

Prolapso genital. Alteraciones del colágeno como factor etiológico

Andrés Marambio G., César Sandoval S., Raúl Valdevenito S., Michel Naser N., Valentín Manríquez G., Rodrigo Guzmán R., Jorge Lecannelier A., Mario Abedrapo M., Jaime Jans B., Amalia Aguilera M.

Unidad de Piso Pélvico Femenino, Servicio de Obstetricia y Ginecología, HCUCH.

SUMMARY *The etiological search of pelvic organ prolapse has led to the study of connective tissue that surrounds it directly, called endopelvic fascia. So there have been several studies looking for changes in the main types of collagen existing in this area, trying to describe the changes that they would experience in order to facilitate the prolapse. It has been postulated mainly a decrease in collagen content, thereby reducing the tensile strength of the suspension elements of the pelvic organs and thus descent occurring. However, the literature has been discordant, and published numerous studies that show an increase of collagen in this area, which could be due to a state of pelvic floor repair in patients with various recognized risk factors. Most publications have different biases that preclude a completely valid conclusion. Because of this, still is not clear what changes would experience at the histological level the endopelvic fascia and there is no consensus among different centers. Here is a review of existing literature on this subject with emphasis on different molecular and histological findings of each study and their biases.*

INTRODUCCIÓN

El prolapso genital es una patología muy común en la población general femenina, consistente en el descenso de alguno de los órganos pélvicos dentro o más allá de la vagina. Se logra distinguir el prolapso de pared anterior y/o posterior de vagina y el prolapso uterino o de cúpula vaginal en las pacientes hysterectomizadas. Su prevalencia exacta se desconoce lo que se debe en gran parte a la falta de una definición precisa de esta patología. El estudio de Mant *et al.*⁽¹⁾ estimó la incidencia de la patología en 2,04 por 1.000/personas año. Samuelsson *et al.*⁽²⁾ estimó la prevalencia de cual-

quier grado de prolapso, en mujeres entre 20 y 59 años, en 30,8%. Una cifra similar se ve en el estudio de Hendrix *et al.*⁽³⁾ 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. También se ha logrado medir 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)⁽⁴⁾ con un costo anual de más de 1 billón de dólares⁽⁵⁾. La clasificación actualmente más aceptada (POP-Q) estipula 4 estadios de prolapso, de acuerdo al descenso de éste con respecto al himen⁽⁶⁾.

Hoy en día la teoría de los defectos sitio-específicos es la más aceptada para explicar la producción de los distintos tipos de prolapso genital, la cual supone la ocurrencia de pequeños desgarros en el tejido conectivo que envuelve a los órganos pélvicos, permitiendo de esta forma su descenso⁽⁷⁾. El colágeno es el principal elemento dentro del tejido conectivo y su función es primordial, ya que es el encargado de aportar la fuerza tensil que da soporte a estas estructuras. Hasta el día de hoy se han descrito XXVIII tipos distintos de fibras de colágeno⁽⁸⁾, siendo principalmente los tipo I y III los responsables de las fuerzas tensiles⁽⁹⁾. 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⁽¹⁰⁾. Razones entre distintos tipos de colágenos son utilizados como medidores de la fuerza tensil en los tejidos.

Dentro del metabolismo del colágeno son importantes las metaloproteinasas (MMP) las cuales 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⁽¹¹⁾. Los colágenos intersticiales (I, II y III) son clivados por colagenasas intersticiales (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) formando dos fragmentos 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 de 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 ésta 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^(9,12-21). Además se han descrito variaciones en una serie de otras moléculas que participan en el metabolismo del colágeno (distintos tipos de metaloproteinasas^(12,16,21-23) y sus inhibidores^(21,23), catépsina⁽¹²⁾, etc.), elastina^(9,12,18,19) y glicoproteínas de la matriz extracelular^(9,17) en pacientes con y sin la patología. En base a la mayoría de estos trabajos, la hipótesis principal sería una disminución que presentarían las fibrillas de colágeno tipo I y III en estas pacientes, disminuyendo la fuerza tensil en el tejido conectivo local y haciéndolas susceptibles a presentar el prolapso. Lamentablemente esta teoría no es del todo aceptada, dado que 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.

El objetivo del siguiente trabajo es realizar una revisión actualizada sobre lo publicado en la literatura médica internacional en lo que respecta a las distintas alteraciones del colágeno como factor etiológico del prolapso genital, además de presentar la experiencia local de nuestra unidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos computarizada PubMed hasta el año 2010, limitando la búsqueda al idioma inglés y usando los términos: “prolapso”, “genital prolapse”, “pelvic organ prolapse”, “pelvic organ support”, “pelvic floor”, “uterine prolapse”, “collagen”, “type I collagen”, “type III collagen” y “connective tissue”. Se utilizaron también como términos Mesh. Solo se incluyeron artículos originales y publicados a texto completo. Algunos artículos fueron extraídos como “artículos relacionados” o directamente desde las referencias de otros trabajos.

RESULTADOS

Se lograron reclutar trece estudios que cumplían con el propósito de esta revisión, añadiéndose dos trabajos más que podían ser de interés al analizar cambios histológicos locales desde el punto de vista del músculo liso. Es evidente la escasez de trabajos en esta área, a pesar de ser una patología de alta prevalencia. A esto se suma la falta de estudios metodológicamente adecuados, no excluyéndose trabajos por este motivo. Se ha medido principalmente colágeno tipo I y III con resultados diversos. Dentro de los primeros estudios, Jackson *et al.*⁽¹²⁾ logró identificar una disminución del colágeno total y de la solubilidad de éste (secundario a una disminución de las uniones o *cross-links* entre las fibrillas) en muestras de epitelio vaginal de 8 pacientes premenopáusicas con prolapso uterino y cistocele al compararlas con 10 pacientes controles, sin encontrar diferencias en la razón colágeno tipo I/III y cantidad de elastina presen-

te. 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. Takano *et al.*⁽¹³⁾ también 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). No hubo diferencias en el contenido de colágeno medido a nivel del ápex. A pesar de la diferencia de edad (65 vs. 41 años) y estatus 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). No estudió las proporciones entre distintos tipos de colágeno ni alteraciones cualitativas de éste. Liapis *et al.*⁽¹⁴⁾ estudió específicamente el colágeno tipo III y describió una disminución de éste en la fascia paravaginal (a nivel del cuello vesical) y ligamentos úterosacros en 34 pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo 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 incontinencia urinaria de esfuerzo 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.*⁽¹⁷⁾ describió una menor cantidad de colágeno tipo I, III y VI en el tejido periuretral de 14 pacientes postmenopáusicas con prolapso e inconti-

nencia urinaria de esfuerzo al compararlas con 12 pacientes con incontinencia urinaria solamente. No hubo diferencias en las cantidades de colágeno tipo IV y V, fibronectina y laminina; no así en la vitronectina la cual se encontraba ausente o fragmentada en todas las pacientes del grupo índice. Posteriormente Söderberg *et al.*⁽¹⁵⁾ 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.

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 (Tabla 1).

Lamentablemente no todos los estudios han sido concordantes con estos hallazgos ya que contrario a esto, Kökçü *et al.*⁽¹⁸⁾ describió un aumento en el contenido de colágeno total y una disminución de la celularidad (fibroblastos) en la fascia vaginal precervical y ligamentos cardinales, uterosacros y redondos de 24 pacientes con prolapso uterino al compararlas con 21 controles. No encontró diferencias significativas en la cantidad de elastina entre ambos grupos. 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.*⁽¹⁶⁾ 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 midieron colágeno tipo I, pro MMP-2 y MMP-2 sin encontrar diferencias significativas. Ewies *et al.*⁽¹⁹⁾ también encontró un aumento en el contenido de colágeno tipo

Tabla 1. Estudios que demuestran una disminución del colágeno.

Autor	Colágeno	Lugar muestra	Tipo POP	Ensayo	Otros hallazgos
Jackson <i>et al.</i> (1996)	Colágeno total	epit. vaginal (8 pre./10)	uterino-cistocele	hidroxiprolina	aum. pro MMP-2, MMP-2 y 9, catepsina-B
Takano <i>et al.</i> (2002)	Colágeno total	parametrio (23 post./22 pre)	uterino	Tinción picrosirio y cuant. digital	s/dif. col. a nivel del ápex
Liapis <i>et al.</i> (2001)	Colágeno tipo III	fascia parav. y lig. úterosa. (34 POP I – IOE/28)	NE	IHQ y análisis cualitativo	
Goepel <i>et al.</i> (2003)	Colágeno tipo I, III y VI	tej. periuretral (14 post. POP-IOE / 12 IOE)	NE	IHQ y análisis cualitativo	s/dif. Col. IV, V, fibronectina y laminina
Söderberg <i>et al.</i> (2004)	Colágeno total	lig. parauretrales (9 POP II o > / 8, <53 años)	distintos tipos	hidroxiprolina	
Chen <i>et al.</i> (2002)	Colágeno total	pared ant. 1/3 prox. (7(4) IOE y POP II o > /15(4))	NE	hidroxiprolina	aum. RNAm MMP-1, dism. RNAm TIMP-1, s/dif. RNAm MMP-2 y 9, TIMP 2 y 3
Lin <i>et al.</i> (2007)	Colágeno tipo III	tej. periuretral (14 post. POP-IOE / 12 IOE)	anterior	IHQ y cuant. digital	s/dif. col. I, III, IV, V, VI, elastina, fibro., vitronec. y laminina

POP= prolapso de órgano pélvico, MMP= metaloproteinasas, TIMP= inhibidor tisular de MMP, fibro= fibronectina, vitronec= vitronectina.

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. También se evidenció una menor cantidad en los niveles de elastina en el grupo índice y no hubo diferencias en la cantidad de colágeno tipo I entre ambos grupos. Destacan una menor intensidad de estas alteraciones en las pacientes con terapia de reemplazo hormonal dentro del subgrupo de pacientes postmenopáusicas con prolapso, postulando un rol benéfico de los estrógenos en la mantención o restauración de la fuerza de estos ligamentos. En concordancia con estos hallazgos, Gabriel *et al.*⁽²⁰⁾ encontró un aumento del colágeno tipo III a nivel del ligamento útero-sacro, cercano a su inserción cervical de 25 pacientes postmenopáusicas 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⁽²²⁾. En forma similar al estudio de Jackson ya comentado, Phillips *et al.*⁽²³⁾ también encontró 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 sí, 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 uterosacos (donde también se tomaron muestras) aunque no se pueden extrapolar los resultados a la fascia endopélvica.

Podemos darnos cuenta de las discordancias que nos presenta la literatura en cuanto al contenido de colágeno en el tejido conectivo de las pacientes con prolapso, ya que estos últimos estudios apuntan a un aumento del colágeno total y subtipos III y V al menos, aunque asociado a un ambiente de remodelación de este tejido dado por una mayor actividad de las metaloproteinasas (Tabla 2). Algunos de estos cambios descritos ya han sido comentados previamente en el tejido conectivo como secundarios a procesos de injuria y curación⁽²⁴⁾.

Tabla 2. Estudios que demuestran un aumento del colágeno.

Autor	Colágeno	Lugar muestra	Tipo POP	Ensayo	Otros hallazgos
Kökçü <i>et al.</i> (2002)	Colágeno total	fas. vag. precerv., lig. card., úterosa. y redond. (24 POP II-III /21)	uterino c/s cistocele o rectocele	tricrómica de Gomori en un paso y análisis cualitativo	dism. fibrob., s/dif. elastina
Moalli <i>et al.</i> (2005)	Colágeno tipo III y V	fórnix lat. (62 pre.-post. c/s TRH POP II o > /15 pre.)	NE	IHQ y cuant. digital	aum. MMP-9, s/dif. Col. I, pro MMP-2 y MMP-2
Ewies <i>et al.</i> (2003)	Colágeno tipo III	lig. cardinales (33/25)	uterino con recto/cistocele	IHQ y cuant. digital	aum. tenascina, dism. elastina, s/dif. col. I
Gabriel <i>et al.</i> (2005)	Colágeno tipo III	lig. uterosa. (25 post./16)	uterino c/s cistocele o rectocele	IHQ y cuant. digital	s/dif. col. I
Gabriel <i>et al.</i> (2006)	(-)	lig. uterosa. (17/18)	uterino c/s cistocele o rectocele	IHQ y cuant. digital hidroxiprolina	aum. MMP-2, s/dif. MMP-1
Phillips <i>et al.</i> (2006)	Colágeno total (s/dif.)	epitelio vag. (14 POP II o > /14)	NE		aum. pro MMP-2, s/dif. hidroxi., MMP-2, pro MMP-9 y TIMP-2

POP= prolapso de órgano pélvico, fibrob= fibroblastos, MMP= metaloproteinasa, hidroxi= hidroxiprolina.

En un estudio distinto, en que se midió colágeno en tejido que no cumple función de soporte Wong *et al.*⁽²⁵⁾, describió una disminución del colágeno en el cérvix de 14 pacientes con prolapso e incontinencia urinaria de esfuerzo que iban a histerectomía al compararlas con 17 controles, apuntando a que éste sería un fenómeno que afecta a todos los tejidos. Otro foco de estudio ha sido la cantidad de músculo liso en la pared anterior de la vagina la cual en un estudio llevado a cabo por Boreham *et al.*⁽²⁶⁾ fue medida mediante un análisis morfométrico resultando en una menor área de músculo liso en la pared anterior de 28 pacientes con prolapso de pared anterior de vagina al compararlas con 12 controles. El estudio de Badiou *et al.*⁽²⁷⁾ 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 de riesgo clásicos de esta patología, tales como los partos vaginales, embarazos, obesidad, tos crónica, hipoestrogenismo, factores genéticos, etc.

Finalmente dentro de los estudios más completos se debe mencionar el llevado a cabo por Chen *et al.*⁽²¹⁾ y Lin *et al.*⁽⁹⁾. El primero encontró un aumento en la expresión del RNAm de MMP-1 y una disminución de la expresión del RNAm 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 incontinencia urinaria de esfuerzo y prolapso estadio II o más. No hubo diferencias en la expresión del RNAm de TIMP-2, TIMP-3, MMP-2 y MMP-9 al compararlas con 15 pacientes controles significativamente más jóvenes (63 vs. 47 años). Esto indicaría finalmente un aumento de la degradación del colágeno como posible factor etiológico. El segundo estudio de publicación más reciente realizó mediciones de distintos tipos de colágeno (I, III, IV, V, VI y razón colágeno tipo I/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 (Tabla 1).

EXPERIENCIA LOCAL

Podemos ver que en definitiva mujeres con prolapso tendrían menos colágeno en la fascia que rodea la vagina, así como una preponderancia de un tipo de colágeno más débil. Esto se podría deber a un recambio acelerado o a un aumento de su degradación. También se han visto cambios cuantitativos y estructurales en el contenido de colágeno en el tejido prolapsado⁽²⁴⁾. Hay que tener en consideración la influencia que pueden ejercer sobre el colágeno distintas variables del paciente tales como la edad, estado hormonal, presencia de otras patologías y otras variables no descritas claramente en algunos de estos trabajos previamente mencionados. 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, 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 es importante 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 tan distintos como los ligamentos uterosacros, parametrio, tejido periuretral, epitelio vaginal, etc. Como ya ha sido hecho patente en otra revisión⁽²⁸⁾, la mayoría de los

estudios no tienen confirmación histológica de la muestra y varios miden colágeno en forma indirecta. La Unidad de Piso Pélvico Femenino (UPPF) de nuestro Hospital se ha preocupado de estudiar este tema dada la gran prevalencia de esta enfermedad, con el fin de dilucidar lo que realmente está pasando con el colágeno a nivel del tejido conectivo que envuelve a la vagina, el cual permitiría la ocurrencia de estos defectos sitio-específicos para el prolapso de pared vaginal anterior, el cual es el más frecuente y que forma parte habitual de nuestra consulta. Hemos logrado reunir biopsias de 99 pacientes con prolapso de pared vaginal anterior en un plazo de 36 meses, clasificadas por estadio según el POP-Q, todas las cuales se han realizado en el mismo punto (Ba), lo que ha permitido uniformar los criterios a la hora de comparar y siguiendo criterios de inclusión/exclusión previamente definidos (Tabla 3). Nuestro estudio histológico mediante *immunowesternblot* revela una tendencia hacia una disminución del colágeno tipo III a medida que se progresa en el estadio, asociado a un aumento progresivo del colágeno tipo I⁽²⁹⁾. Ahora, estos hallazgos ¿son causa o consecuencia? Se ha postulado que una disminución del colágeno en el tejido conectivo de la fascia endopélvica facilitaría el prolapso de los órganos pélvicos lo que explicaría muchos de estos resultados; sin embargo, no existen estudios longitudinales que hablen de causalidad, para de esta forma poder atribuir un verdadero rol etiológico o solo un efecto a largo plazo de factores ocurridos años antes en la vida de la mujer. Nuestros resultados son concordantes con un estado reparativo postinjuría, 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, todo esto una vez ya ocurrido el daño y el descenso⁽³⁰⁾.

CONCLUSIÓN

El prolapso genital constituye una patología de gran frecuencia en la consulta ginecológica general, constituyendo una carga económica importante.

Tabla 3. Criterios de inclusión/exclusión protocolo Unidad Piso Pélvico femenino (UPPF).

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.
- Negación a firmar el consentimiento informado.
- Embarazo actual.

En el estudio de su etiología se han identificado diversos factores de riesgo; sin embargo, es la teoría de los defectos sitio-específicos la más empleada para explicar su fisiopatología y tratamiento. Esto ha llevado al estudio del tejido conectivo que rodea la vagina, buscando las alteraciones que este presentaría y que llevarían a la ocurrencia de estos desgarros. Los resultados publicados en la literatura internacional han sido variables y contradictorios, lo que impide sacar una conclusión válida global. Esto podría deberse a diversos problemas metodológicos importantes en su confección; sin embargo, los resultados apuntan hacia una disminución de los niveles de colágeno en estas pacientes, favoreciendo el prolapso de los órganos genitales.

Faltan más estudios y de mejor calidad metodológica que permitan descifrar los cambios que verdaderamente ocurren en el piso pélvico de estas pacientes a fin de redirigir las próximas investigaciones a descubrir factores que pudiesen influir

realmente en su desarrollo y poder pesquisarlos en forma precoz a través de estudio histológico y de esta forma poder establecer tratamientos más acordes a su fisiopatología.

REFERENCIAS

1. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:579-85.
2. Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svärdsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:299-305.
3. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: Gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1160-6.
4. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979-1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:108-15.
5. Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, Thom DH, Vittinghoff, E, Brown J. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the United States. *Obstet Gynecol* 2001;8:646-51.
6. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P *et al.* The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10-7.
7. Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:568-71.
8. Gordon MK, Hahn RA. Collagens. *Cell Tissue Res* 2010;339:247-57.
9. Lin SY, Tee YT, Ng SC, Chang H, Lin P, Chen GD. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J* 2007;18:43-8.
10. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, Klingensmith WL, Shand SH, Meyn LA *et al.* Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:620-7.
11. Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol* 2004;16:558-64.
12. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996;347:1658-61.
13. Takano CC, Girão JB, Sartori MG, Castro RA, Arruda RM, Simões MJ *et al.* Analysis of collagen in parametrium and vaginal apex of women with and without uterine prolapse. *Int Urogynecol J* 2002;13:342-5.
14. Liapis A, Bakas P, Pafiti A, Frangos-Plemenos M, Arnoyannaki N, Creatsas G. Changes of collagen type III in female patients with genuine stress incontinence and pelvic floor prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:76-9.
15. Söderberg MW, Falconer C, Byström B, Malmström A, Ekman G. Young women with genital prolapse has a low collagen concentration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1193-8.

16. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, Gordy SC, Meyn LA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Obstet Gynecol* 2005;160:953-63.
17. Goepel C, Hefler L, Methfessel HD, Koelbl H. Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:659-64.
18. Kökçü A, Yanik F, Çetinkaya M, Alper T, Kandemir B, 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* 2002;266:75-8.
19. Ewies AA, Al-Azzawi F, 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* 2003;19:2189-95.
20. Gabriel B, Denschlag D, Göbel H, Fittkow C, Werner M, Gitsch G *et al.* Uterosacral ligament in postmenopausal women with or without pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2005;16:475-9.
21. Chen BH, Wen Y, Li H, Polan ML. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. *Int Urogynecol J* 2002;13:80-7.
22. Gabriel B, Watermann D, Hancke K, Gitsch G, Werner M, Tempfer C *et al.* Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2006;17:478-82.
23. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, Monga AK. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. *BJOG* 2006;113:39-46.
24. Norton PA. Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:926-38.
25. Wong MY, Harmanli OH, Agar M, Dandolu V, Grody MH. Collagen content of nonsupport tissue in pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1597-1600.
26. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, Schaffer JI, Word RA. Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:56-63.
27. Badiou W, Granier G, Bousquet PJ, Monrozies X, Mares P, 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* 2008;19:723-9.
28. Alperin M, Moalli PA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:544-50.
29. Marambio A, Sandoval C, Valdevenito R, Manríquez V, Naser M, Guzmán R *et al.* Changes in collagen content between different stages of anterior vaginal wall prolapse. Toronto, Canadá: Joint Annual Meeting of the ICS/IUGA. Cuaderno de Resúmenes, 2010.
30. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg* 2001;38:72-140.

CORRESPONDENCIA



Dr. Andrés Marambio Granic
 Unidad de Piso Pélvico Femenino
 Departamento de Obstetricia y Ginecología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Código Postal: 8380456
 Fono: 978 8287
 Fax: 737 0844
 E-mail: amarambio@med.uchile.cl