo que intervendrían otras moléculas como las MMP y TIMP, además de diversos factores. A la hora de analizar la literatura existente hay que tener en consideración la influencia que pueden ejercer sobre el colágeno distintas variables de la paciente tales como la edad, estado hormonal, presencia de otras patologías y otras variables no descritas claramente en algunos de estos trabajos. Es muy importante tener en claro que a pesar de la existencia de todos estos estudios hay muchos inconvenientes de parte de estos que nos impiden sacar una conclusión global válida de ellos, ya que en general son estudios pequeños y que no tienen uniformidad en el criterio usado para el estadiaje del prolapso ya que ocupan distintas clasificaciones. También hay que considerar el tipo de prolapso ya que la mayoría han sido realizados en prolapso uterino o bien no se especifica claramente, mientras que otros ocupan distintos tipos de prolapso en el mismo grupo. Aún más importante es considerar el lugar de toma de la biopsia ya que a nivel de tejidos es distinto tomar una muestra en dos lugares diferentes aunque solo estén separados por algunos centímetros. Es así como se comparan tejidos distintos como los ligamentos úterosacros, parametrio, tejido periuretral, epitelio vaginal, etc. Como ya ha sido hecho patente en otra revisión<sup>52</sup>, la mayoría de los estudios no tienen confirmación histológica de la muestra y varios miden colágeno en forma indirecta. Nuestro trabajo pretendió reunir un número importante de pacientes, que supera ampliamente las series ya descritas, en el cual tomásemos una biopsia en un punto único previamente definido, utilizando el sistema de clasificación más usado en la actualidad y en pacientes con el tipo de prolapso genital más comúnmente encontrado. Nuestros resultados no nos permiten apoyar una u otra hipótesis

de las ya enunciadas, por los motivos previamente explicados, pero si nos permiten inclinarnos hacia nuestra hipótesis inicial en que efectivamente nuestras pacientes presentan una disminución del colágeno tipo III y un aumento de los niveles de colágeno tipo I, como aparente respuesta de reparación tisular. Esto implicaría la formación de un tejido más firme o cicatriz, representado en un alza concomitante de la relación colágeno tipo I/colágeno tipo III, índice hoy en día aceptado como indicador de la fuerza tensil<sup>53</sup>. Ahora, todos estos hallazgos ¿son causa o consecuencia?. No existen estudios longitudinales que hablen de causalidad y por otro lado se explica que algunos de estos cambios encontrados serían secundarios a la ocurrencia previa del prolapso en esa zona. En este estudio no podemos responder esta y otras interrogantes sino que solo describimos los cambios en los niveles de colágeno en las pacientes con prolapso, al compararlas con pacientes sin la patología, y la progresión que estos hallazgos tienen a nivel de la pared anterior de la vagina a medida que progresa la enfermedad, lo que antes no ha sido descrito y que nos puede acercar aún más a la etiopatogenia del prolapso genital, sin embargo nuestros hallazgos se acercan más a una consecuencia del daño previamente ocurrido en esta zona. Por último, pretendemos mantener congeladas nuestras muestras a fin de tener la posibilidad de realizar más estudios sobre ellas, midiendo MMP, TIMPS y otras moléculas que interactúen en el metabolismo del colágeno, con el fin de ir dilucidando los cambios que suceden en esta patología.

## Conclusión

De acuerdo a nuestros resultados podemos decir que la tendencia observada es que las pacientes que tienen prolapso de pared vaginal anterior tienen una menor cantidad de colágeno tipo III en el tejido conectivo que recubre la vagina, lo que sería proporcional al estadio clínico de la paciente según el POP-Q o gravedad de la enfermedad. Asociado a esto se observa un aumento progresivo concomitante de los niveles de colágeno tipo I. Nuestros resultados se acercan más a un proceso de injuria-reparación, en el cual los cambios histológicos observados serían reactivos a un daño tisular previo, probablemente desencadenado por los múltiples factores de riesgo que presenta esta patología, originando de esta forma un tejido cicatricial más firme, lo que se refleja en el aumento progresivo de la relación colágeno tipo I/colágeno tipo III a medida que avanza esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Mouritsen, L. "Classification and evaluation of prolapse". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 19: 895-911, 2005.
2. Bump, R.C.; Mattiasson, A.; Bo, K.; Brubaker L.P.; DeLancey, J.O.; Klarskov, P.; Shull, B.L. and Smith A.R. "The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction". *Am J Obstet Gynecol.* 175: 10-17, 1996.
3. Swift, S. "Current opinion on the classification and definition of genital tract prolapse". *Curr Opin Obstet Gynecol.* 14: 503-507, 2002.
4. Samuelsson, E.C.; Victor, F.T.; Tibblin, G. and Svärdsudd, K.F. "Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors". *Am J Obstet Gynecol.* 180: 299-305, 1999.
5. Olsen, A.L.; Smith, V.J.; Bergstrom, J.O.; Colling, J.C. and Clark, A.L. "Epidemiology of Surgically Managed Pelvic Organ Prolapse and Urinary Incontinence". *Obstet Gynecol.* 89: 501-506, 1997.
6. Boyles, S.H.; Weber, A.M. and Meyn, L. "Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979-1997". *Am J Obstet Gynecol.* 188: 108-115, 2003.
7. Subak, L.L.; Waetjen, L.E.; van den Eeden, S.; Thom, D.H.; Vittinghoff, E. and Brown, J. "Cost of Pelvic Organ Prolapse Surgery in the United States". *Obstet Gynecol.* 98: 646-651, 2001.
8. Mant, J.; Painter, R. and Vessey, M. "Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association study". *Br J Obstet Gynaecol.* 104: 579-585, 1997.
9. Hendrix, S.L.; Clark, A.; Nygaard, I.; Aragaki, A.; Barnabei, V. and McTiernan, A. "Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: Gravity and gravidity". *Am J Obstet Gynecol.* 186: 1160-1166, 2002.
10. Tegerstedt, G.; Maehle-Schmidt, M.; Nyrén, O. and Hammarström, M. "Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population". *Int Urogynecol J.* 16: 497-503, 2005.
11. Swift, S.E. "The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynaecologic health care". *Am J Obstet Gynecol.* 183: 277-285, 2000.



12. Nygaard, I.; Bradley, C. and Brandt, D. "Pelvic Organ Prolapse in Older Women: Prevalence and Risk Factors". *Obstet Gynecol.* 104: 489-497, 2004.
13. Swift, S.; Woodman, P.; O'Boyle, A.; Kahn, M.; Valley, M.; Bland, D.; Wang, W. and Schaffer, J. "Pelvic Organ Support Study (POSST): The distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects". *Am J Obstet Gynecol.* 192: 795-806, 2005.
14. Occelli, B.; Narducci, F.; Hautefeuille, J.; Francke, J.P.; Querleu, D.; Crépin, G. and Cosson, M. "Anatomic study of arcus tendineus fasciae pelvis". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 97: 213-219, 2001.
15. Wei, J.T. and DeLancey, J.O. "Functional Anatomy of the Pelvic Floor and Lower Urinary Tract". *Clin Obstet Gynecol.* 47: 3-17, 2004.
16. DeLancey, J.O. "Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis". *Am J Obstet Gynecol.* 170: 1713-1723, 1994.
17. DeLancey, J.O. "Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy". *Am J Obstet Gynecol.* 166: 1717-1724, 1992.
18. Weber, A.M.; Abrams, P.; Brubaker, L.; Cundiff, G.; Davis, G.; Dmochowski, R.R.; Fischer, J.; Hull, T.; Nygaard, I. and Weidner, A.C. "The standardization of terminology for researchers in female pelvic floor disorders". *Int Urogynecol J.* 12: 178-186, 2001.
19. Carley, M.E. and Schaffer, J.I. "Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome". *Am J Obstet Gynecol.* 182: 1021-1023, 2000.
20. Schaffer, J.I.; Wai, C.I. and Boreham, M.K. "Etiology of Pelvic Organ Prolapse". *Clin Obstet Gynecol.* 48: 639-647, 2005.
21. Gilpin, S.A.; Gosling, J.A.; Smith, A.R. and Warrell, D.W. "The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A histological and histochemical study". *Br J Obstet Gynaecol.* 96: 15-23, 1989.
22. Richardson, A.C.; Lyon, J.B. and Williams, N.L. "A new look at pelvic relaxation". *Am J Obstet Gynecol.* 126: 568-571, 1976.
23. Tulikangas, P.K. "Defect Theory of Pelvic Organ Prolapse". *Clin Obstet Gynecol.* 48: 662-667, 2005.

24. DeLancey, J.O. "Fascial and muscular abnormalities in women with urethral hypermobility and anterior vaginal wall prolapse". *Am J Obstet Gynecol.* 187: 93-98, 2002.
25. Pannu, H.K. "MRI of pelvic organ prolapse". *Eur Radiol.* 14: 1456-1464, 2004.
26. Trowbridge, E.R. and Fenner, D.E. "Conservative Management of Pelvic Organ Prolapse". *Clin Obstet Gynecol.* 48: 668-681, 2005.
27. Boyles, S.H. and Edwards, S.R. "Repair of the Anterior Vaginal Compartment". *Clin Obstet Gynecol.* 48: 682-690, 2005.
28. Gordon, M.K. and Hahn, R.A. "Collagens". *Cell Tissue Res.* 339: 247-257, 2010.
29. Lin, S.Y.; Tee, Y.T.; Ng, S.C.; Chang, H.; Lin, P. and Chen, G.D. "Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse". *Int Urogynecol J.* 18: 43-48, 2007.
30. Moalli, P.A.; Talarico, L.C.; Sung, V.W.; Klingensmith, W.L.; Shand, S.H.; Meyn, L.A. and Watkins, S.C. "Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis". *Am J Obstet Gynecol.* 190: 620-627, 2004.
31. Ottani, V.; Raspanti, M. and Ruggeri, A. "Collagen structure and functional implications". *Micron.* 32: 251-260, 2001.
32. Mott, J.D. and Werb, Z. "Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases". *Curr Opin Cell Biol.* 16: 558-564, 2004.
33. Jackson, S.R.; Avery, N.C.; Tarlton, J.F.; Eckford, S.D.; Abrams, P. and Bailey, A.J. "Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse". *Lancet.* 347: 1658-1661, 1996.
34. Takano, C.C.; Girão, J.B.; Sartori, M.G.; Castro, R.A.; Arruda, R.M.; Simões, M.J.; Baracat, E.C. and Rodrigues de Lima, G. "Analysis of Collagen in Parametrium and Vaginal Apex of Women with and without Uterine Prolapse". *Int Urogynecol J.* 13: 342-345, 2002.
35. Liapis, A.; Bakas, P.; Pafiti, A.; Frangos-Plemenos, M.; Arnoyannaki, N. and Creatsas, G. "Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinente and pelvic floor prolapse". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 97: 76-79, 2001.
36. Söderberg, M.W.; Falconer, C.; Byström, B.; Malmström A. and Ekman, G. "Young women with genital prolapse have a low collagen concentration". *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83: 1193-1198, 2004.

37. Moalli, P.A.; Shand, S.H.; Zyczynski, H.M.; Gordy, S.C. and Meyn, L.A. "Remodeling of Vaginal Connective Tissue in Patients With Prolapse". *Obstet Gynecol.* 160: 953-963, 2005.
38. Goepel, C.; Hefler, L.; Methfessel, H.D. and Koelbl, H. "Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence". *Acta Obstet Gynecol Scand.* 82: 659-664, 2003.
39. Kökçü, A.; Yanik, F.; Çetinkaya, M.; Alper, T.; Kandemir, B. and Malatyalioglu, E. "Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation". *Arch Gynecol Obstet.* 266: 75-78, 2002.
40. Ewies, A.A.; Al-Azzawi, F. and Thompson, J. "Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis". *Hum Reprod.* 19: 2189-2195, 2003.
41. Gabriel, B.; Denschlag, D.; Göbel, H.; Fittkow, C.; Werner, M.; Gitsch, G. and Watermann, D. "Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse". *Int Urogynecol J.* 16: 475-479, 2005.
42. Chen, B.H.; Wen, Y.; Li, H. and Polan, M.L. "Collagen Metabolism and Turnover in Women with Stress Urinary Incontinence and Pelvic Prolapse". *Int Urogynecol J.* 13: 80-87, 2002.
43. Gabriel, B.; Watermann, D.; Hancke, K.; Gitsch, G.; Werner, M.; Tempfer, C. and zur Hausen, A. "Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated with pelvic organ prolapse". *Int Urogynecol J.* 17: 478-482, 2006.
44. Phillips, C.H.; Anthony, F.; Benyon, C. and Monga, A.K. "Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse". *BJOG.* 113: 39-46, 2006.
45. Shull, B.L.; Benn, S.J. and Kuehl, T.J. "Surgical Management of Prolapse of the Anterior Vaginal Segment: An Analysis of Support Defects, Operative Morbidity, and Anatomic Outcome". *Am J Obstet Gynecol.* 171: 1429-1439, 1994.
46. Peyrat, L.; Haillot, O.; Bruyere, F.; Boutin, J.M.; Bertrand, P. and Lanson Y. "Prevalence and risk factors for urinary incontinence in young and middle-age women". *BJU Int.* 89: 61-66, 2002.

47. Norton, P.A. "Pelvic Floor Disorders: The Role of Fascia and Ligaments". *Clin Obstet Gynecol.* 36: 926-938, 1993.
48. Robson, M.C.; Steed, D.L. and Franz, M.G. "Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories". *Curr Probl Surg.* 38: 72-140, 2001.
49. Wong, M.Y.; Harmanli, O.H.; Agar, M.; Dandolu, V. and Grody, M.H. "Collagen content of nonsupport tissue in pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence". *Am J Obstet Gynecol.* 189: 1597-1600, 2003.
50. Boreham, M.K.; Wai, C.Y.; Miller, R.T.; Schaffer, J.I. and Word, R.A. "Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse". *Am J Obstet Gynecol.* 187: 56-63, 2002.
51. Badiou, W.; Granier, G.; Bousquet, P.J.; Monrozies, X.; Mares, P. and de Tayrac R. "Comparative histological analysis of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse or control subjects. A pilot study". *Int Urogynecol J.* 19: 723-729, 2008.
52. Alperin, M. and Moalli, P.A. "Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse". *Curr Opin Obstet Gynecol.* 18: 544-550, 2006.
53. Kerkhof, M.H.; Hendriks, L. and Brölmann H.A.M. "Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse—a review of the current literature". *Int Urogynecol J.* 20: 461-474, 2009.

## Anexo 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: “Cambios en el Contenido de Colágeno entre distintos Estadios de Prolapso de Pared Vaginal Anterior”

Nombre:

RUT:

El Dr. .... me ha informado que profesionales de la salud que participan en el presente proyecto del Hospital Clínico de la Universidad de Chile están profundizando sobre los hallazgos histológicos en el tejido que rodea la vagina en pacientes con prolapso de pared vaginal anterior.

En el curso de esta investigación será evaluada en forma integral respecto de las enfermedades relacionadas con los prolapsos vaginales, para luego ser sometida a una biopsia (obtención de una muestra de tejido para su posterior estudio) de la pared anterior de la vagina, la cual será llevada a cabo durante y en forma complementaria a la cirugía que me ha indicado mi médico tratante, sin agregar un mayor riesgo de complicaciones a las ya inherentes al procedimiento principal. Los resultados obtenidos me serán comunicados oportunamente y mi participación se mantendrá en absoluta confidencialidad.

Autorizo al Doctor..... y/o equipo médico-quirúrgico del Hospital Clínico a la realización de este procedimiento durante la cirugía a la cual me someteré.

No obstante lo anteriormente expuesto, me reservo el derecho a retirarme de este estudio en cualquier momento, dejando constancia escrita de mi retiro, no siendo necesario explicar las razones del retiro.

En total conocimiento otorgo mi acuerdo para ser partícipe de este estudio.

Firma:

Fecha:

Anexo 2

ACTA DE APROBACION N° 05

SANTIAGO : 10 ENE. 2008

PROYECTO : "Cambios en el contenido de colágeno entre distintos estadios de prolapso de pared vaginal anterior".

INVESTIGADOR RESPONSABLE : Dr. César Sandoval S.

INSTITUCION : Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico U. de Chile.

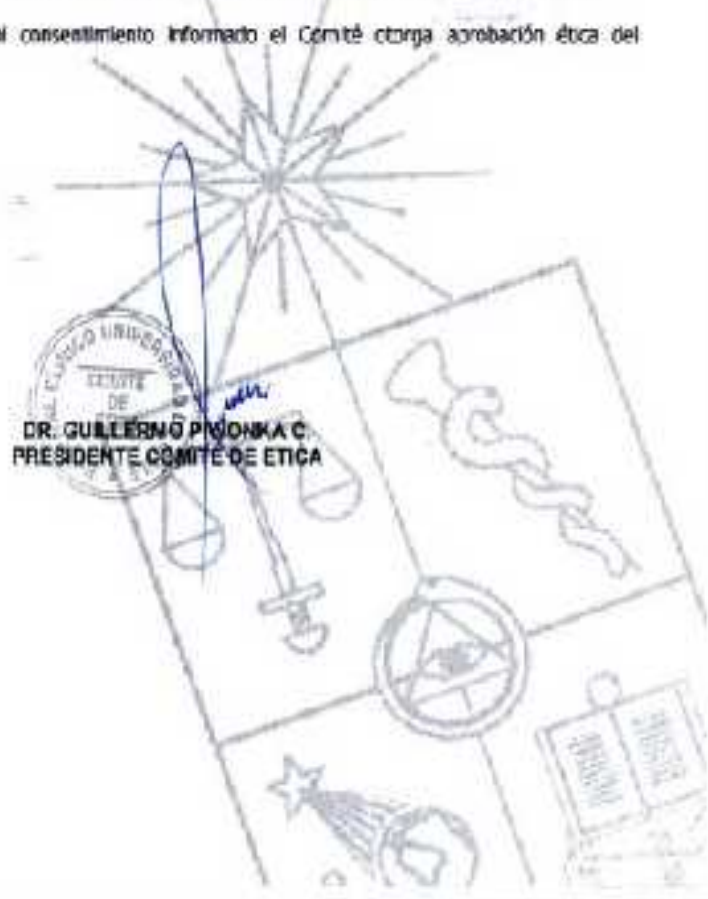
El proyecto ha sido analizado por el Comité Ético Científico del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, a la luz de los postulados nacionales e internacionales que regulan la investigación Biomédica, que involucran a seres humanos.

En base a la información proporcionada en el texto del proyecto, este Comité opina, que el estudio propuesto está justificado y que para los sujetos involucrados no implicar más riesgos que mínimos.

Asimismo, se analizó y aprobó el consentimiento informado en Sesión de fecha 12 de Diciembre de 2007.

Hechas las conexiones sugeridas al consentimiento informado el Comité otorga aprobación ética del protocolo propuesto.

Saluda atentamente a usted,



Distribución  
- Archivo

## Anexo 3

### FICHA CLINICA

#### Estudio: “Cambios en el Contenido de Colágeno entre distintos Estadios de Prolapso de Pared Vaginal Anterior”

Nombre:

Edad:

Actividad laboral:

Anamnesis:

Síntomas: \_\_\_\_\_

Antecedentes Médicos: IOE (SI) (NO) Otras: \_\_\_\_\_  
EPOC (SI) (NO)

Antecedentes Quirúrgicos: (SI) (NO) ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Antecedentes Gineco Obstétricos:

Fórmula Obstétrica: G P A

Tipo de Partos: vaginales N°: \_\_\_\_\_

cesáreas N°: \_\_\_\_\_

uso de fórceps N°: \_\_\_\_\_

Peso RN > 4000 grs. N°: \_\_\_\_\_

FUR: / /

Tipo menopausia: (Natural) (Quirúrgica)

TRH previa: (SI) (NO) ¿Cuál? \_\_\_\_\_ Tiempo uso: \_\_\_\_\_

Hábitos: tabaco: (SI) (NO) ¿frecuencia? \_\_\_\_\_ constipación: (SI) (NO)

Antecedentes Familiares: Prolapso (SI) (NO) Otros: \_\_\_\_\_

Exámen Físico: Peso: Talla: IMC:

Vulva:

Introito:

Vagina:

Tipo de defecto:

Cuello:

POP-Q:

Diagnóstico/s: