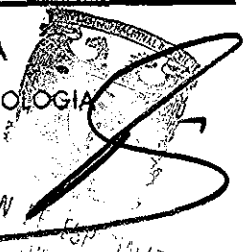


11217 259

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



SUBDIVISION DE INVESTIGACIONES
DIVISION DE INVESTIGACIONES

"ANALISIS ULTRAESTRUCTURAL Y BIOQUIMICO DE COLAGENA EN PACIENTES CON PROLAPSO DE ORGANOS PELVICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA."

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

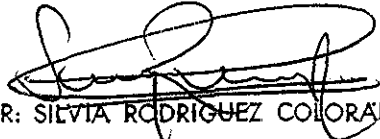


RBA

DIRECCION DE ENSEÑANZA I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :
ROSA VIRGINIA SANDOVAL PIRELA



TUTOR: SILVIA RODRIGUEZ COLORADO

DR. J. ROBERTO AHUED AHUED
DIRECTOR GENERAL

MEXICO, D. F.

FEBRERO, 2002

PROFESOR TITULAR

2002





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis Padres, porque a ellos debo lo que ahora soy, y lo que seré. A mi madre, por enseñarme a ser valiente y consistente. A mi Padre por enseñarme a ser sensible y perseverante.

A mis hermanos. Oswaldo, Maru, Cachi, Mary y Yani, por su compañía y apoyo.
A Abraham, por su amor, por que sin el no hubiera sido posible la culminación de esta etapa de mi vida.

A Tavy, por ser mi Angel, por su protección.

A la Dra. Silvia Rodríguez por su amistad, colaboración y empeño

Al Dr. Cesar Hernández, por su ayuda y apoyo incondicional

Al Dr. Felipe Vadillo por sus conocimientos y contribución en la realización de este trabajo

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION	1
EPIDEMIOLOGIA	2
MARCO TEORICO	7
JUSTIFICACION	13
OBJETIVO	13
MATERIALES Y METODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	26

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema.

El entendimiento de los orígenes del prolapso de órganos pélvicos puede ayudar a mejorar el tratamiento y la identificación de las pacientes en riesgo de padecer esta patología (POP), para prevenir o retardar el desarrollo del mismo, con una intervención temprana o un cambio en el manejo quirúrgico, para evitar la recurrencia

Hasta el momento, se desconoce la etiología precisa del origen del prolapso de órganos pélvicos, al igual que no se comprenden los factores que contribuyen a la recurrencia del problema después de la reparación quirúrgica

La incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) y el prolapso de órganos pélvicos (POP) son patologías que coexisten hasta en un 90% de las pacientes y no se sabe si tienen una etiología en común o simplemente comparten algunos factores de riesgo.

Los factores de riesgo que se mencionan como la multiparidad, productos macrosómicos, partos instrumentados, periodos expulsivos prolongados, partos distócicos, obesidad, pujo crónico, tos crónica, hipoestrogenismo, antecedentes familiares y daño neurológico, pueden tener un papel en el desarrollo de prolapso genital ²

También se han identificado cambios en la estructura de la colágena de los tejidos de las pacientes afectadas por ésta patología; y en ellos se han realizado biopsias de piel, fascia pubocervical, ligamento redondo, vagina, fascia vesicovaginal y músculo pubococcígeo, para el análisis bioquímico y estructural de la colágena ^{3 4 5 6 7}

EPIDEMIOLOGÍA

El prolapso de órganos pélvicos es común, se estima que se realizan por lo menos 400 000 procedimientos quirúrgicos para la corrección de éstos, en mujeres en los Estados Unidos de Norteamérica. Sin embargo, muchos de estos procedimientos fallan inicialmente y las recurrencias de las condiciones que con cierta frecuencia ocurren en las pacientes ⁸

La incontinencia urinaria puede representar un problema social e higiénico para la paciente y se presenta en las mujeres a partir de la edad reproductiva. La frecuencia de éste problema en mujeres entre los 45 a 55 años va de un 22 a un 53%, con algún grado de incontinencia. Sorprendentemente, incluso entre mujeres nulíparas en grupos de edad entre 17 y 25 años, la incidencia de al menos incontinencia ocasional es del 50% y de éstas del 5 al 15% en este grupo de edad, reportan pérdida urinaria diariamente ⁶. Las alteraciones del piso pélvico resultan en incontinencia urinaria o anal y así también prolapso uterovaginal; estas patologías determinan la calidad de vida de un gran número de mujeres de todas las edades en el mundo. La incontinencia urinaria afecta entre el 17 al 45% de las mujeres adultas y se estima que el prolapso uterovaginal es una condición común que cuenta para el 20% de las cirugías ginecológicas mayores. Estos problemas tienen implicaciones significativas en el costo de los servicios de salud, en consecuencia, es de gran importancia identificar los factores etiológicos posibles de la disfunción del piso pélvico pensando en la prevención subsecuente o al menos en la reducción de su impacto

Otros estudiosos estiman que la incontinencia urinaria afecta del 15 al 35% de la comunidad femenina que oscilan entre los 60 años causando impacto físico y psicosocial, y representando un costo estimado de 7 billones de dólares anualmente ⁹

Los factores predisponentes tradicionales se refieren a la edad avanzada el nacimiento vaginal, neuropatía, la obesidad, ejercicio, menopausia (hipoestrogenismo) y los factores congénitos, incluyendo la alteraciones del tejido conectivo del piso pélvico. La importancia relativa de cada uno de estos factores no ha sido bien establecida ¹⁰

El por que una mujer desarrolla prolapso genital sin tener ninguno de estos factores de riesgo, mientras que otra puede realizar trabajos pesados, ser múltipara y nunca desarrollar prolapso, se desconoce. Es probable que estos factores de riesgo jueguen un papel importante solo en mujeres con predisposición al prolapso genital.

Factores que contribuyen a los defectos del piso pélvico.

Tradicionalmente el trabajo de parto y el parto vaginal han sido relacionados como factores significantes en el desarrollo de defectos del piso pélvico. El parto vaginal puede contribuir a los defectos del piso pélvico por daño directo de la fascia endopélvica y las paredes de la vagina y por daño directo e indirecto a los músculos y nervios del piso pélvico.⁸

Estudios realizados por MacLennan y col⁹ establecen que la disfunción del piso pélvico se incrementa mayormente en mujeres con partos vaginales después del primer embarazo. Sin embargo, incluso en mujeres que nunca han estado embarazadas después de la semana 20 de gestación existe un más alto grado de prevalencia de la disfunción del piso pélvico. Estos datos sugieren que el embarazo per se, mas que el parto, puede contribuir a la disfunción del piso pélvico.¹⁰ Existe una tendencia consistente en relacionar al parto vaginal instrumentado con un incremento posterior del riesgo de cerca de casi todos los tipos de morbilidad del piso pélvico. Esto ha sido descrito previamente en muchos estudios y, tanto daño estructural como neurológico durante el trabajo de parto y el parto han sido incriminados. Se piensa que la causa del efecto a largo plazo del embarazo en la función del piso pélvico es la influencia de las hormonas del embarazo en el tejido conectivo. La hormona relaxina se secreta por los ovarios, placenta y decidua durante el embarazo, con niveles de relaxina más altos en el segundo trimestre. Esta hormona tienen un rol putativo en la remodelación del tejido conectivo en los humanos y ha sido asociada con relajación del piso pélvico y otras estructuras que reducen la fuerza tensil del tejido conectivo. Una considerable remodelación del tejido conectivo ocurre en el cuerpo uterino, cervix, articulaciones pélvicas y tejidos perineales tarde en el embarazo y el parto.^{11,27}

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Sobre las bases de evidencias en animales y experimentos in Vitro se ha postulado que la relaxina humana activa la colágenolisis mediante el incremento de la colagenasa y la peptidasa de la colágena. También activa los fibroblastos para producir nueva colágena, pero logra una nueva dilución del tejido conectivo reduciendo la viscosidad de la sustancia por incremento del contenido de agua. Otros factores contribuyentes pueden ser el incremento y la presión prolongada de los músculos del piso pélvico y los ligamentos durante el embarazo.¹⁰

Múltiples estudios han encontrado que el nacimiento por vía vaginal se asocia con el desarrollo de neuropatías pélvicas. El daño de los nervios puede resultar de la compresión directa de estos entre el feto y la superficie materna, así como por el estiramiento de los nervios. Muchas mujeres tienen daño del nervio pudiendo inmediatamente después del parto, pero la mayoría muestran recuperación al final de segundo mes del posparto. Biopsias tomadas de los músculos del piso pélvico muestran evidencia de denervación, lo que ha llevado a la hipótesis de que el daño de los nervios pudendo o pélvico o ambos resultan del nacimiento por vía vaginal y puede ser una causa de incontinencia urinaria y fecal.⁸ Según Allen el hallazgo más significativo en el estudio de la neurofisiología del piso pélvico se relaciona con el hecho de que, el parto vaginal causa denervación parcial de piso pélvico en la mayoría de las mujeres.^{12 13 25}

Existe poca duda de que la rutina de cada día somete a los nervios y músculos a pequeñas cantidades de trauma, lo cual se acumula a través del tiempo. Algún grado de denervación es meramente una función natural de uso continuo de los músculos y nervio. Un incremento relacionado con la edad en la densidad de las fibras se encuentra rutinariamente en todos los grupos de músculos estudiados, incluso en pacientes asintomáticos. No sorpresivamente estos fenómenos se extienden a los músculos del piso pélvico y el esfínter anal y proveen un cambio gradual de denervación por lo cual la función del piso pélvico debe establecerse.¹⁴

La menopausia se asocia con una marcada reducción en la producción de estrógenos endógenos. Bajos niveles de estrógenos sanguíneos circulantes tiene varios efectos de deterioro, incluyendo aquellos del tracto urinario bajo. El epitelio

vaginal se hace atrófico y seco lo cual causa incomodidad vaginal, prurito y dispareunia. El epitelio se edematiza y contribuye a los síntomas urinarios incluyendo frecuencia, urgencia, disuria e incontinencia. La disminución del efecto estrogénico en el tejido periuretral puede contribuir a la laxitud del piso pélvico y a la incontinencia de estrés. Cambios en el pH vaginal y la flora normal pueden predisponer a las ancianas a infección es del tracto urinario. Los resultados reportados por Fantl en su análisis indican, que se debe apoyar la impresión del beneficio de los estrógenos para el manejo de la incontinencia urinaria y que no hay evidencia que muestre una contraindicación en su uso. Los estrógenos son conocidos por tener una mayor efecto en muchos aspecto de la calidad de vida y es posible que la incontinencia urinaria mejore subjetivamente debido a los efectos de los estrógenos en otros órganos.

También factores congénitos han sido relacionados con la disfunción de los órganos pélvicos. Las condiciones que afectan la medula espinal y las vías nerviosas de la pelvis (por ejemplo distrofia muscular, trauma, mielodisplasia, mielomeningocele) resultan en una parálisis flácida de los músculos del piso pélvico y prolapso de los mismos. La espina bífida ha sido reconocida como una causa potencial de prolapso. Findley encontró que más del 80% de los prolapso uterinos en recién nacidos y mujeres nulípara han sido asociados con espina bífida. La espina bífida oculta también ha sido correlacionada con el desarrollo de prolapso y la incontinencia urinaria de estrés. Mujeres con extrofia de la vejiga tienen una marcada propensión para prolapso. Esta condición es el resultado de la falla embriológica de la fusión media. Mujeres con extrofia de la vejiga tienen tanto defecto complejo como ausencia total de la pared abdominal baja, vejiga anterior y uretra. Stanton, reportó un 10% de incidencia de prolapso en pacientes con extrofia de la vejiga. Otros han encontrado una incidencia del 50% ^{8,26}

Otros factores como el incremento de la presión intraabdominal se ha asociado al desarrollo de prolapso de los órganos pélvicos. Se cree que la obesidad contribuye por incremento de la presión abdominal transmitida a los órganos pélvicos. Esta teoría se apoya por las observaciones de Bump y col quienes midieron la presión intravesical en un grupo de mujeres con obesidad mórbida

antes y después de cirugía de bypass gástrico. La marcada pérdida de peso después de la cirugía resulta en una reducción de la presión intravesical ¹⁵

Las condiciones respiratorias crónicas asociadas con una tos fuerte y repetitiva de piensa predisponen al prolapso y a la incontinencia urinaria de estrés, Bump y McClish demostraron un marcado incremento de la incidencia de la incontinencia urinaria de estrés en fumadoras de cigarrillos mas frecuentemente y con tos mas violenta. Sin embargo, ciertos químicos en el cigarrillo pueden también debilitar los tejidos pélvicos¹⁵

Algunas actividades ocupacionales y recreacionales resultan en un incremento repetido y prolongado de la presión intraabdominal. En una revisión realizada por Jorgensen y col. en 1 6 millones de mujeres, el riesgo de necesitar una operación para prolapso genital se incremento en un grupo de enfermeras en quienes su trabajo requería levantar objetos pesados ¹⁶ Igualmente, se reportan en trabajos de Nygaard relación del prolapso del piso pélvico con el ejercicio. En décadas pasadas han sido reportadas muchas investigaciones en relación a los efectos del ejercicio en la mayoría de los órganos y estructuras del cuerpo. Una excepción notable en esta tendencia es el efecto del ejercicio en el sistema urogenital bajo. Es claro según este estudio que la incontinencia durante el ejercicio no es inusual con una de tres mujeres refiriendo episodios de incontinencia durante el ejercicio. Incluso entre nulíparas una de siete, notaron pérdida de orina durante el ejercicio

MARCO TEÓRICO

El factor dominante en la evolución del piso pélvico es el desarrollo de la posición erecta en el ser humano. Observaciones hechas por los antropólogos establecen que los mamíferos cuadrúpedos presentan estructuras similares en huesos, músculos, y órganos; y hasta el momento no han presentado los problemas a los que se enfrentan las mujeres como resultado de la fuerza de la gravedad sobre el piso pélvico.

Los órganos pélvicos están sostenidos principalmente por el músculo elevador del ano, el diafragma urogenital, y la fascia endopélvica. El cuerpo perineal sirve como punto de fijación para la porción distal de la vagina y el ano. Los tejidos laxos de la pelvis derivan su último soporte de la pelvis ósea.

La fascia endopélvica está formada por una matriz de colágena, elastina y fibras musculares lisas. No es una fascia bien definida como la de la pared abdominal o de los músculos esqueléticos, pero es una porción de fascia visceral en la cual están embebidos los órganos pélvicos. A través de líneas de tensión, la fascia endopélvica desarrolla estructuras de soporte denominadas ligamentos (uterosacros, cardinales, etc.). Estos ligamentos son para el soporte visceral y no se parecen a los ligamentos como aquellos de los músculos esqueléticos.¹⁴

La fascia endopélvica de la pared vaginal anterior se denomina fascia pubocervical. Esta sujeta distalmente cerca de la uretra y la pared vaginal superior, próxima al anillo facial cerca del cervix y lateralmente al arco tendinoso de la fascia endopélvica en ambos lados. La fascia pubocervical se encarga del soporte de la pared vaginal anterior y los órganos que descansan arriba de ella (uretra y cuello vesical).¹⁴

La teoría integral de la incontinencia urinaria en la mujer presentada por Petros y Ulmsten^{28,29} analiza la interrelación compleja de las estructuras específicas involucradas en el mecanismo de continencia. De acuerdo con esta teoría, el esfuerzo y los síntomas de urgencia pueden ambos derivar de las mismas fuentes anatómicas: una vagina laxa. Esta laxitud puede ser ocasionada por un defecto

dentro de la pared vaginal misma o en sus estructuras de soporte como los ligamentos, fascias y músculos, con sus inserciones de tejido conectivo. Debido a que la incontinencia en la mujer está con frecuencia asociada al descenso de la pared vaginal, es razonable asumir que la fascia pubocervical está involucrada como parte de los mecanismos de soporte de la vejiga en la continencia. Debido a que la fascia provee la fuerza tensil de la vagina y contribuye al soporte del piso pélvico de la vejiga, se postuló que la debilidad de la fascia pubocervical puede contribuir a las manifestaciones clínicas de incontinencia urinaria. Reportes recientes han mostrado una asociación no solo entre anomalías en la colágena y la incontinencia urinaria, sino también entre la colágena y el prolapso uterovaginal¹⁸.

Se cree ampliamente que una anomalía subyacente del tejido conectivo en los ligamentos del piso pélvico y la fascia, es una causa de alteración en el soporte pélvico. Esto es apoyado por estudios realizados en pacientes con Síndrome de Marfan y Ehlers Danlos quienes tienen altas tasas de incontinencia urinaria y prolapso de órganos pélvicos¹⁹.

Para la continencia urinaria en las mujeres algunos estudios han encontrado la importancia de la función óptima del ligamento pubouretral, músculo pubococcigeno y tejido conectivo de la pared vaginal anterior. La mayor parte de la constitución de los ligamentos y la fascia pubocervical son de tejido conectivo fibroso. Las colágenas tipo I, III y VI son los componentes predominantes en este tipo de tejido conectivo. La colágena tipo I proporciona rigidez en el soporte y se encuentra en altas concentraciones en huesos y ligamentos. La colágena tipo III proporciona flexibilidad y distensibilidad y se encuentra comúnmente en las paredes de los vasos y ambos tipos de colágena se encuentran en el tejido conectivo pélvico. La fuerza tensil del tejido depende principalmente de la organización de las fibras de colágena. La relación entre los diferentes tipos de colágena y la presencia de proteoglicanos, es indispensable para la formación de las fibras de colágena en el espacio extracelular y de ello resultan las propiedades mecánicas del tejido.

Algunos autores como Falconer han sugerido que las alteraciones en estos componentes del tejido conectivo resultan de importancia en el desarrollo de la incontinencia y prolapso²⁰. Resultados encontrados por Falconer y col apoyan la hipótesis de que la incontinencia urinaria genuina de esfuerzo (IUE) se relaciona con cambios demostrables en el metabolismo del tejido conectivo. Dentro de estos estudios, resaltan los hallazgos en fibroblastos de la piel de mujeres con IUE, que producen y secretan 30% menos de colágena que los fibroblastos de mujeres continentales. El defecto bioquímico que se asocia a este hallazgo muestra disminución importante de la incorporación de residuos de hidroxiprolina dentro de la colágena, que se acompañan de disminución de la secreción de colágena bajo las condiciones de cultivo, lo que seguramente se puede relacionar con la presencia de cadenas defectuosas de la proteína. Adicionalmente, se demostró que las mujeres con IUE tienen aproximadamente 40% menos colágena en la piel, lo cual concuerda con la disminución de la producción de colágena en cultivo. Sin embargo, dado el diseño del estudio, no se demostró si la disminución de la producción de colágena también ocurre en fibroblastos de la región urogenital. La observación de que las concentraciones de colágena eran 25% menores en el ligamento redondo, sugieren que la producción de colágena también disminuye en esta región^{20,25}.

Según Keane y col quienes realizaron un estudio con mujeres nulíparas premenopáusicas con y sin IUE, es posible demostrar reducción significativa en el contenido de colágena de mujeres con IUE en un rango de 1.9 a 5.8%. El análisis también sugiere que la proporción de colágena tipo I y tipo III se altera en el grupo de mujeres con IUE. Según sus resultados, las mujeres premenopáusicas con incontinencia urinaria de esfuerzo tienen menor cantidad de colágena en el tejido conectivo, con reducción en la colágena tipo I y reducción en el contenido de uniones entre cadenas de colágena. ¹⁸

Estudios realizados por Rechberger mostraron concordancia con lo mencionado por otros autores y demostraron que existe disminución significativa en la concentración de colágena total en la fascia vesical de mujeres con IUE. Considerando que ésta disminución puede ser causada por defectos locales ⁶.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Según otros estudios de Rechberger⁷ el mecanismo subyacente de la disminución de la concentración de colágena es una disminución en la biosíntesis de la misma más que un incremento en la degradación. La función de soporte de la uretra puede estar disminuida como una consecuencia de la reducción de la concentraciones de colágena, y esto contribuir al desarrollo de incontinencia urinaria.

Otros estudios realizados por Liapis y col⁸ apoyan esta teoría y sugieren una disminución de la colágena tipo I con disminución de la fuerza tensil de la fascia pubocervical alterando el soporte que provee al cuello de la vejiga⁵.

Según Chaliha y col⁹ la alta prevalencia, independientemente de la paridad sugiere que puede haber una predisposición individual a la debilidad del piso pélvico. Si las anomalías de la colágena predisponen a la incontinencia, podrían tener patrón familiar. La identificación de las variables obstétricas que pueden incrementar el riesgo de trauma del piso pélvico en mujeres con riesgo heredado de defectos del piso pélvico puede ser plausible de modificación. Otros estudios concuerdan con estos hallazgos^{21,22}

El tejido conectivo es el cemento del cuerpo, su componente principal es la colágena, la cual existe como fibras en la matriz extracelular. En este lugar se ensambla con cantidades variables de otros componentes del tejido conectivo, lo que incluye a los proteoglicanos (grandes polisacáridos unidos a las proteínas) y otras glucoproteínas, como la elastina. Algunos de estos componentes desempeñan funciones especializadas como los glucosaminoglicanos, que son mucopolisacáridos que forman una capa protectora en la vejiga. Otros componentes del tejido conectivo incluyen a la reticulina y a la red microfibrilar, la cual puede proveer una plataforma en la cual las fibras se organizan y forman; y con ello resulta la estabilización de las fibras de colágena¹⁴.

La colágena es la proteína más común en el cuerpo humano y es el mayor componente estructural de las paredes de la vejiga. Es una familia de proteínas tan abundante que en su conjunto cuenta para el 30% del peso magro del tejido humano. Las fibras de colágena tienen la fuerza tensil de un cable fino de acero y su fuerza extraordinaria puede proveer a los tejidos con las características

mecánicas. Puede dar también alguna flexibilidad (dada principalmente por la elastina) debido a que ciertos tipos de colágena forman fibras que son más pequeñas y orientadas al azar. Para entender por qué la colágena se encarga de la fuerza de los tejidos es importante examinar la estructura de la misma. La colágena se produce por diferentes células, aunque la célula productora típica es el fibroblasto. La estructura primaria de ésta proteína contiene alta proporción del aminoácido glicina, que se encuentran cada tercera posición con una configuración que permite a la colágena formar una hélice fuerte debido a que los residuos de glicina son muy pequeños. La especificidad de este patrón significa que los errores o las sustituciones podrían afectar la estructura y últimamente la función de las fibras. La conformación de hélice es entonces un importante atributo de la colágena. Los dos otros aminoácidos comunes en su estructura son prolina e hidroxiprolina. Estos aminoácidos pueden formar uniones cruzadas que estabilizan las cadenas de colágena. Dentro de las células, tres cadenas de procólágena están unidas entre sí por uniones localizadas entre los residuos de hidroxiprolina, en cada cadena individual y plegadas dentro de la triple hélice. Esta es la forma en la que la proteína es canalizada al retículo endoplásmico, de donde después pasa al aparato de Golgi, para ser finalmente exportada en vesículas al espacio extracelular. Fuera de la célula, la proteína experimenta cambios postransduccionales que pueden sucederse a lo largo de los años. Fuera de la célula, la colágena se ensambla en fibras. De alguna manera asistida por la fibronectina y otros proteoglicanos, la triple hélice de colágena (denominada tropocolágena) espontánea y rápidamente se alinea con otras tropocolágenas para formar fibras. Las tropocolágenas descansan, terminación con terminación, de manera que las fibras se continúan unas con otras indefinidamente y la transición de la terminación de una tropocolágena a la próxima se realiza de manera tan asegurada, que ninguna región de las fibras está debilitada en comparación con la otra. El número de cadenas y el tipo de colágena puede ser alterada dentro de las fibras para producir fibras más delgadas y el tamaño de la fibra puede ser acortada según su colocación o la longitud dada por el anclaje entre las estructuras. Así, la función de las fibras de colágena puede variar

grandemente dependiendo de su composición. La colágena en fibras maduras, con la formación de uniones cruzadas, que se forman entre las unidades de tropocolágenas adyacentes para fortalecer las fibras posteriores y las uniones cruzadas más fuertes, que se encuentran entre los residuos de hidroxilisina y entre los residuos de hidroxiprolina. Estas uniones cruzadas son tan importantes que la fuerza de las fibras de colágena es tal, que cualquier interrupción en sus uniones resulta en una pérdida dramática de la fuerza del tejido. Esto puede pasar en los individuos simplemente debido a la sustitución de los residuos de amino ácidos que debilita la cadena de colágena»²³

Se conocen actualmente 20 diferentes tipos de colágena, con aproximadamente 30 genes únicos para cada tipo diferente, los cuales codifican para un único polipéptido de colágena. La colágena tipo III es un trímero de tres cadenas alfa 1 idénticas. En el tejido se forman fibras más pequeñas y organizadas al azar. Es más propensa a la degradación por la colagenasa, pero tiene un número suficiente de uniones disulfuro para mantener la triple hélice junta. Usualmente se encuentra junto con la tipo I en varios grados. Se observa en grandes proporciones en los tejidos que requieren de algún grado de flexibilidad como la piel, aorta, pulmonares, útero, ligamentos y fascias. La proporción de colágena tipo I:III en el útero es de aproximadamente 2:1. La proporción de colágena tipo I a tipo III y las características similares de la colágena misma, pueden tener implicaciones importantes en el útero, ligamentos y estructuras fascias.²³

El tejido conectivo endopélvico tiene un papel importante en el soporte y suspensión de los órganos pélvicos. La colágena es responsable de la fuerza del tejido conectivo de la pelvis.^{24,25}

JUSTIFICACIÓN

La respuesta de, cual es la etiología de las alteraciones del piso pélvico aún no ha sido resuelta; considerándose de importancia, el conocimiento de datos sobre los cambios de la estructura de la colágena en nuestra población, ya que ésta tiene un papel importante en el mecanismo de sostén de los órganos pélvicos. Reportes recientes han mostrado una asociación entre las anomalías en la estructura de la colágena y la presencia de incontinencia urinaria, así también se ha establecido una relación directa entre la colágena y el prolapso uterovaginal¹⁸.

Se cree ampliamente que una anomalía subyacente del tejido conectivo en los ligamentos del piso pélvico y la fascia, es una causa de alteración en el soporte pélvico. Esto es apoyado por estudios realizados en pacientes con Síndrome de Marfan y Ehlers Danlos quienes tienen altas tasas de incontinencia urinaria y prolapso de órganos pélvico¹⁹.

El soporte normal de los órganos pélvicos depende de una combinación de fascias y músculos. El entendimiento de la naturaleza de este soporte ayuda al enfoque del tratamiento, tanto quirúrgico como médico, del prolapso de órganos pélvicos. Se desconoce si existe algún tipo específico de defecto responsable de la producción de estas alteraciones, como las alteraciones de la colágena del tejido conectivo. Por lo tanto existe la necesidad de un enfoque multidisciplinario que permita resolver este, que al momento representa un problema de salud para la población femenina.

OBJETIVO

El objetivo principal de esta investigación fue el análisis de las características ultraestructurales y bioquímicas de la colágena por medio de biopsias tomadas de la fascia pubocervical, y el establecimiento de una correlación de las alteraciones de la colágena con el prolapso de órganos pélvicos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JUSTIFICACIÓN

La respuesta de, cual es la etiología de las alteraciones del piso pélvico aún no ha sido resuelta; considerándose de importancia, el conocimiento de datos sobre los cambios de la estructura de la colágena en nuestra población, ya que ésta tiene un papel importante en el mecanismo de sostén de los órganos pélvicos. Reportes recientes han mostrado una asociación entre las anomalías en la estructura de la colágena y la presencia de incontinencia urinaria, así también se ha establecido una relación directa entre la colágena y el prolapso uterovaginal¹⁸.

Se cree ampliamente que una anomalía subyacente del tejido conectivo en los ligamentos del piso pélvico y la fascia, es una causa de alteración en el soporte pélvico. Esto es apoyado por estudios realizados en pacientes con Síndrome de Marfan y Ehlers Danlos quienes tienen altas tasas de incontinencia urinaria y prolapso de órganos pélvico¹⁹.

El soporte normal de los órganos pélvicos depende de una combinación de fascias y músculos. El entendimiento de la naturaleza de este soporte ayuda al enfoque del tratamiento, tanto quirúrgico como médico, del prolapso de órganos pélvicos. Se desconoce si existe algún tipo específico de defecto responsable de la producción de estas alteraciones, como las alteraciones de la colágena del tejido conectivo. Por lo tanto existe la necesidad de un enfoque multidisciplinario que permita resolver este, que al momento representa un problema de salud para la población femenina.

OBJETIVO

El objetivo principal de esta investigación fue el análisis de las características ultraestructurales y bioquímicas de la colágena por medio de biopsias tomadas de la fascia pubocervical, y el establecimiento de una correlación de las alteraciones de la colágena con el prolapso de órganos pélvicos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio doble ciego con pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología entre Mayo del 2000 y Mayo del 2001. Se incluyó una población total de 17 pacientes, que fueron divididas en dos grupos. De estas el grupo I, incluyó 11 pacientes con prolapso de órganos pélvicos, que acudieron a la Coordinación de Urología ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología y a las que se les realizó evaluación clínica completa, estudio de cistoscopia y de urodinámica, para establecer el diagnóstico de incontinencia urinaria (IU), y cuantificación del prolapso de órganos pélvicos (POP). Estas pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico para corrección del POP y en algunas pacientes de la incontinencia urinaria (IU). Obteniéndose la muestra del excedente de mucosa vaginal y fascia pubocervical resecado durante el procedimiento quirúrgico,

El grupo II (grupo control), de 6 paciente sin POP ni IU, las cuales se sometieron a histerectomía total abdominal por el diagnóstico de miomatosis uterina. Y de las cuales se tomó muestra del tercio superior de vagina (cúpula), durante el procedimiento quirúrgico mencionado.

Toma de muestras biológicas.

Las muestras tomadas tenían un diámetro total de 0.5 a 1.0 cm, las mismas se colocaron en solución salina de Hanks fría y se transportaron al laboratorio para su análisis. Cada muestra fue separada en diferentes fracciones para su análisis. Todas las muestras fueron procesadas dentro de los siguientes 20 minutos posteriores a su toma. A cada muestra se le asignó un código de identificación que

conservó el cirujano y el diagnóstico no fue revelado a los investigadores que analizaron las muestras

Microscopía electrónica.

Las muestras fueron colocadas en buffer de fosfatos salino 0.16 M (PBS) pH 7.2, ya en el laboratorio el tejido fue fragmentado en tamaños pequeños de aproximadamente 3mm^3 , estos se fijaron con paraformaldehído al 4% disuelto en el mismo amortiguador durante 90 minutos a 4°C . Posteriormente se efectuaron tres lavados de 5 min. cada uno para realizar deshidratación con alcoholes de concentración graduales (70 %,80%, 90%, 100%); se realizaron tres cambios de una hora en cada uno. La preinclusión del tejido se realizó en tres fases: en la primera se colocaron los fragmentos en una mezcla de resina LR White (LRW) (Polyscience) por dos partes de alcohol absoluto durante tres horas a 4°C . La segunda fase se realizó colocando dos partes de resina por una de alcohol absoluto durante el mismo tiempo y temperatura. En la tercera fase se colocaron los fragmentos de tejido en resina pura durante toda la noche a 4°C . Los fragmentos se colocaron en cápsulas de gelatina con resina pura y en una estufa a 50°C para su polimerización. De los bloques obtenidos se quitó el exceso de resina formando una pirámide trunca de base trapezoidal que contenía el fragmento de tejido; posteriormente se realizaron cortes en un ultramicrotomo (LKB) de un grosor aproximado de 300 nm , con ellos se hizo una preparación para el microscopio óptico, para esto los cortes se tiñeron con azul de toluidina, en estos cortes se escogió la zona para estudiar al microscopio electrónico (ME). Se utilizó un microscopio electrónico marca Zeiss.

Zimografía

Con objeto de identificar las diferentes actividades enzimáticas presentes en cada una de las muestras, se preparó un extracto de los tejidos. Se procesaron aproximadamente 100 mg de tejido en 500 μL de un buffer de Tris pH 7.4 con NaCl 0.15 M, CaCl_2 100 mM y Tritón x-100 0.1% y el tejido se homogenizó en un equipo Polytron. El homogenado se centrifugó a 14,000 rpm x 30 minutos y se

analizó el sobrenadante por zimografía. Se procesaron alícuotas de todos los extractos mediante la técnica de geles/sustrato con las modificaciones sugeridas por Fisher et al. Se corrieron electroforesis en geles de poliacrilamida-SDS al 10% copolimerizado con gelatina al 2%. Se utilizó un sistema con formato de mini-gel (Bio-Rad, Richmond, CA). Se aplicaron de 1 a 5 μg de proteína a cada carril en condiciones no desnaturalizantes y se corrieron a 10 mA constantes durante cuatro horas. Los geles se lavaron con Tritón X-100 durante 30 minutos para eliminar el SDS y se incubaron durante veinticuatro horas a 37°C en solución de Tris 50 mM pH 7.4 con NaCl 0.15 M, azida de sodio 0.02% y CaCl_2 30 mM o en presencia de amortiguador sin calcio al que se agregó EDTA 20 mM como quelante e inhibidor de metaloproteasas. Al finalizar la incubación los geles se tiñeron con azul de coomasie R-250. En cada corrida se incluyó un carril que contenía marcadores de peso molecular preteñidos con un intervalo de 200 a 14 kDa y MMP-9 obtenida de la línea celular U-937 como control de actividad. Con este método las enzimas con actividad gelatinolítica se aprecian como bandas de lisis contra un fondo de sustrato no degradado. Estas bandas fueron cuantificadas por densitometría en un equipo AlphaDigidoc (San Carlos CA) y expresadas como *actividad relativa*.

Inmunotransferencia.

Aproximadamente 500 mg de tejido fueron homogenizados de manera manual con tijeras finas y en frío. El total de la muestra se colocó en 100 mL de una solución de ácido acético 0.5 M al que se agregó 1.0 mg/mL de pepsina de bovino (Sigma Chemical Co., St Louis MO). Las muestras fueron mantenidas en agitación en frío, durante 24 horas y al cabo de ese tiempo se realizó una segunda extracción bajo las mismas condiciones. Ambas extracciones fueron procesadas juntas y a continuación se precipitó la colágena extraída con cloruro de sodio 5.0M. La colágena precipitada se redisolvió en ácido acético 50 mM y se dializó contra buffer de fosfatos de potasio pH 7.4 para ser analizado por inmunotransferencia. La inmunotransferencia (western blotting) fue realizada utilizando de 1 a 5 μg de proteína por carril en geles de poliacrilamida al 8% con SDS bajo condiciones

reductoras La transferencia de la proteína a membranas Immobilon-P (Millipore, Medford, USA) se realizó con 40 V durante 18 horas a 4°C utilizando el método descrito por Towbin El revelado de las membranas se realizó con anticuerpos policlonales monoespecíficos contra colágenas tipos I y III (MMP2). Los anticuerpos primarios fueron detectados con reactivos del kit Vectastain ABC.

RESULTADOS.

Todos los sujetos del estudio fueron reclutados del Departamento de Urología Ginecológica y de Servicio de Ginecología como parte del estudio. En el grupo I (grupo con POP), con un total de 11 pacientes, el promedio de edad calculado fue de 45.9 con una desviación estándar de ± 7.3 . Se calculó para las gestas una mediana de 5, y para la paridad de 6. Las pacientes contaban con una talla promedio de 1.55 metros (con un rango de 1.45 a 1.64 metros). El promedio de peso calculado para la muestra fue de 63.1 Kg. Con una desviación estándar de ± 4.8 , el índice promedio de masa corporal fue de 26.5 con una desviación estándar de ± 1.84 .

Se diagnosticó prolapso de órganos pélvicos (POP) en todos los casos (11 casos). Posterior a la realización de estudios urodinámicos se diagnosticó incontinencia urinaria en 7 casos. De estos 3 pacientes tuvieron incontinencia urinaria de esfuerzo, 2 incontinencia urinaria mixta, 1 incontinencia dual, y 1 incontinencia urinaria por rebosamiento, (ver tabla 1). De los procedimientos quirúrgicos realizados, 9 fueron histerectomías vaginales, 1 histerectomía total abdominal, 2 Operaciones de Burch y 1 procedimiento de aguja (ver tabla 2). Las patologías asociadas fueron un caso de hipertensión arterial sistémica crónica, uno de hipotiroidismo, una cardiopatía congénita (estenosis subaortica), dos casos de diabetes mellitas 2, un caso de hiperplasia endometrial y seis de ellas con síndrome climatérico. Esto no tuvieron ninguna significación en la evaluación de las pacientes.

Tabla 1. Grupo 1. No. De pacientes con Incontinencia Urinaria y Tipos de incontinencia.

Incontinencia Urinaria (tipo)	No. De pacientes
Incontinencia urinaria de esfuerzo	3
Incontinencia urinaria mixta	2
Incontinencia dual	1
Incontinencia urinaria por rebosamiento	1
Sin incontinencia urinaria	4

Tabla 2. Grupo 1. Tipo de cirugía realizada.

Cirugía realizada	No de pacientes
Histerectomía total vaginal	9
Histerectomía total abdominal	1
Colporrafia anterior y posterior	10
Procedimiento de Burch	2
Procedimiento de aguja	1

Del segundo grupo de estudio (grupo control) se reclutaron un total de 6 pacientes, la edad promedio fue de 44.8 años con una desviación estándar de ± 3.42 . para las gestas una mediana de 3, las paras con una mediana de 2. Se encontró una talla promedio de 1.50 (rango entre 1.51 a 1.62), peso promedio de 73.1 con una desviación estándar de ± 10.9 , el Índice de Masa Corporal promedio fue de 31 con una desviación estándar de ± 3.9 . Todas con diagnóstico de miomatosis uterina sometidas a histerectomía total abdominal. En relación a las patologías asociadas se encontró 1 caso de hiperplasia endometrial, dos con síndrome climatérico un caso de cardiopatía congénita (estenosis subaortica)

En relación a la edad no se identificaron diferencias significativas en los dos grupos, ($p = 0.02$ mediante t de student) lo que contrasta con lo reportado en la literatura en donde se relaciona a la edad con la aparición de prolapso de órganos

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

pélvicos producido por un incremento de la densidad de las fibras y una denervación propia del envejecimiento.

Nuestros hallazgos en la población de pacientes con POP apoyan a lo establecido en la literatura en donde se establece que la paridad se encuentra en relación directamente proporcional con la aparición de defectos del piso pélvico. Las pacientes del grupo I tuvieron una mediana mayor en relación al número de gestas y a la paridad que las pacientes del grupo control, lo que podría traducirse en un desplazamiento mayor de estas variables en relación al grupo control. Sin embargo algunos mencionan, que la paridad en si no tiene relación directa con la producción de POP y que esto podría ser consecuencia más de la acción de las hormonas del embarazo que del parto vaginal per se

Por el contrario el peso e índice de masa corporal tuvo un promedio mayor en las pacientes controles en comparación con las pacientes con POP (con diferencias estadísticamente significativas, peso con $p = 0.039$ e IMC con $p = 0.04$ con prueba de t de student), esto es contrario a lo esperado y no se correlaciona con lo mencionado en la literatura en donde se ha encontrado una relación directa entre el aumento de la presión intraabdominal (obesidad) y la aparición de POP (tabla 3)

Tabla 3. Características de los grupos estudiados.

PACIENTES	EDAD	GESTAS	PARAS	TALLA	PESO	IMC
	Promedio	Mediana	Mediana	promedio	Desviación estándar	Desviación estándar
GRUPO I	45.9	5	6	1.55	63.1	26.5
GRUPO II	44.8	3	2	1.50	73.1	31

Fue posible analizar la ultraestructura y bioquímica de cuatro muestras del grupo de pacientes con prolapso y/o incontinencia urinaria y tres muestras del grupo de pacientes control.

No se identificaron diferencias en el arreglo ultraestructural del tejido conectivo de las muestras analizadas. La única diferencia demostrable es la apariencia de un menor contenido de fibras de colágena en las muestras de las pacientes con prolapso y/o incontinencia urinaria, aunque la microscopia no es una técnica cuantitativa para este efecto (figura a y b). No se encontraron otras diferencias.

La colágena extraída de las muestras de los tejidos y analizadas mediante inmunotransferencia reveló que el contenido de colágena tipo III fue mayor en las muestras provenientes de pacientes con prolapso. El análisis densitométrico de las membranas transferidas reveló, que existe un incremento del 77% (rango de 42 a 83%) de colágena tipo III en este grupo de muestras. Al utilizar los valores absolutos de la densitometría (píxeles, unidades arbitrarias) se demostró incremento significativo de la densidad de las bandas de colágena tipo III ($p < 0.01$, prueba de student). Por otro lado la colágena tipo I no se modificó de manera significativa en las muestras analizadas al comparar los grupos (figura A,B).

La actividad enzimática extraída de las muestras y con actividad gelatinolítica mostró incremento en la actividad medida en los geles de zimografía con gelatina (figura C,D) y presencia de mayor número de enzimas. Esta técnica no permite la identificación de las enzimas específicas pero proporciona una idea directa del número total de enzimas y su actividad presente en el tejido.

DISCUSIÓN

Para la continencia urinaria en las mujeres algunos estudios han encontrado la importancia de la función óptima del ligamento pubouretral, músculo pubococcigeno y tejido conectivo de la pared vaginal anterior. La mayor parte de la constitución de los ligamentos y la fascia pubocervical está constituida por tejido conectivo fibroso. La colágenas tipo I, III y VI son los componentes predominantes en este tipo de tejido conectivo. La fuerza tensil del tejido depende principalmente de la organización de las fibras de colágena. La relación entre los diferentes tipos de colágena y la presencia de proteoglicanos como la decorina y la fibromodulina son indispensables para la formación de las fibras de colágena en el espacio extracelular y de ello resultan las propiedades mecánicas del tejido.

Algunos autores como Falconer han sugerido que las alteraciones en estos componentes del tejido conectivo resultan de importancia en el desarrollo de la incontinencia urinaria y el prolapso de órganos pélvicos.²⁰ Resultados encontrados por Falconer y col. apoyan la hipótesis de que la incontinencia urinaria genuina de esfuerzo (IUE) se relaciona con cambios demostrables en el metabolismo del tejido conectivo. Dentro de estos estudios, resaltan los hallazgos en fibroblastos de la piel de mujeres con IUE, que producen y secretan 30% menos de colágena que los fibroblastos de mujeres continentales. El defecto bioquímico que se asocia a este hallazgo muestra disminución importante de la incorporación de residuos de hidroxiprolina dentro de la colágena, que se acompaña de disminución de la secreción de colágena bajo las condiciones de cultivo, lo que seguramente se puede relacionar con la presencia de cadenas defectuosas de la proteína. Como complemento a lo anterior, se demostró que las mujeres con IUE tienen aproximadamente 40% menos colágena en la piel, lo cual concuerda con la disminución de la producción de colágena en cultivo. Sin embargo, dado el diseño del estudio, no se demostró si la disminución de la producción de colágena también ocurre en fibroblastos de la región urogenital. La observación de que las concentraciones de colágena eran 25% menores en el

ligamento redondo, sugieren que la producción de colágena también disminuye en esta región ²⁰. En nuestro estudio no se cuantificó colágena total pero de acuerdo a las observaciones realizadas, no parece haber diferencias en el contenido, aunque en la microscopia electrónica algunos hallazgos podrían relacionarse con este dato. Es necesario un enfoque directo para cuantificar la concentración de colágena en los tejidos.

Según Keane y col quienes realizaron un estudio con mujeres nulíparas premenopáusicas con y sin IUE, es posible demostrar reducción significativa en el contenido de colágena de mujeres con IUE en un rango de 1.9 a 5.8%. El análisis también sugiere que la proporción de colágena tipo I y tipo III se altera en el grupo de mujeres con IUE. Según sus resultados, las mujeres premenopáusicas con incontinencia urinaria de esfuerzo tienen menor cantidad de colágena en el tejido conectivo, con reducción en la colágena tipo I y reducción en el contenido de uniones entre cadenas de colágena ¹⁸. Nuestros hallazgos apoyan la posibilidad de alteración en las proporciones de los tipos genéticos de colágena, a favor del tipo genético III. La evidencia aportada con la extracción e inmunolocalización de estos tipos genéticos, permite suponer que el tejido conectivo de las pacientes con prolapso y/o incontinencia urinaria es más laxo, aunque será necesario evaluar de manera directa sus propiedades biomecánicas.

Estudios realizados por Rechberger mostraron concordancia con lo mencionado por otros autores y demostraron que existe disminución significativa en la concentración de colágena total en la fascia vesical de mujeres con IUE. Considerando que ésta disminución puede ser causada por defectos locales ⁶.

En este estudio se ha documentado de manera inicial la existencia de mayor actividad enzimática del grupo de enzimas que degradan tejido conectivo, con ello, se podría implicar que además de la modificación de las proporciones de colágena tipo I:III podría existir de fondo, una actividad de colagenólisis aumentada, que necesariamente repercutiría en las propiedades mecánicas y tensiles de los tejidos analizados.

El principal elemento tensil de la fascia son las fibras de colágena. Según estudios de Rechberger ⁷ el mecanismo subyacente de la disminución de la

concentración de colágena es una disminución en la biosíntesis de la misma más que un incremento en la degradación. La función de soporte de la uretra puede estar disminuida como una consecuencia de la reducción de las concentraciones de colágena, y esto contribuir al desarrollo de incontinencia urinaria. Otros estudios realizados por Liapis y col. Apoyan esta teoría y sugieren una disminución de la colágena tipo I con disminución de la fuerza tensil de la fascia pubocervical alterando el soporte que provee al cuello de la vejiga. ⁸

CONCLUSIONES

1. no se observaron cambios estructurales en la microscopía electrónica ni en las pacientes con POP, ni en las pacientes control
2. Cuando se realizó la extracción de la colágena tipo I y III se demostró una mayor actividad en la colágena tipo III, con una relación de 3:1
3. la extracción por zimograma para la actividad enzimática de la colágena demostró mayor actividad colagenolítica en las muestras de pacientes con POP, con lo que se infiere una mayor actividad de degradación

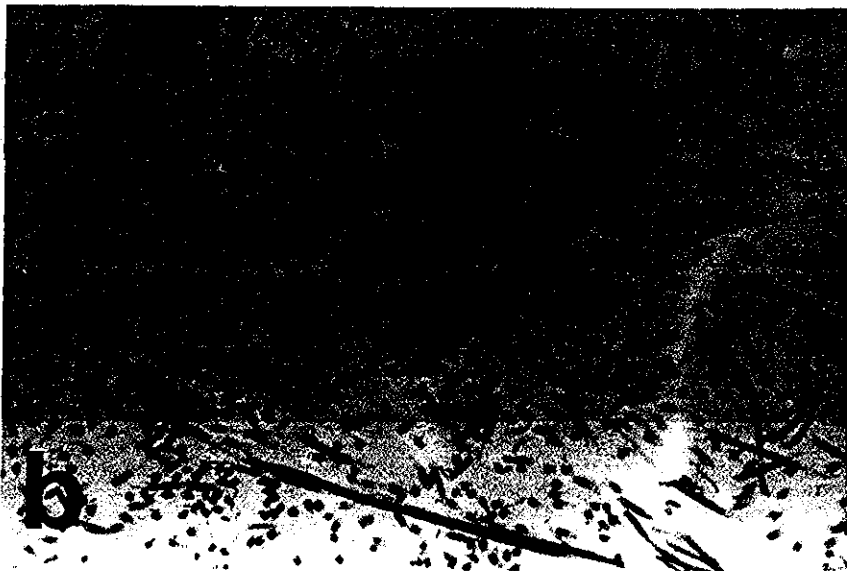
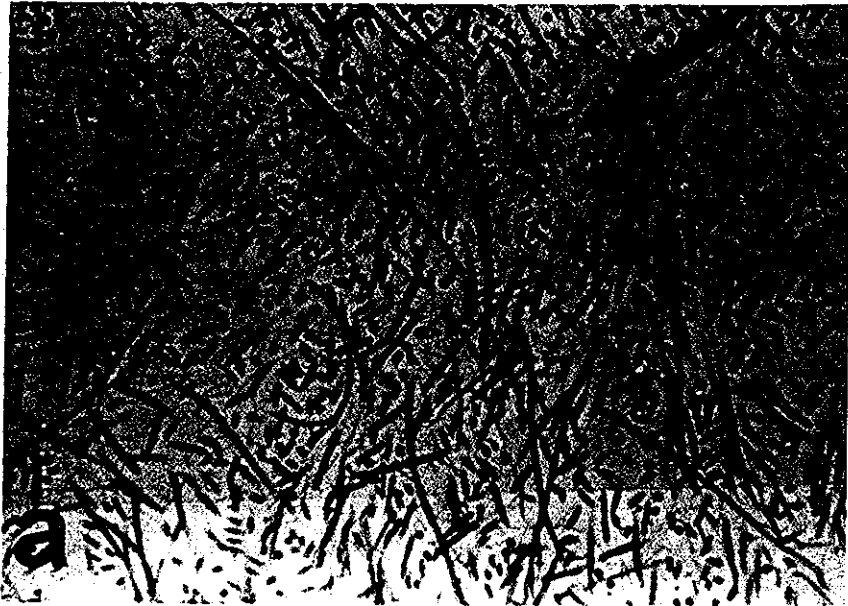
REFERENCIAS

1. O'Connell H, McGuire E Evaluation of female urinary incontinence *Medscape Women's Health* 1996; 1 (3)
2. Shull B Clinical evaluation of women with pelvic support defects *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993; 36 (4): 939-951
3. Busacchi P, De Georgia R, Santini D, Bellavia E, Perri T, Oliverio C, Paradisi R, Corinaldesi R, Flamigni C A histological and immunohistochemical study of neuropeptide containing somatic nerves in the levator ani muscle of women with genitourinary prolapse *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:2-7
4. Fitzgerald M, Mollenhauer J, Hale D, Benson J, Brubaker. Urethral collagen morphologic characteristics among women with genuine stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (6): 1565-74
5. Liapis A, Bakas P, Pafiti A, Hassiakos D, Franfos-Plemenos M, Creatsas G. Changes in the quantity of collagen type I in women with genuine stress incontinence. *Urol Res* 2000; 28(5):323-6
6. Rechberger T, Postawski K, Jakowicki J, Gunja-Smith Z, Woessner F Role of facial collagen in stress urinary incontinence *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (6) 1: 1511-14
7. Rechberger T, Donica H, Baranowski W, Jakowicki J Female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1993; 49: 187-191
8. Gill E, Hurt G Pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Urogynecology and pelvic floor dysfunction* *Obstetric and Gynecology clinics of North America* 1998;25 (4) 757-65
9. Fantl A, Cardozo L, McCalish D. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A Meta-analysis *First*

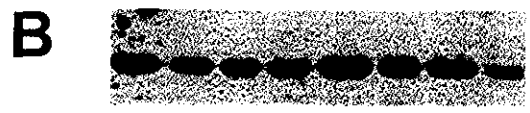
- report of the hormones and urogenital therapy committee *Obstet Gynecol.* 1994; 83 (1):12-18
- 10 McLennan A, Taylor A, Wilson D, The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; 107:1460-70
 - 11 Junqueira L, Zugaib M, Montes G, Toledo M, Krisztan R, Shighihara K. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138 (3):273-281
 - 12 Allen R, Hosker G, Smith A, Warrell D, Pelvic floor damage and childbirth: a neurophysiological study *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:770-79
 - 13 Uldbjerg N, Gunvor E, Malmstrom A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 156:62-66
 - 14 Delancey J. Anatomy and Biomechanics of Genital Prolapse. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1993; 36 (4): 897-909
 - 15 Bump R, Sugerman H, Fantl J, Obesity and lower urinary tract function in women: Effect of surgically induced weight loss *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 392
 - 16 Jorgensen S, Hein H, Gyntelberg F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occup Med* 1994; 25: 1279-84
 - 17 Nygaard I, Delancey J, Amsdorf L, Murphy E. Exercise and Incontinence *Obstet Gynecol.* 1990; 75 (5):848-50
 - 18 Keane D, Sims T, Abrams P, Bailey A. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence *Br J Obstet Gynecol.* 1997; 104: 994-98

- 19 Carley ME, Schaffer J Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (5):102-3
- 20 Falconer Ch , Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U Decreased collagen synthesis in stress incontinent women *Obstet Gynecol* 1994; 84 (4): 182(5):102-3
- 21 Norton P, Baker J, Sharp H Warenski J Genitourinary Prolapse and joint Hypermobility in Women *Obstet and Gynecol* 1995; 85 (2) 225-8
- 22 Schwalm H., Dubrauszky V The structure of the musculature of the human uterus-muscle and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 84 (4) 391-403
- 23 Macarak E , Howard P The collagen and their urologic significance *Scand J Urol Nephrol* 1997; 184: 25-33
- 24 Gilpin S Cosling J Smith A Warrell D The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of uterine A histological and histochemical study *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96:15-23
- 25 Smith A , Hosker G Warrell D The role of partial denervation for the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine A neurophysiological study *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96:24-28
- 26 Savvas M , Bishop J , Laurent G , Watson N Studd J Type II collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implant *Br JU Obstet Gynaecol*. 1993; 100:154-56
- 27 Chaliha Ch, Mobchir Ma, Kalia V. Staton S , FRCS, FRCOG, Monga A, Sultan A Antenatal prediction of postpartum urinary and fecal incontinence. *Obstet and Gynecol* 1999; 94 (5): 689-93
- 28 Petros P Cure of Urinary and fecal incontinence by Pelvic ligament reconstruction suggests a connective tissue etiology for both *Int Urogynecol J* 1999; 10: 356-360
- 29 Ulmsten U , Ekman G. Giertz G. Malmstrom A Different Biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women *Acto Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 455-57

70



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN