



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Estatus hormonal y su influencia en las disfunciones del suelo pélvico durante el embarazo y posparto

Cristina Molinet Coll

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

SJD Parc Sanitari
Sant Joan de Déu

Tesis Doctoral

ESTATUS HORMONAL Y SU INFLUENCIA EN LAS DISFUNCIONES DEL SUELO PÉLVICO DURANTE EL EMBARAZO Y POSPARTO

Memoria de tesis doctoral presentada por **Cristina Molinet Coll** para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por la Dra. **Eva Martínez Franco**. Profesora Asociada. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas. Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Sant Boi de Llobregat. Universitat de Barcelona (UB).

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Translacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Julio 2024

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a la Dra. Eva Martínez. Gracias Eva por la oportunidad que me has brindado, tu paciencia y el apoyo constante que he recibido a lo largo de este proceso.

Agradezco especialmente al Dr. Lluís Amat por haberme introducido en el mundo del “suelo pélvico” y enseñarme todo lo que sé en esta especialidad. Ha sido siempre mi referente y consultor, destacando su paciencia durante mi residencia y su habilidad para transmitir conocimiento y tranquilidad, especialmente en la práctica quirúrgica. Gracias Lluís.

Al Dr. Santiago González y la Dra. Cristina Salvador. Santi y Cris, muchas gracias por estar siempre ahí, por animarme desde el principio a emprender esta tesis y por acompañarme desde los inicios de la ginecología.

A mis compañeras del Hospital de Viladecans, un equipo fantástico que hace del trabajo diario un placer. Gracias por apoyarme y ayudarme en el día a día.

No puedo dejar de mencionar a mi familia. Ha sido mi soporte durante todo este camino. A Marc, mi compañero de viaje desde la universidad, gracias por estar a mi lado en todo momento, por tu comprensión y apoyo. A mis padres y a mi hermano Víctor, gracias por darme todo desde que nací, por llevarme a entrenar a las seis de la mañana durante tantos años, por los consejos, por los ánimos, por los abrazos, por la paciencia y por hacer todo lo posible por mí, siempre.

A todas mis amigas, gracias por estar a mi lado durante todos estos años, por animarme y hacer que la vida sea para mi más bonita y alegre.

Finalmente, gracias a Carlota y a Clàudia por aparecer durante este proyecto y hacer mi vida maravillosa cada día.

FINANCIACIÓN

Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI13/00623).

ÍNDICE

1.	PRESENTACIÓN	14
2.	INTRODUCCIÓN	17
2.1.	Base anatómica del suelo pélvico	17
2.1.1.	Musculatura del suelo pélvico.....	18
2.1.2.	Ligamentos y fascia endopélvica.....	20
2.2.	Estudio del suelo pélvico mediante imagen.....	20
2.3.	Hormonas y suelo pélvico	26
2.3.1.	Hormonas y suelo pélvico durante el embarazo.....	27
2.4.	Adaptación del suelo pélvico durante el embarazo.....	29
2.5.	Disfunciones del suelo pélvico	32
2.5.1.	Prevalencia y epidemiología de las disfunciones de suelo pélvico	32
2.5.2.	Disfunciones del suelo pélvico en el embarazo	35
2.5.3.	Disfunciones del suelo pélvico en el posparto	39
2.6.	Relevancia y justificación de la tesis doctoral	43
3.	HIPÓTESIS	48
4.	OBJETIVOS	51
5.	MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	54
	“Hormonal Influence in Stress Urinary Incontinence During Pregnancy and Postpartum.” ..	55
	“Factors involved in changes in the levator ani during pregnancy.”	67
	“Influence of Bowel Habit and Hormonal Changes on the Development of Hemorrhoidal Disease During Pregnancy and the Postdelivery Period: A Prospective Cohort Study.”	74
6.	DISCUSIÓN	87
6.1.	Influencia hormonal en el suelo pélvico	87
6.1.1.	Progesterona	88
6.1.2.	Estrógenos.....	89
6.1.3.	Relaxina	90
6.2.	Incontinencia urinaria de esfuerzo durante el embarazo y el posparto.....	94

6.2.1. Incontinencia urinaria de esfuerzo en el postparto	95
6.2.2. Incontinencia urinaria durante el embarazo y afectación en la calidad de vida...	96
6.3. Modificaciones en el músculo elevador del ano durante el embarazo	96
6.4. Enfermedad hemorroidal durante el embarazo	98
6.5. Repercusión en la práctica clínica	99
6.6. Limitaciones y fortalezas de la tesis doctoral.....	100
7. CONCLUSIONES	104
9. BIBLIOGRAFÍA	107

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Pág. 19	<i>Musculatura profunda (a) y superficial (b) del suelo pélvico.</i>
Figura 2	Pág. 21	<i>Plano hiatal de mínimas dimensiones.</i>
Figura 3	Pág. 22	<i>Adquisición 3D Plano hiatal de mínimas dimensiones.</i>
Figura 4	Pág. 22	<i>Área del hiato marcada con línea de puntos. Diámetro anteroposterior (LH-ap) y diámetro transverso (LH-rl).</i>
Figura 5	Pág. 23	<i>Avulsión completa derecha y avulsión parcial izquierda.</i>
Figura 6	Pág. 25	<i>Ecografía 2D y esquema del canal anal.</i>
Figura 7	Pág. 25	<i>Lesiones del esfínter anal. A la izquierda vemos esfínter anal íntegro. A la derecha defecto en EAE en los cortes 3-7 de más de 30 grados y del esfínter anal interno (EAI) en los cortes 2-5</i>
Figura 8	Pág. 28	<i>Niveles semanales de Progesterona, Beta hCG, Estradiol y Relaxina durante el primer trimestre de gestación.</i>
Figura 9	Pág. 40	<i>Evolución de las medidas del MEA durante el embarazo y posparto en pacientes con parto vaginal y cesárea.</i>
Figura 10	Pág. 41	<i>OR para IU acorde al número de partos.</i>
Figura 11	Pág. 88	<i>Concentraciones hormonales en continentes e incontinentes durante la gestación.</i>
Figura 12	Pág. 92	<i>Niveles de progesterona ng/mL (PRG), estradiol pg/mL (E2) y relaxina pg/mL (RLX) en circulación materna durante primer trimestre, en el ingreso y justo antes del parto en mujeres con parto eutócico, instrumentado y cesárea.</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Pág. 31	<i>Comparación de las medidas del MEA (en reposo, contracción y valsalva) en nulíparas no gestantes, gestación (primer y tercer trimestre) y posparto (vaginal y cesárea).</i>
----------------	---------	--

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DSP	Disfunciones del suelo pélvico
MEA	Músculo elevador del ano
MEC	Matriz extracelular
RMN	Resonancia magnética nuclear
TUI	Imágenes tomográficas por ultrasonidos
OR	“Odds ratio”
IC	Intervalo de confianza
POP	Prolapso de órganos pélvicos
IU	Incontinencia urinaria
IA	Incontinencia anal
OASI	“Obstetric anal sphincter injuries”
EAE	Esfínter anal externo
EAI	Esfínter anal interno
IUE	Incontinencia urinaria de esfuerzo
RR	Riesgo relativo
IUM	Incontinencia urinaria mixta
IMC	Índice de masa corporal
IUU	Incontinencia urinaria de urgencia
POP-Q	“Pelvic Organ Prolapse Quantification”
THM	Terapia hormonal en la menopausia

1. PRESENTACIÓN



1. PRESENTACIÓN

La presente tesis se estructura según la normativa para tesis doctorales en **formato de compendio de publicaciones**. El proyecto de tesis consta de seis objetivos que han dado lugar a tres artículos publicados en revistas internacionales:

Artículo 1

Cristina Molinet Coll, Eva Martínez Franco, Laura Altimira Queral, Daniel Cuadras, Lluís Amat Tardiu, David Parés. Hormonal Influence in Stress Urinary Incontinence During Pregnancy and Postpartum. *Reproductive Sciences*. 2022. 29(8):2190-2199.

Estado: publicado. Factor de impacto de la revista (2022): 2.9. 2º cuartil de Ginecología y Obstetricia (JCR 2022).

Artículo 2

Eva Martínez Franco, **Cristina Molinet Coll**, Laura Altimira Queral, Sol Balsells, Manel Carreras, David Parés. Factors involved in changes in the levator ani during pregnancy. *Int Urogynecol J*. 2023;34(8):1933-1938. doi:10.1007/s00192-023-05487-4

Estado: publicado. Factor de impacto de la revista (2022): 1.8. 2º cuartil de Ginecología y Obstetricia (SJR 2023).

Artículo 3

David Parés, **Cristina Molinet Coll**, José Troya, Laura Altimira Queral, José-Luis Lopez-Negre, Eva Martínez-Franco. Influence of Bowel Habit and Hormonal Changes on the Development of Hemorrhoidal Disease During Pregnancy and the Postdelivery Period: A Prospective Cohort Study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2021. 64: 724–734.

Estado: publicado. Factor de impacto de la revista (2021): 4.412. 1º cuartil de Gastroenterología (JCR 2021).

2. INTRODUCCIÓN



2. INTRODUCCIÓN

La pelvis alberga, en la mujer, órganos esenciales del sistema urinario (la vejiga y la uretra), del sistema genital y reproductivo (la vagina, el útero y sus anejos) y también de la porción distal del sistema digestivo (el recto y el ano).

Todas estas estructuras encuentran soporte, en su parte caudal, en una entidad anatómica compleja denominada suelo pélvico.

La función primordial del suelo pélvico es sostener los órganos de la pelvis en su posición adecuada, cerrar el hiato genital y compensar el aumento de las presiones abdominales. Este conjunto dinámico de elementos desempeña un papel vital en la adecuada realización de funciones fisiológicas como la micción, el coito, el parto y la defecación. Asimismo, asegura la continencia urinaria y fecal tanto en situaciones de reposo como durante la actividad física.

La gestación, desencadena una serie de transformaciones fisiológicas en el cuerpo de la mujer y en concreto en su suelo pélvico, con el propósito de acomodar el desarrollo del feto en la pelvis y su nacimiento. Este proceso adaptativo implica la relajación de músculos y ligamentos, así como el incremento en la vascularización y el flujo sanguíneo en la región pélvica.

Estos cambios podrían contribuir al origen de las disfunciones del suelo pélvico (DSP). Sin embargo, el mecanismo exacto a través del cual se producen estas modificaciones en la musculatura, los nervios y los tejidos blandos del suelo pélvico sigue siendo poco conocido.

2.1. Base anatómica del suelo pélvico

El suelo pélvico está constituido por una combinación de músculos, ligamentos y tejidos conectivos, los cuales, en colaboración con la estructura ósea de la pelvis, actúan para cerrar la cavidad abdominal en su extremo inferior.

Además, estos elementos que conforman el suelo pélvico, interactúan con el diafragma, con la musculatura de la pared abdominal y la musculatura paravertebral, bajo la dirección del sistema nervioso.

En la anatomía femenina, la pelvis se estructura de manera funcional en tres compartimentos principales, una organización derivada de la disposición específica de sus estructuras internas. A pesar de esta división “teórica”, es fundamental conocer que todas estas estructuras deben evaluarse de manera integral para obtener una comprensión completa y coherente del

funcionamiento del suelo pélvico. Cualquier alteración o lesión que afecte a estas estructuras o sus interacciones físicas o funcionales, puede dar lugar a DSP.

Los diferentes elementos que forman el suelo pélvico; músculos, ligamentos y tejidos conectivos, tienen una gran capacidad de adaptación y elasticidad que es debida a que están formadas principalmente por matriz extracelular (MEC). La MEC está compuesta por proteoglicanos y glicoproteínas con colágeno, juntamente con elastina, lo que les proporciona gran capacidad de adaptación para facilitar el parto¹. Gracias a estas propiedades, los tejidos del suelo pélvico son capaces soportar tensiones mayores al 300% durante el parto vaginal². La integridad del suelo pélvico se mantiene principalmente gracias a los componentes fibrilares de la MEC, en particular, el colágeno y la elastina. Dentro de los 28 tipos de colágeno existentes, los más abundantes en las estructuras del suelo pélvico son los tipos I y III. El **colágeno tipo I** predomina en las fascias, ligamentos y tejidos fibrosos, confiriéndoles resistencia a la tensión y previniendo deformaciones excesivas. El **colágeno tipo III**, que se compone de fibras reticulares, cumple la función de sostener órganos que pueden expandirse y proporciona elasticidad. Se encuentra en lugares como los vasos sanguíneos, el útero, los tejidos fetales, el intestino y la piel³.

La **elastina** añade resiliencia a estos tejidos debido a su capacidad para retraerse y devolver las fibras de colágeno a su configuración original después de sufrir una carga. La resistencia de un tejido está influenciada por las conexiones cruzadas entre las fibras de elastina y el colágeno, las cuales son formadas por la enzima lisil-oxidasa. Es importante destacar que la elastina se sintetiza y descompone en el tracto genital femenino, lo que permite una gran adaptación y regeneración de los tejidos después del parto^{3,4}.

2.1.1. Musculatura del suelo pélvico

La musculatura del suelo pélvico se puede subdividir en dos grupos principales: los músculos superficiales y los músculos profundos (*Figura 1*). Entre los músculos superficiales del suelo pélvico, se encuentran el bulboesponjoso, el isquiocavernoso, así como los transversos profundo y superficial del periné. Los músculos profundos, por su parte, abarcan el músculo elevador del ano (MEA) y el músculo coccígeo, que en conjunto con la fascia endopélvica conforman el diafragma pélvico.

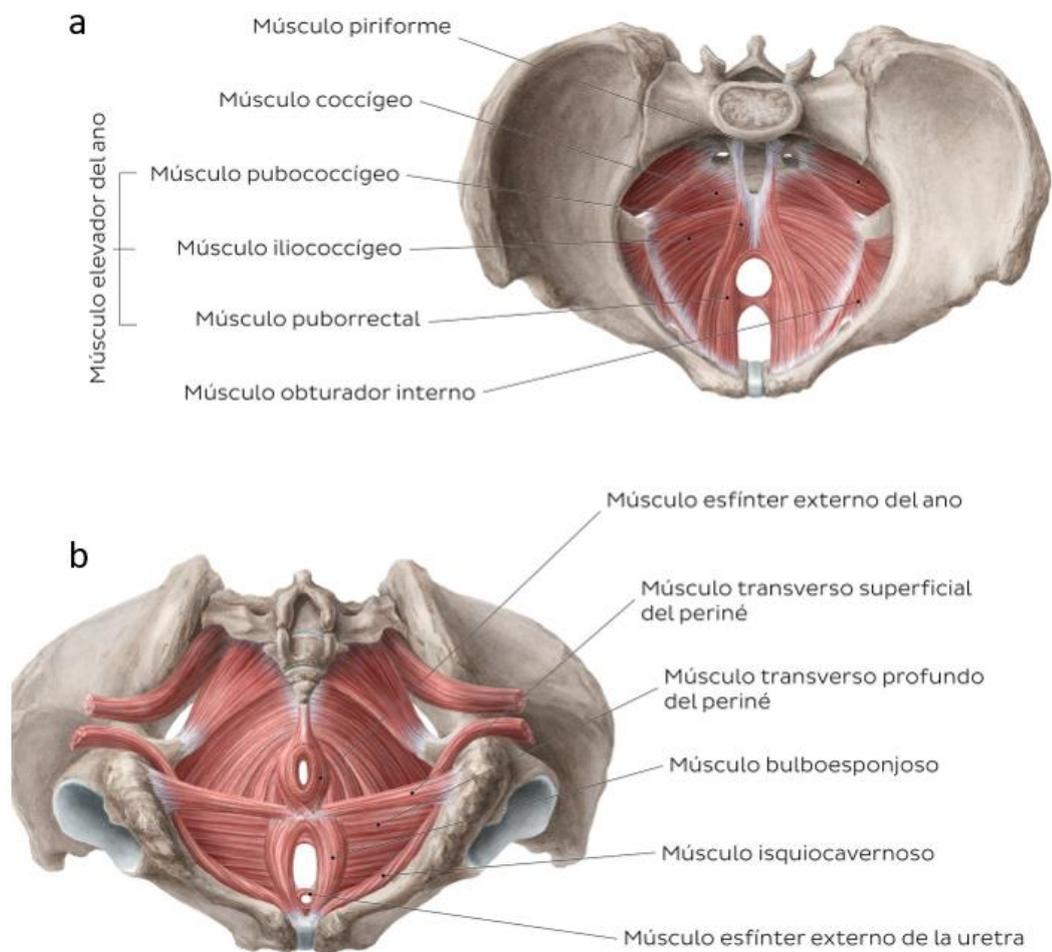


Figura 1. Musculatura profunda (a) y superficial (b) del suelo pélvico. Imagen usada bajo licencia de Kenhub GmbH. Ilustrador: Liene Znotina

El **MEA**, es el principal músculo del suelo pélvico. Se compone de tres fascículos distintos:

El primero, el músculo **puborrectal**, se origina en la cara posterior de la sínfisis del pubis y se extiende hacia la parte posterior del recto, donde sus fibras se cruzan en forma de "U". Esto ejerce presión en dirección anterior, contribuyendo a la continencia anal.

El músculo **pubococcígeo**, por su parte, se origina lateral al fascículo puborrectal en la sínfisis del pubis y se inserta en el coxis.

Finalmente, el músculo **iliococcígeo** es la parte más profunda del MEA. Se origina en el arco tendinoso del elevador del ano (fascia del músculo obturador interno) hasta la espina isquiática y la porción distal del coxis. Las fibras de ambos lados se fusionan para formar el ligamento anococcígeo.

El hiato urogenital corresponde a la apertura del MEA por dónde se comunican con el exterior la uretra, la vagina y el recto. A través de esta abertura pueden ocurrir los prolapsos genitales. La contracción muscular basal mantiene este hiato cerrado, comprimiendo la vagina, la uretra y el recto en dirección cefálica hacia el hueso púbico y el suelo pélvico.

La función de la musculatura del suelo pélvico es sostener los órganos pélvicos mediante la contracción y relajación coordinadas¹.

2.1.2. Ligamentos y fascia endopélvica

Las estructuras de soporte y unión de músculos del suelo pélvico son **los ligamentos** y la **fascia endopélvica**. La fascia endopélvica es el cuerpo de tejido conectivo que une los órganos pélvicos a la pared lateral.

Entre los ligamentos del suelo pélvico encontramos los ligamentos úterosacros, el ligamento anococcígeo, el arco tendíneo del elevador del ano y el cuerpo perineal.

La fascia pubocervical o fibromuscularis actúa como un elemento divisorio entre el compartimento anterior, que alberga la vejiga y la uretra, y el compartimento medio, en el cual se encuentran el útero y la vagina. De forma similar, la fascia o septo rectovaginal separa el compartimento medio del posterior, este último conteniendo el recto y el canal anal. Estas dos fascias confluyen lateralmente con el MEA, el cual desempeña un papel crucial rodeando y brindando soporte a los tres compartimentos. Esta configuración anatómica no solo define la estructura de la pelvis femenina, sino que también es esencial para su funcionalidad y la interrelación de sus órganos internos.

2.2. Estudio del suelo pélvico mediante imagen

Las técnicas de imagen nos han permitido el estudio anatómico detallado de las estructuras del suelo pélvico.

A principios del siglo XX se utilizaban técnicas radiológicas como la cistodefecografía, la cistografía y la defecografía. Estas técnicas eran molestas para los pacientes y aportaban información de un solo compartimento anatómico.

Los primeros estudios sobre la utilidad de la resonancia magnética nuclear (RMN) en el estudio de las DSP se publicaron en 1993. La **RMN** tenía como ventajas que era una técnica no invasiva y ofrecía información multicompartimental, pero su elevado coste y difícil acceso dificultaban su utilización. En los últimos años el empleo de la **ecografía 3D y 4D** como herramienta diagnóstica para valorar la morfología del suelo pélvico se ha extendido dado su mejor

tolerancia por parte del paciente, bajo coste y más fácil acceso durante la práctica clínica que la RMN ^{5,6}.

Esta técnica sirve de herramienta diagnóstica para evaluar tanto la morfología del suelo pélvico como la función del músculo más importante, el MEA.

La técnica para la evaluación del MEA mediante ecografía 3D/4D fue descrita y estandarizada por Dietz en 2005 ⁷. Desde entonces, se han llevado a cabo numerosos estudios utilizando esta técnica.

El procedimiento implica el uso de una sonda convexa 3D/4D a través de la vía transperineal, con la mujer en posición de litotomía dorsal. Se capturan imágenes en diferentes estados: en reposo, durante una maniobra de Valsalva y durante una contracción máxima del suelo pélvico.

En el plano medio sagital, se identifica el plano hiatal de mínimas dimensiones, que es la distancia entre la parte posterior de la sínfisis del pubis y la parte dorsal del ángulo anorectal (*Figura 2*). Posteriormente, se rota la imagen hasta que quede horizontal en la pantalla y mediante la aplicación de imagen tomográfica en 3D (TUI) se obtiene un corte axial que muestra el plano de mínimas dimensiones (*Figura 3*). En ambas imágenes se pueden visualizar la uretra, la vagina, el canal anal y el MEA.

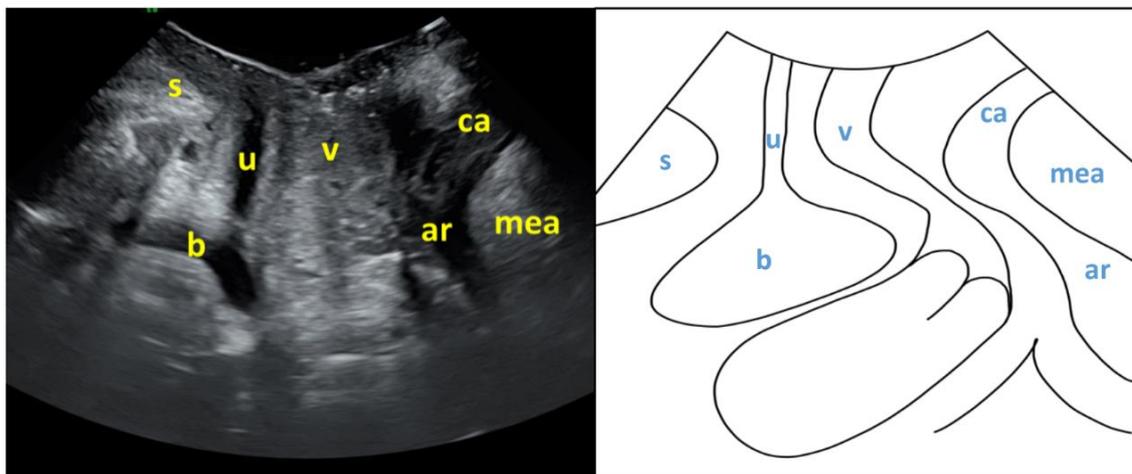


Figura 2. Plano hiatal de mínimas dimensiones. (S: sínfisis, u: uretra, b: vejiga, v: vagina, ca: canal anal: ar: ángulo rectal, mea: MEA). Fuente: "Guía Práctica d'ecografía del Sòl Pelvià 2022" ⁸

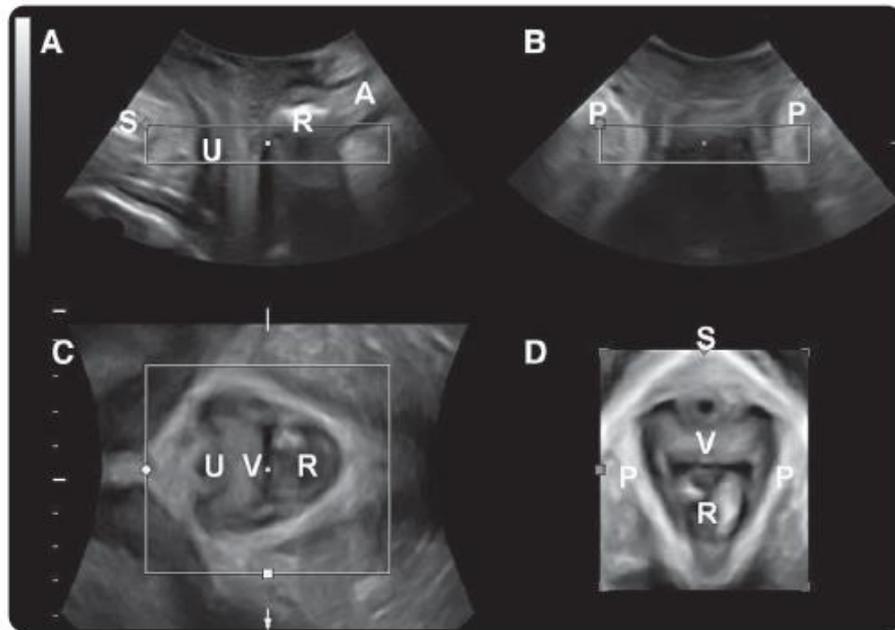


Figura 3. Adquisición 3D Plano hiatal de mínimas dimensiones. A: medio sagital. B: Coronal. C: axial. D: axial renderizado. A: canal anal. P: músculo puborrectal. R: ampolla rectal. S: sínfisis del pubis. U: uretra. V: vagina.

Fuente: Dietz 2010⁹

En el plano axial del hiato del músculo elevador, se realizan medidas que incluyen el **diámetro transverso**, el **diámetro anteroposterior** y el **área del hiato urogenital** en tres estados: en reposo, durante la maniobra de Valsalva y durante la contracción máxima (*Figura 4*).

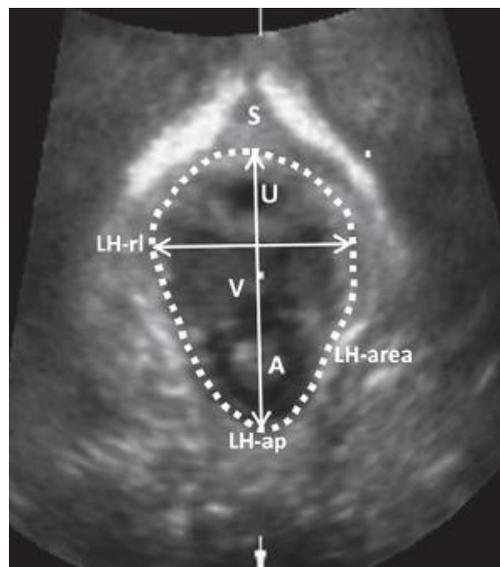


Figura 4. Área del hiato marcada con línea de puntos. Diámetro anteroposterior (LH-ap) y diámetro transverso (LH-ri). U: uretra. V: vagina. A: Ano. S: Sínfisis del pubis. Fuente: Veelen 2014¹⁰

La **distensibilidad** se define como la diferencia entre el área del hiato durante la maniobra de Valsalva máxima y en estado de reposo. La **contractilidad** se refiere a la diferencia entre el área del hiato durante la contracción máxima y en estado de reposo¹⁰. Estas mediciones y

cálculos proporcionan información valiosa sobre la función y la capacidad de respuesta del suelo pélvico en diferentes situaciones.

En el plano de mínimas dimensiones en 4D, también es posible evaluar la **avulsión del MEA**. La prevalencia de la avulsión del MEA varía, según la literatura, en un rango amplio, oscilando entre el 2% y el 36%¹¹. La única causa documentada de esta avulsión es el parto vaginal, y el factor de riesgo más significativo está relacionado con el uso de fórceps durante el expulsivo, con un riesgo frente a parto vaginal de con un “odds ratio” (OR) de 6.32, con un intervalo de confianza (IC) del 95%: 4.56–8.76¹².

La valoración de la avulsión del MEA se realiza utilizando el estudio multiplanar TUI, mediante cortes de 2.5 mm. Se comparan simultáneamente 8 cortes: en los cortes centrales se deben ver las ramas de la sínfisis púbica abiertas, cerrándose y cerradas. Para el diagnóstico de avulsión completa del MEA es necesario identificar un defecto de continuidad en el músculo que sea visible en al menos los tres cortes centrales (*Figura 5*). Sin embargo, es importante destacar que incluso la avulsión parcial, aunque menos grave que la completa, no carece de implicaciones clínicas y también se ha asociado a riesgo de prolapso de órganos pélvicos (POP), aunque menor en comparación con la avulsión completa¹¹.

La presencia de avulsión del MEA tiende a ensanchar el hiato genital, reducir la contractilidad y aumentar la probabilidad de POP. El aumento del área del hiato es un factor esencial en la patogénesis del prolapso de órganos pélvicos¹¹.

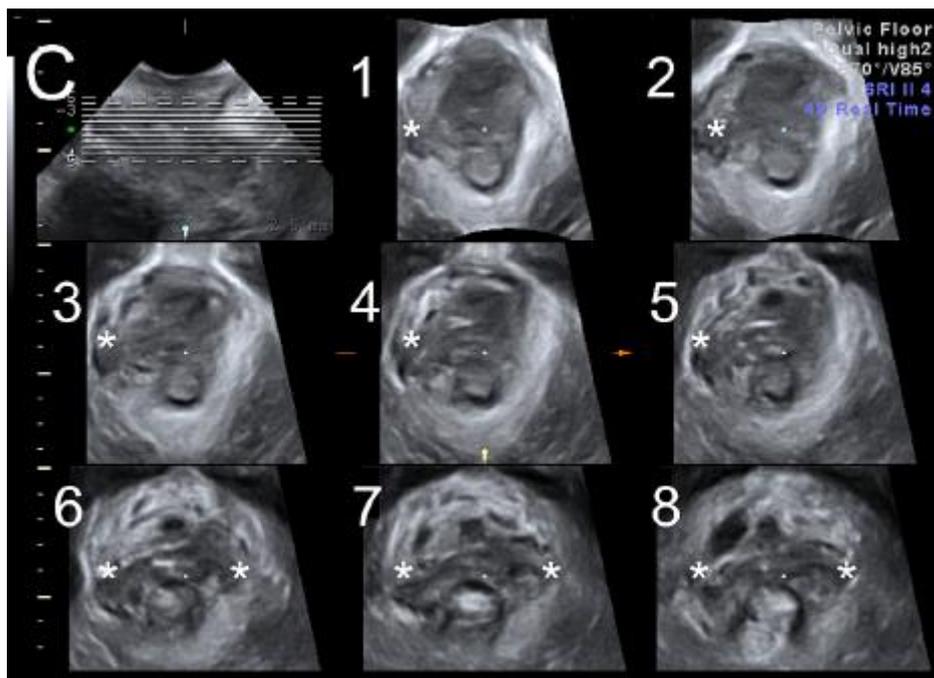


Figura 5. Avulsión completa derecha y avulsión parcial izquierda. Fuente: Dietz 2023¹¹

El término "excesiva distensión del hiato" o "**ballooning**" se utiliza para describir una situación en la que el área del hiato durante una maniobra de Valsalva máxima supera los 25 cm². Esta condición puede estar relacionada con factores adquiridos, como el parto vaginal, pero puede tener también una causa congénita.

En 2008, Dietz propuso una clasificación del "ballooning" que proporciona una forma de cuantificar la distensión excesiva del hiato y relacionarla con la prevalencia de prolapso genital, lo que puede ayudar en la evaluación y el manejo clínico de esta afección¹³. Según esta clasificación:

- Ballooning leve se refiere a un área del hiato en el rango de 25-29.9 cm².
- Ballooning moderado se encuentra en el rango de 30-34.9 cm².
- Ballooning marcado se define cuando el área del hiato oscila entre 35-39.9 cm².
- Ballooning severo se presenta cuando el área del hiato es mayor de 40 cm².

Es importante destacar que tanto la avulsión del MEA como el "ballooning" son considerados factores de riesgo significativos para la recurrencia después de la cirugía de reparación de POP. Sin embargo, la relación entre la avulsión del MEA y la incontinencia urinaria (IU) e incontinencia anal (IA) es controvertida¹¹.

La ecografía transperineal 3D/4D también desempeña un papel importante en la evaluación de las lesiones del esfínter anal de origen obstétrico (OASI). Esta técnica, que fue descrita por primera vez en 1997 por Peschers y colaboradores, ofrece una herramienta valiosa para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los desgarros del esfínter anal de origen obstétrico¹⁴.

Utilizando la sonda convexa, podemos identificar lesiones en el esfínter anal externo (EAE), que se observan como áreas de discontinuidad hipoecogénica dentro del anillo hiperecogénico del EAE (*Figura 6*). Se considera que existe una lesión en el EAE cuando esta discontinuidad es visible en más de 4-6 cortes y abarca un ángulo superior a 30 grados (*Figura 7*). Estas lesiones están asociadas a síntomas de incontinencia anal y su detección temprana es fundamental para el manejo clínico adecuado¹¹.

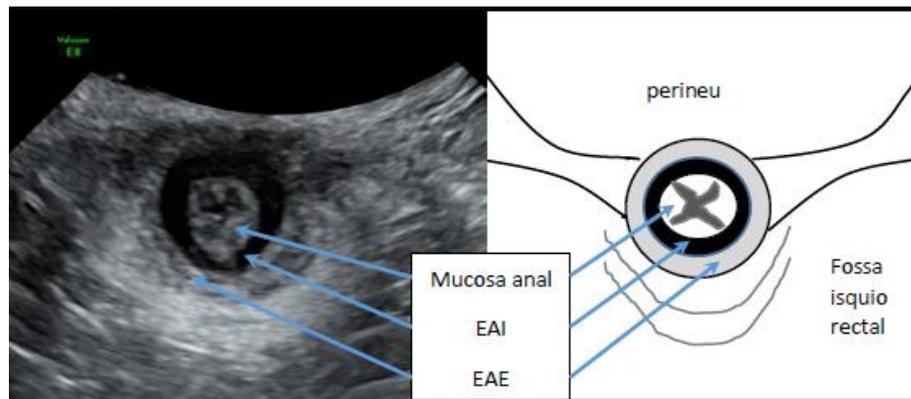


Figura 6. Ecografía 2D y esquema del canal anal. EAI: esfínter anal interno. EAE: esfínter anal externo. Fuente: "Guía ecografía Sòl pelvià 2022"⁸

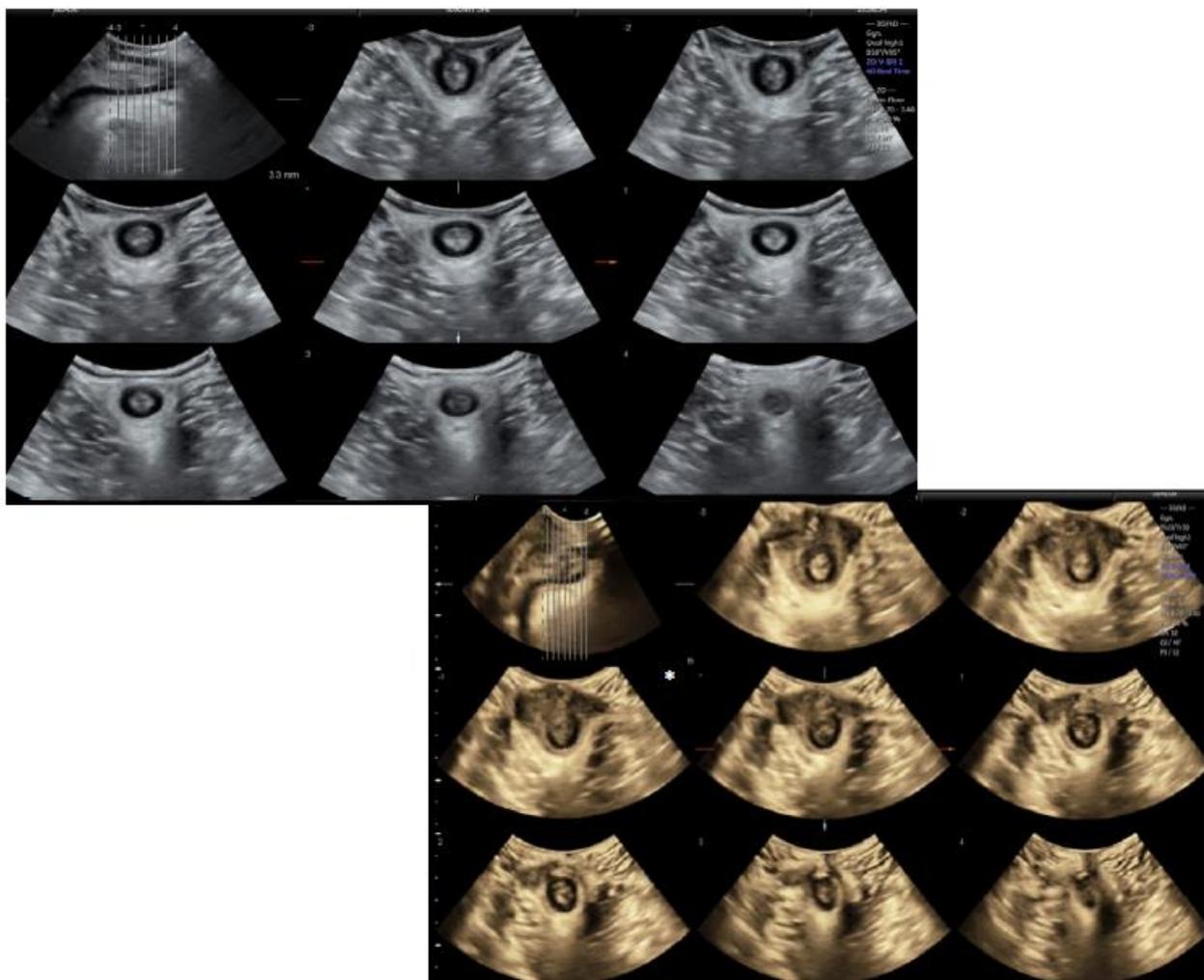


Figura 7. Lesiones del esfínter anal. A la izquierda vemos esfínter anal íntegro. A la derecha defecto en EAE en los cortes 3-7 de más de 30 grados y del esfínter anal interno (EAI) en los cortes 2-5. Fuente: "Guía ecografía Sòl pelvià 2022"⁸

Para obtener un diagnóstico por imagen óptimo de las lesiones del suelo pélvico posparto, se recomienda realizar la ecografía a partir de las 12-14 semanas después del parto. Esto se debe

a que, si se realiza antes, podría verse afectada por la presencia de vasos sanguíneos o artefactos causados por el edema y los coágulos, lo que podría llevar a la identificación errónea de lesiones que en realidad no existen. La elección del momento adecuado para la ecografía es crucial para garantizar la precisión del diagnóstico y un manejo clínico adecuado de las lesiones del suelo pélvico¹¹.

2.3. Hormonas y suelo pélvico

Las hormonas sexuales desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud y el funcionamiento del suelo pélvico.

Los tejidos del suelo pélvico albergan **receptores estrogénicos** en diversas ubicaciones, como el tejido epitelial de la uretra, la vejiga, la mucosa vaginal, los ligamentos úterosacros, el MEA y la fascia pubovisceral. Además, se han identificado **receptores de progesterona** en el tracto urinario inferior, así como en la fascia y el MEA^{4,15}.

Se ha demostrado, también, la presencia de **receptores de relaxina** en múltiples tejidos, entre ellos: vejiga¹⁶, tejido conectivo, placenta, vasos sanguíneos, sistema nervioso central y hueso¹⁷.

La disminución de los niveles de **estrógenos** puede estar asociada con la aparición de síntomas de vejiga hiperactiva, y esto se relaciona con el aumento en la prevalencia de estos síntomas durante la menopausia¹⁸. Además, se ha relacionado la presencia de incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) en mujeres con niveles más bajos de estradiol en comparación con las continentales en varios estudios^{19,20}. Otros estudios han concluido que la movilidad uretral tiene una relación inversa con las concentraciones de estradiol²¹.

En cuanto a la **progesterona**, esta hormona tiene la capacidad de relajar la musculatura lisa del tracto urinario inferior, lo que se refleja en la disminución del peristaltismo del uréter y el aumento de la capacidad vesical²².

En 1926, Hisaw realizó la primera descripción de la inducción de la relajación del ligamento púbico en cobayas vírgenes después de administrarles suero de animales gestantes²³. Cuatro años más tarde, en 1930, se identificó y extrajo la hormona responsable de este efecto y se le dio el nombre de **relaxina**²⁴. Desde entonces, se han llevado a cabo numerosos estudios para explorar las múltiples acciones de la relaxina. Esta hormona actúa en el sistema músculoesquelético, puede tener un efecto en el cáncer, la fibrosis de los tejidos, la reproducción y el sistema cardiovascular. Tiene un efecto colagenolítico²⁵. Una de sus

funciones es la capacidad de regular la síntesis o degradación de las macromoléculas de la MEC, mediante la estimulación de las metaloproteinasas (MMP) y reduciendo la actividad de los inhibidores de metaloproteinasas (TIMP). Estos enzimas son los encargados de la remodelación del colágeno ^{17,26-29}.

El papel de la relaxina en la patología del suelo pélvico es un tema que ha generado resultados contradictorios en las pocas publicaciones que existen, y requiere de más estudios para comprender completamente su influencia. Algunos artículos publicados sugieren que la relaxina podría tener un papel en la aparición de la IUE al alterar la síntesis de MEC y debilitar el suelo pélvico y sus tejidos de soporte ³⁰.

2.3.1. Hormonas y suelo pélvico durante el embarazo

A lo largo del embarazo, se producen una serie de cambios hormonales cruciales para el desarrollo del proceso gestacional. Entre las hormonas fundamentales en este proceso, destacan los estrógenos, la progesterona y la relaxina (*Figura 8*).

Los **estrógenos** y la **progesterona**, secretados por los ovarios y la placenta, desempeñan un papel esencial en el mantenimiento del embarazo y la preparación de las glándulas mamarias para la lactancia. La progesterona, en particular, contribuye a la relajación de los músculos uterinos, previniendo contracciones prematuras. Los estrógenos estimulan el aumento del tamaño del útero y aumentan su suministro de sangre. A lo largo del embarazo, los niveles de estrógenos y progesterona se elevan y, tras el parto, disminuyen de forma drástica, lo que desencadena la producción de leche. Por su parte, la **relaxina** es una hormona liberada por el cuerpo lúteo, el endometrio y la placenta. Esta hormona fomenta la implantación del feto en la pared uterina y promueve el crecimiento de la placenta. También ejerce un efecto vasodilatador al impactar en las células del músculo liso, además de remodelar el colágeno, permitiendo la relajación de ligamentos y músculos para incrementar la elasticidad de los tejidos. Su pico máximo se registra en el primer trimestre, alrededor de la semana 12, para después declinar y mantenerse estable en alrededor del 50% de su valor máximo ^{27,31-33}.

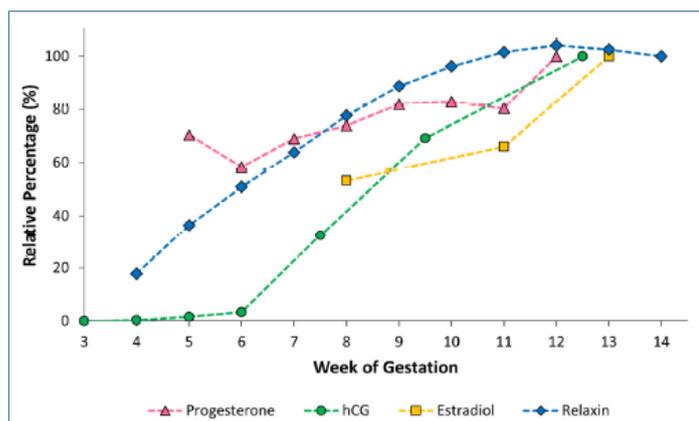


Figura 8. Niveles semanales de Progesterona, Beta hCG, Estradiol y Relaxina durante el primer trimestre de gestación. Fuente: Høj 2023 ³²

Estas hormonas, además de su efecto en la gestación, tienen un efecto también en las estructuras del suelo pélvico.

En relación a la influencia de los niveles hormonales durante el embarazo y la aparición de síntomas de **DSP**, existen pocos datos.

Kristiansson en 2011 encontró una asociación entre niveles más elevados de relaxina y una menor prevalencia de IUE durante el embarazo ³⁴.

Harvey en 2008 llevó a cabo un estudio en el que midió los niveles de relaxina en 50 primíparas en las semanas 24 y 28 de gestación, y los relacionó con exploración física y sintomatología del suelo pélvico. Encontró que por cada disminución de 100 pg/ml de relaxina, había un mayor riesgo de desarrollar POP (OR de 1.35; IC 95%: 1.01-1.69) y de IU (OR de 1.85; IC 95%: 1.07-3.22) ³⁵.

Por el contrario, Tincello en 2001 encontró niveles más altos de relaxina en mujeres incontinentes, aunque sus resultados no alcanzaron significación estadística ³⁶.

Sólo un estudio ha analizado la relación entre los niveles de progesterona y las DSP durante el embarazo. En este estudio Kristiansson analizó la relación entre IUE y progesterona, sin encontrar diferencias significativas ³⁴.

La relación entre los niveles de estrógenos, progesterona y relaxina con las **modificaciones anatómicas** ha sido estudiada por muy pocos autores. Sólo un estudio analizó el efecto de la relaxina en la diástasis de la sínfisis púbica un día después del parto, y encontró una relación positiva débil pero estadísticamente significativa (OR 1.02) ³⁷. Otros autores que han analizado la relación hormonal con la sínfisis púbica ³⁸ o con la presión de cierre uretral ³⁹ no han encontrado asociación.

Estos resultados contradictorios sugieren que el papel de la relaxina en las afecciones del suelo pélvico es complejo y puede variar según el contexto y los factores individuales. Se necesitan más investigaciones para esclarecer completamente esta relación y comprender cómo la relaxina puede influir en el suelo pélvico.

2.4. Adaptación del suelo pélvico durante el embarazo

Durante el embarazo, se produce una elongación y adaptación notables en todas las estructuras del suelo pélvico.

Existe una modificación en la orientación, organización y diámetro de las **fibras de colágeno** en el suelo pélvico. Estos cambios pueden tener un impacto en las propiedades viscoelásticas de las componentes del suelo pélvico, lo que, a su vez, influye en su capacidad de extensión y en su resistencia al estiramiento⁴. Estos procesos son fundamentales para adaptar el suelo pélvico a las demandas del embarazo y el parto.

En un estudio realizado por Samuel en 1998, se observó que, en el pubis de ratas, durante el embarazo y el parto, la cantidad de colágeno disminuía en un 40%. Este efecto también se replicaba en ratas ovariectomizadas a las que se les administraban estrógenos, progesterona y relaxina. Sin embargo, los niveles de colágeno se recuperaban a las 24 horas después del parto, volviendo a alcanzar niveles similares a los de las ratas que no estaban gestando⁴⁰.

Además de los cambios en el tejido conectivo, durante el embarazo se han observado modificaciones anatómicas significativas.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Shek en 2012, se analizaron las dimensiones del MEA y la movilidad uretral en 393 mujeres nulíparas en el tercer trimestre del embarazo (entre las semanas 35 y 38 de gestación) y las comparó con 74 mujeres nulíparas que no estaban embarazadas. Los resultados revelaron un **aumento** del **área del hiato urogenital** del 27% (15.11 cm² frente a 11.90 cm²) en reposo y del 41% (21.55 cm² frente a 15.31 cm²) en valsalva en el grupo de mujeres nulíparas embarazadas en comparación con las no gestantes. Además, se observó un **incremento** en la **movilidad uretral** que varió entre el 64% y el 91% en las gestantes en el tercer trimestre en comparación con las mujeres no gestantes⁴¹.

En la segunda parte del estudio, Shek comparó a 105 de estas mujeres que habían dado a luz mediante cesárea con 63 mujeres nulíparas que no estaban embarazadas. Sus hallazgos revelaron que, en hasta un 70% de las mujeres que se sometieron a una cesárea, las diferencias observadas en el tercer trimestre del embarazo en comparación con las mujeres

no gestantes persistieron. Esto se tradujo en un aumento del área hiatal en reposo (3.20 cm^2 frente a 2.24 cm^2) y en valsalva (6.24 cm^2 frente a 4.25 cm^2) en las mujeres que habían dado a luz por cesárea en comparación con las no gestantes. Además, la movilidad uretral continuó siendo superior en las mujeres después de la cesárea en comparación con las no gestantes (0.81 cm frente a 1.01 cm), lo que se asemejaba a las diferencias observadas al final del embarazo ⁴¹.

En otro estudio realizado dos años después, Van Veelen examinó a mujeres embarazadas desde el primer trimestre (con una media de 13.2 semanas) hasta 6 meses después del parto. Durante este período, se observó un aumento en todas las dimensiones del MEA, que incluyen el diámetro anteroposterior, el diámetro transversal y el área hiatal, entre el primer y el tercer trimestre del embarazo. Además, se notó un incremento en la contractilidad y la distensibilidad del hiato del MEA. En el período posparto, las modificaciones del hiato en valsalva persistieron en las mujeres que habían tenido un parto vaginal, pero no en las mujeres que se habían sometido a una cesárea. Sin embargo, tanto en las mujeres con parto vaginal como en las que habían tenido una cesárea, la distensibilidad del hiato continuó siendo mayor en comparación con el primer trimestre de gestación. Estos resultados indican que las dimensiones y la función del MEA pueden experimentar cambios significativos durante el embarazo y el parto, y algunas de estas modificaciones pueden persistir en el posparto, especialmente en mujeres que han dado a luz por vía vaginal ¹⁰.

A diferencia de Shek, van Veelen encontró que después de una cesárea, todas las dimensiones del MEA disminuían en reposo, y las dimensiones del hiato en contracción y valsalva volvían a valores similares a los de gestación temprana. Otros estudios posteriores encontraron resultados similares a van Veelen ⁴². Pero, es importante destacar, que las mujeres nulíparas no gestantes del estudio de Shek tenían dimensiones del MEA menores que las mujeres gestantes en el primer trimestre del estudio de Van Veelen et al. Además, podemos observar que todas las dimensiones del MEA seis meses después de la cesárea en el estudio de Van Veelen son mayores a las mujeres no gestantes del estudio de Shek (*Tabla 1*). Estas diferencias sugieren que los factores hormonales ya tienen un papel en el primer trimestre del embarazo, afectando a las estructuras del suelo pélvico. La cesárea podría prevenir las DSP relacionadas con el parto, pero no la influencia de los efectos irreversibles del embarazo en estas estructuras ^{10,41}.

		6 m posparto				
Variable		No gestantes [#]	12 sem [*]	36 sem [*]	Parto vaginal [*]	Cesárea [*]
Reposo	AH- AP (cm)	4,64 ± 0,68	5,07 ± 0,68	5,39 ± 0,69	5,15 ± 0,65	4,85 ± 0,69
	AH- transversal (cm)	3,62 ± 0,45	3,91 ± 0,47	3,97 ± 0,43	3,98 ± 0,58	3,68 ± 0,42
	HA- área (cm ²)	11,9 ± 2,3	14,73 ± 3,05	16,06 ± 3,42	15,23 ± 3,34	13,16 ± 2,4
Contracción	AH- AP (cm)	-	4,23 ± 0,57	4,47 ± 0,65	4,45 ± 0,65	4,11 ± 0,72
	AH- transversal (cm)	-	3,65 ± 0,45	3,74 ± 0,42	3,71 ± 0,54	3,42 ± 0,43
	HA- área (cm ²)	-	11,75 ± 2,30	12,64 ± 2,39	12,68 ± 2,95	10,71 ± 2,8
Valsalva	AH- AP (cm)	4,91 ± 0,89	5,39 ± 0,99	5,99 ± 1,03	6,17 ± 1,04	5,66 ± 1,02
	AH- transversal (cm)	4,04 ± 0,55	4,21 ± 0,51	4,32 ± 0,49	4,75 ± 0,72	4,16 ± 0,49
	HA- área (cm ²)	15,31 ± 5,35	17,68 ± 5,06	20,08 ± 5,32	23,00 ± 6,65	18,5 ± 5,40

Tabla 1. Comparación de las medidas del MEA (en reposo, contracción y valsalva) en nulíparas no gestantes, gestación (primer y tercer trimestre) y posparto (vaginal y cesárea). AH: Área del hiato. AP: anteroposterior.

Tabla modificada de estudios de Shek 2012[#] y Van Veelen 2014^{* 10,41}

Wijma en 2001 encontró que el **ángulo uretrovesical** en reposo estaba significativamente **aumentado** en el primer trimestre de embarazo (12-16 semanas de gestación) en comparación con mujeres no gestantes (de 44.5 ° a 51.5°), y este ángulo continuaba aumentando significativamente durante el embarazo, llegando a 51.5° a término⁴³.

A pesar de que en el estudio de Shek se encontró que en el 30% de las mujeres las modificaciones en el hiato del MEA eran reversibles en el posparto, la hipermovilidad uretral no volvía a los valores previos. Esto concuerda con el estudio de Wijma de 2003, donde se observó que el ángulo uretrovesical a los 6 meses posparto persistía aumentado en comparación con nulíparas no gestantes y comparado con las mismas mujeres al final de la gestación. Estos dos estudios sugieren que los cambios que provoca el embarazo en el soporte uretral pueden ser irreversibles^{41,44}.

Se han relacionado las modificaciones anatómicas del MEA durante el embarazo con el tipo de parto. Varios estudios han observado que mayores dimensiones del hiato del MEA durante la gestación se correlacionan con una menor duración de la segunda fase de parto⁴⁵⁻⁴⁸. Además, tienen más probabilidades de parto vaginal^{45,49,50}.

Van Geelen publicó en 2018 una revisión de artículos prospectivos que utilizaron técnicas objetivas para medir la función del suelo pélvico durante el embarazo y el posparto. Sus hallazgos revelaron que la presencia de disfunción y debilidad del suelo pélvico durante el

primer embarazo en algunas mujeres, es predictora de la aparición de DSP en el futuro. Observó también que, durante la gestación, se produce un descenso del cuello vesical y un aumento en su movilidad, así como un incremento en la prevalencia de POP debido al aumento del hiato genital y una pérdida de la contractilidad del suelo pélvico. Lo notable es que muchas de estas modificaciones ya estaban presentes al inicio de la gestación, hecho que sugiere que el efecto hormonal en el suelo pélvico podría ser más importante que el efecto mecánico del crecimiento del útero.

Durante el parto, el estiramiento máximo de los tejidos conectivos hasta su límite puede provocar lesiones en el MEA y/o daño en las estructuras nerviosas, especialmente en los partos vaginales. Este daño neurogénico se asocia con la segunda fase del parto prolongada y el peso fetal mayor de 4 kg. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres, se produce una recuperación nerviosa y una hipertrofia muscular que compensan la denervación y el trauma muscular. En una minoría de mujeres (entre el 5% y el 20%), estas lesiones pueden ser irreversibles y dar lugar, junto a otros factores de riesgo, a DSP más adelante ⁵¹.

Todos estos estudios demuestran que, algunas de las modificaciones anatómicas experimentadas por el suelo pélvico durante el embarazo, se mantienen durante el período posparto, independientemente del tipo de parto, ya sea vaginal o cesárea. Por lo tanto, el embarazo en sí constituye un factor determinante en la alteración tanto de la estructura como de la funcionalidad del suelo pélvico de la mujer. Algunas de estas modificaciones ya son evidentes desde el primer trimestre, hecho que subraya la influencia significativa de los factores hormonales, dado que las alteraciones anatómicas aún no son predominantes en esta etapa.

2.5. Disfunciones del suelo pélvico

Las patologías relacionadas con la DSP son numerosas y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres, así como en los costes sanitarios. Éstas incluyen el POP, la IU, la IA, alteraciones de la función sexual, miccional y defecatoria⁵². Todas ellas pueden presentarse individualmente o combinadas en la misma paciente.

2.5.1. Prevalencia y epidemiología de las disfunciones de suelo pélvico

La prevalencia de las DSP aumenta con la edad y varía según la población estudiada. Se estima que al menos el 25% de las mujeres experimentan alguna forma de DSP. En un seguimiento a 20 años después de un parto vaginal o cesárea, se encontró que el 31.7% de las mujeres tenía

una DSP, y un 14.8% presentaba dos o más DSP⁵³. La IU es la más prevalente, afectando al 25-45% de las mujeres en algún momento de sus vidas, y hasta un 10% la experimenta cada semana⁵⁴. En cuanto al POP, su prevalencia varía según la raza, siendo del 10.8% en mujeres blancas⁵⁵. La prevalencia de la IA aumenta con la edad, con tasas más bajas en niños (1.5%) y tasas más altas en ancianos (hasta un 50%)⁵⁴.

La causa del desarrollo de DSP es multifactorial y varía según la patología en cuestión.

2.5.1.1. Prolapso de órganos pélvicos:

El **POP** se asocia con varios factores de riesgo. Estos incluyen:

- **Parto vaginal:** El parto vaginal se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de POP, y este riesgo se incrementa con cada parto^{54,56}.
- **Estreñimiento:** Se ha observado que las mujeres con POP tienen una prevalencia de estreñimiento que varía entre el 20% y el 53%⁵⁴.
- **Parto instrumentado:** El uso de instrumentos como fórceps durante el parto puede estar asociado con un mayor riesgo de POP, aunque los estudios son contradictorios^{54,57}.
- **Enfermedades del tejido conectivo:** Condiciones como el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Marfan, que afectan la elasticidad del tejido conectivo, aumentan el riesgo de POP⁵⁴.
- **Trabajo físicamente extenuante:** Las mujeres que realizan trabajos que implican levantar pesos repetidamente tienen un mayor riesgo de desarrollar POP (OR 1.6, 95% CI 1.2-2.2)⁵⁴.
- **Entrenamiento físico intenso:** La práctica de ejercicio físico intenso también se ha relacionado con un mayor riesgo de POP con un riesgo relativo (RR) de 2.7 (IC 95%: 1.4-5.4)⁵⁴.
- **Antecedentes familiares** de POP se asocian a un riesgo entre 2.3-2.7 veces mayor de POP³.
- **Raza:** Las mujeres caucásicas tienen más riesgo de POP que la africanas y asiáticas³.
- La **obesidad** provoca un aumento de presión intraabdominal que debilita la musculatura del suelo pélvico. Un IMC >30 kg/m² se ha asociado a un aumento de riesgo de POP³.

Se ha observado que las cesáreas podrían tener un efecto protector para el POP en comparación con el parto vaginal (OR 0.42, 95% CI 0.21-0.86)⁵⁷.

2.5.1.2. Incontinencia Urinaria:

Los factores de riesgo relacionados con la **IU** son los siguientes:

- **Obesidad:** Las mujeres obesas tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer IU. Es el factor de riesgo modificable más claramente establecido, especialmente para la IUE y la incontinencia urinaria mixta (IUM). La pérdida de peso se asocia con una mejoría en ambas, y cuanto mayor es la pérdida de peso, mayor es la probabilidad de resolución⁵⁴.
- **Embarazo y parto vaginal:** Están relacionados con un mayor riesgo de IU, mientras que la cesárea se considera protectora. Durante el embarazo, la prevalencia de IU aumenta con las semanas⁵⁴.
- **Raza:** Se ha observado que las mujeres blancas tienen una mayor prevalencia de IU (especialmente IUE) en comparación con otros grupos étnicos. Las mujeres negras tienen aproximadamente la mitad de prevalencia de IU que las mujeres blancas⁵⁴.
- **Ejercicio físico de impacto:** Puede ser una causa directa de IU⁵⁴.
- Los **estrógenos** tópicos han demostrado mejorar la IU, mientras que los orales se asocian a aumento de incidencia de IU^{54,58}.
- **Antecedentes familiares:** Los estudios en familiares han demostrado una agregación familiar para la IU. La presencia de antecedentes familiares de IU se asocia con un riesgo al menos doble de desarrollar la misma afección, y tiende a ocurrir a una edad más temprana y con una presentación más severa⁵⁴.

2.5.1.3. Incontinencia Anal:

La **IA** incluye la pérdida incontrolada de heces y de gases. Su puede producir tanto en hombres como en mujeres. Entre los factores de riesgo relacionados con esta patología se encuentran:

- La **edad** avanzada es el factor de riesgo más importante para la IA⁵⁴.
- LA **IU** es un factor de riesgo significativo para la IA. Esta asociación es debida a que comparten los mismos factores etiológicos⁵⁴.
- Las **OASI** son la causa más frecuente de IA en mujeres³.
- Algunos estudios han demostrado un riesgo aumentado de IA en mujeres obesas, con una mejoría de los síntomas de IA en después de una cirugía bariátrica. Esta mejoría también podría ser debida a cambio de hábitos de alimentación y ejercicio físico⁵⁴.

-
- **Trastornos gastrointestinales:** La presencia de diarrea, urgencia defecatoria, estreñimiento, evacuación incompleta y enfermedades inflamatorias intestinales se asocian a mayor riesgo de IA³.
 - Aunque algunas cirugías anales se consideran como posibles desencadenantes de IA, los datos de estudios más recientes sugieren que el riesgo no es tan significativo como se pensaba anteriormente⁵⁴.

2.5.2. Disfunciones del suelo pélvico en el embarazo

Las DSP durante el embarazo son frecuentes y pueden afectar significativamente la calidad de vida de las mujeres^{59,60}.

Palmieri y colaboradores en 2021 realizaron un estudio en el que se entregaba un cuestionario validado sobre patología del suelo pélvico a más de 2000 mujeres durante embarazo (media de 34.6 semanas) y a las 6 semanas posparto. Encontró que casi la mitad de las mujeres embarazadas experimentan al menos un síntoma relacionado con las DSP durante la gestación. Los más frecuentes fueron síntomas urinarios (27.8%), intestinales (29.9%) y de disfunción sexual (26.8%). Por otro lado, el prolapso fue el síntoma menos prevalente, observándose en aproximadamente el 10.2% de las gestantes. Cabe señalar que este estudio no encontró diferencias significativas en la prevalencia de estos síntomas de disfunción del suelo pélvico entre el embarazo y el período posparto. Tampoco hubo diferencias significativas relacionadas con la paridad o la edad gestacional, excepto en dos casos. Los síntomas urinarios eran más comunes durante el embarazo, mientras que los problemas de disfunción sexual mostraron un aumento de incidencia en el tercer trimestre de gestación⁶¹.

En cuanto a los **factores de riesgo** para el desarrollo de **DSP** durante el **embarazo**, encontró que los antecedentes familiares, incapacidad de contracción de la musculatura del suelo pélvico, tabaco, índice de masa corporal (IMC) >25 y edad >35 años aumentaban el riesgo significativamente de al menos uno de los síntomas. No se encontró ningún factor de riesgo significativo para el desarrollo de POP durante el embarazo⁶¹.

Estos hallazgos son consistentes con los factores de riesgo para la DSP en la población general, lo que resalta la importancia de identificar y abordar estos factores de riesgo durante el embarazo para prevenir o gestionar los síntomas de DSP y mejorar la calidad de vida de las mujeres embarazadas.

2.5.2.1. Incontinencia urinaria durante el embarazo

La incidencia de la IU aumenta durante el embarazo, y este aumento es más pronunciado a medida que avanzan las semanas de gestación⁵⁹. El tipo más común de IU en este contexto es la IUE.

Un metaanálisis realizado por Moosdorff-Steinhauser en 2021, que incluyó 44 estudios con un total de 88,305 mujeres embarazadas, reveló una amplia variación en la prevalencia de IU durante el embarazo, que osciló entre el 9% y el 75%. Sin tener en cuenta el trimestre, el tipo de incontinencia y la paridad, la prevalencia media es del 44%. Al categorizar según el tipo de IU, se observa que la **IUE** es la **más prevalente**, afectando al 63% de las mujeres, seguida de la incontinencia urinaria de urgencia (IUU) con un 12%, la IUM con un 22%, y la IU inexplicada con un 3%. Cuando se analiza solo a las mujeres nulíparas, la prevalencia de IU es del 42%. Además, se observa que la prevalencia de IU aumenta a medida que avanza el embarazo, siendo del 9% en el primer trimestre, 19% en el segundo trimestre y 34% en el tercer trimestre. La mayoría de las gestantes con IU durante el embarazo presentan pérdida de “una pequeña cantidad de orina”. La incidencia de IU se analizaba en 5 estudios, y en mujeres nulíparas, se encontró que oscilaba entre el 16.4% y el 21.7% al inicio de la gestación, aumentando significativamente al final del embarazo, con cifras que van desde el 45.6% al 63.2%.

De las mujeres que desarrollan IU durante el embarazo, aproximadamente el 70% experimenta IUE.

En general, las molestias o afectaciones en la calidad de vida causadas por la IU se consideran generalmente de intensidad leve o moderada.

Es importante destacar que las diferencias en los resultados de los estudios analizados se deben a la notable heterogeneidad entre ellos. Estos estudios variaron en cuanto a sus criterios de inclusión, algunos enfocándose en mujeres nulíparas y otros en multíparas, así como en los periodos de gestación que analizaron, abarcando desde el primer trimestre hasta el tercer trimestre o sin especificar un periodo concreto. Además, la definición misma de IU también variaba de un estudio a otro. Esta diversidad de enfoques y criterios dificulta la comparación y el análisis de los datos, lo que puede explicar las discrepancias en las tasas de prevalencia en los estudios revisados⁶².

El metaanálisis de Barbosa en 2018, incluyó 13 artículos científicos relacionados con los factores de riesgo de IU durante el embarazo. Según este estudio, la **multiparidad**, la edad materna mayor de **35 años** y el sobrepeso u **obesidad** durante la gestación se identificaron

como factores de riesgo para la IU durante el embarazo. Sin embargo, se señala que la evidencia que respalda estas conclusiones es limitada, lo que sugiere que se necesitan más investigaciones para confirmar estas asociaciones y comprender mejor la relación entre estos factores y la IU durante el embarazo ⁶³.

Sangsawang B, en sus publicaciones de 2013 y 2014, realizó una revisión sistemática de la literatura sobre los factores de riesgo para el desarrollo de IU durante el embarazo. Su análisis concluyó que, además de los factores previamente mencionados, el **tabaco**, el **estreñimiento** y la **diabetes gestacional** también se consideran factores de riesgo para el desarrollo de IU durante el embarazo ^{64,65}.

Estos hallazgos amplían nuestra comprensión de los posibles desencadenantes de la IU en el contexto del embarazo y destacan la importancia de abordar estos factores de riesgo en la atención prenatal.

Los cambios en la anatomía del suelo pélvico que se producen durante el embarazo son parte de la adaptación del cuerpo de la mujer para facilitar el crecimiento del feto y el proceso de parto. Entre estos cambios, se incluye la modificación en las propiedades del tejido conectivo y la disminución de colágeno total ⁴⁰, que pueden dar lugar a un aumento de la movilidad del cuello vesical, provocando sintomatología de IUE.

La relación entre el **descenso** en la **cantidad de colágeno** y la aparición de la IUE ha sido objeto de estudio en varias investigaciones. En un estudio que incluyó biopsias de piel en mujeres no embarazadas, aunque con una muestra reducida (7 mujeres incontinentes y 4 continentales), se observó que las mujeres con IUE presentaban una cantidad de colágeno un 30% menor en comparación con las mujeres continentales ($p=0.038$) ⁶⁶. Otro estudio comparó a mujeres nulíparas con IUE con mujeres asintomáticas y realizó biopsias periuretrales. Encontraron que las mujeres incontinentes tenían menos colágeno que las continentales y también una disminución en la proporción de colágeno tipo I con respecto al tipo III ⁶⁷.

Estos hallazgos sugieren que la disminución del colágeno durante el embarazo podría ser una de las causas del aumento de los síntomas de IUE en las mujeres embarazadas. Además, en muchas de estas mujeres, después del parto, cuando los niveles de colágeno vuelven a la normalidad, es posible que desaparezca la sintomatología de la IUE.

El **aumento** de la **movilidad uretral** durante el embarazo, como lo describió Shek en 2012, y el **incremento** del **ángulo uretrovesical**, según Wijma en 2001 y 2003, añaden aún más razones para comprender el aumento de la IUE durante la gestación. Estos cambios en la

anatomía y la función del suelo pélvico podrían estar relacionados con la relajación de los tejidos pélvicos, posiblemente inducida por la disminución de colágeno ^{41,43,44}.

Como hemos mencionado, la relaxina tiene la función de activar las colagenasas, lo que aumenta la degradación del colágeno. Por este motivo, podría estar relacionada con el aumento de debilidad en los tejidos del suelo pélvico durante la gestación provocando un aumento de DSP. Los escasos estudios que han investigado esta relación han arrojado resultados contradictorios ³⁴⁻³⁶.

2.5.2.2. Prolapso de órganos pélvicos durante el embarazo

Es evidente que existe una estrecha relación entre la IU y el embarazo, sin embargo, en el caso del POP, la asociación es menos clara.

Durante el embarazo, la **relajación del suelo pélvico** combinada con el **aumento de la presión abdominal** podría contribuir al incremento del riesgo de POP ⁶¹.

Diversos estudios han destacado el **aumento del hiato del MEA** durante la gestación ^{10,41}, y se ha establecido una conexión entre el aumento del POP y la expansión del hiato urogenital ¹³. O'Boyle en 2002, comparó mediante "Pelvic Organ Prolapse Quantification" (POP-Q) a 21 mujeres embarazadas y 21 mujeres no embarazadas entre 18 y 29 años. Encontró que seis de los nueve puntos de la escala POP-Q eran considerablemente mayores en las mujeres embarazadas en comparación con las que no lo estaban. Además, todas las mujeres no gestantes se encontraban en estadios 0 o 1 de POP, mientras que casi la mitad de las mujeres embarazadas presentaban un estadio 2 (47.6%). El punto Aa, correspondiente al ángulo uretrovesical, estaba significativamente más relajado en gestantes ⁶⁸. Esto concuerda con los hallazgos obtenidos a través de la ecografía⁴³. Otro estudio encontró una prevalencia del 46% de POP a las 36 semanas de gestación. Sin embargo, es importante destacar que, al igual que en el estudio de O'Boyle, en todos estos casos, el grado de prolapso fue igual o menor a 2 en la escala POP-Q. Esto sugiere que, aunque el POP puede aumentar durante el embarazo, es probable que estos grados de prolapso en las gestantes sean asintomáticos y no provoquen molestias significativas ⁶⁹.

2.5.2.3. Trastornos del hábito defecatorio durante el embarazo

Los trastornos del hábito defecatorio más comunes durante el embarazo incluyen el **estreñimiento**, las **hemorroides** y la **IA**. El estreñimiento es una consecuencia de la relajación del músculo liso intestinal inducida por la progesterona, y este problema suele manifestarse

desde el primer trimestre de embarazo. A medida que avanza la gestación, el aumento de presión en el recto puede empeorar los síntomas de defecación obstructiva. En general, el estreñimiento afecta a alrededor del 25-40% de las mujeres embarazadas. Una de las consecuencias clínicas más significativas del estreñimiento es la aparición de enfermedad hemorroidal, que afecta a entre el 4% y el 10% de la población en general, pero puede aumentar hasta el 40% en las mujeres embarazadas debido a factores como el estreñimiento, la estasis venosa, el aumento de la presión intraabdominal y el crecimiento del útero durante el embarazo⁷⁰.

Durante el embarazo hasta un 37% de mujeres pueden presentar un síntoma o más de IA, y un 25% de ellas refieren que esta sintomatología afecta su calidad de vida⁷¹. La prevalencia de IA durante el embarazo varía dependiendo del síntoma en concreto. El más común es la incontinencia de gases, que puede afectar a entre el 2.1% y el 34.6% de las mujeres embarazadas en el primer trimestre, y aumenta en el tercer trimestre a una prevalencia que oscila entre el 7.3% y el 65%⁷²⁻⁷⁴. En cuanto a la incontinencia de heces líquidas o sólidas, su prevalencia es más baja, situándose entre el 1% y el 3.9% en el primer trimestre y aumentando hasta un rango del 1.3% al 14% en el tercer trimestre^{72,74}.

Nuestro grupo, en un estudio realizado en 2015 encontró que un 40.8% de las gestantes habían experimentado algún episodio de IA durante las últimas 4 semanas, lo que tuvo un impacto negativo en su calidad de vida. Dentro de este grupo, alrededor del 77.4% presentaba incontinencia a gases, el 6.4% a heces líquidas y el 16.1% a heces sólidas⁶⁰.

Conviene destacar que, si bien algunos estudios sugieren un aumento en la prevalencia de IA a medida que avanza el embarazo, otros hallazgos señalan que muchas mujeres ya presentaban estos síntomas desde el primer trimestre y los mantenían durante toda la gestación. Sin embargo, la sintomatología tendía a mejorar en el período posparto, lo que sugiere que se producen cambios específicos durante el embarazo que contribuyen a este problema^{73,74}.

2.5.3. Disfunciones del suelo pélvico en el posparto

Durante el **puerperio**, se produce una notable **disminución** de los **niveles hormonales** de estrógenos, progesterona y relaxina, así como una reducción en el tamaño del útero y del peso abdominal. Un estudio realizado por Liang en 2006 valoró el POP-Q dos días después del parto y los comparó con los resultados obtenidos dos meses después del parto. Este estudio reveló

una disminución significativa en el tamaño del hiato genital, el cuerpo perineal y la longitud total de la vagina durante el período de recuperación posparto ⁷⁵.

Es preciso señalar que, aunque el proceso de recuperación comienza tempranamente en los primeros días posparto, la valoración completa de esta recuperación no es posible hasta varios meses después. El MEA tiene capacidad de recuperación tras el embarazo y el parto. La mayor parte de esta **recuperación** ocurre en los **primeros seis meses**; sin embargo, **no** es una recuperación **total**. A los seis meses posparto, las dimensiones del hiato genital, a pesar de disminuir en comparación a las últimas semanas de la gestación, no vuelven a los valores previos a la gestación ^{10,42,76}.

En un estudio de Staer Jensen realizado en 2015, se compararon las mediciones del MEA y la movilidad uretral durante el embarazo (a las 21 y 37 semanas) y en el posparto (a las 6 semanas, y a los 6 y 12 meses) en 300 mujeres nulíparas. Los resultados indicaron que la mayor recuperación del suelo pélvico ocurre durante los primeros seis meses, aunque en pacientes con parto vaginal, esta recuperación no es completa (*Figura 9*) ⁷⁶.

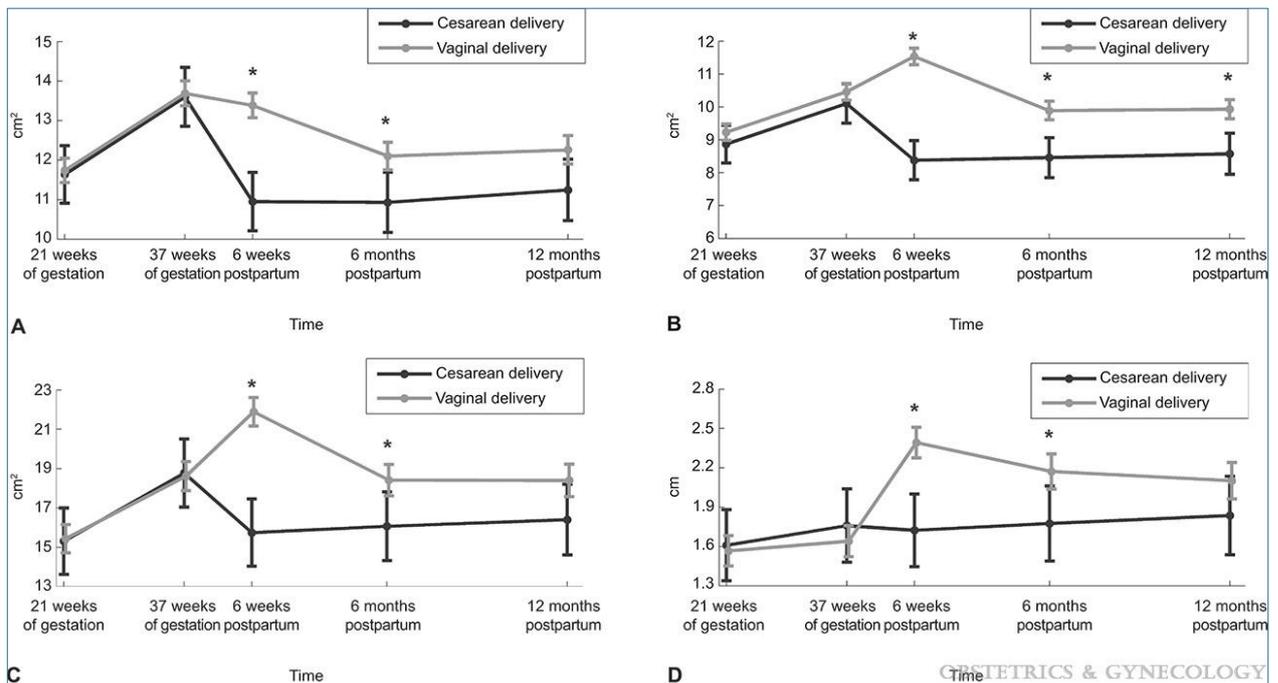


Figura 9. Evolución de las medidas del MEA durante el embarazo y posparto en pacientes con parto vaginal y cesárea. A: Área del hiato en reposo. B: Área del hiato en contracción. C: Área del hiato en valsalva. D: Movilidad del cuello vesical. Fuente: Staer Jensen 2015 ⁷⁶

Estos cambios permiten una recuperación gradual de la sintomatología relacionada con las DSP que podrían haber estado presente durante el embarazo. En muchos casos, estas molestias pueden desaparecer parcial o completamente los meses después del parto.

2.5.3.1. Incontinencia urinaria en el posparto

La prevalencia de **IU** a los 6 meses posparto varía entre 6.9-15% ^{77,78}. Los estudios que han hecho un seguimiento de gestantes desde el embarazo hasta el posparto, han observado que hasta un 83.8% de las gestantes con IU son continentales a los 6 meses posparto ⁷⁷.

Sin embargo, es importante destacar que ciertos factores pueden dificultar la desaparición de la sintomatología durante el posparto. Como se mencionó previamente, existen numerosos **factores de riesgo obstétricos** que pueden contribuir al desarrollo de DSP. Aquellas mujeres que presentan estos factores de riesgo pueden experimentar cambios anatómicos persistentes que las predisponen a padecer DSP en el período posparto o en el futuro. Entre ellos encontramos un **excesivo aumento de peso** durante la gestación y un **expulsivo prolongado** (mayor a una hora) ^{3,79-81}. Un factor de riesgo especialmente relevante es el **tipo de parto** ⁸². El **primer parto** vaginal es el que produce **mayor daño** en el suelo pélvico ^{51,83}.

En cuanto a la IU, tanto el embarazo como el parto vaginal se consideran factores de riesgo significativos. En el caso de las mujeres que han tenido un único parto vaginal, el OR para desarrollar incontinencia urinaria es de 1.3-1.6, y este riesgo aumenta ligeramente a 1.5-2.0 en mujeres que han tenido más de un parto vaginal (*Figura 10*). Por otro lado, se ha observado que la cesárea tiene un efecto protector en lo que respecta a la IUE (OR 0.56) y la IUU (OR 0.70). Además, el **parto instrumentado** y el **peso del neonato** también han sido identificados como factores de riesgo para la IU ⁵⁴.

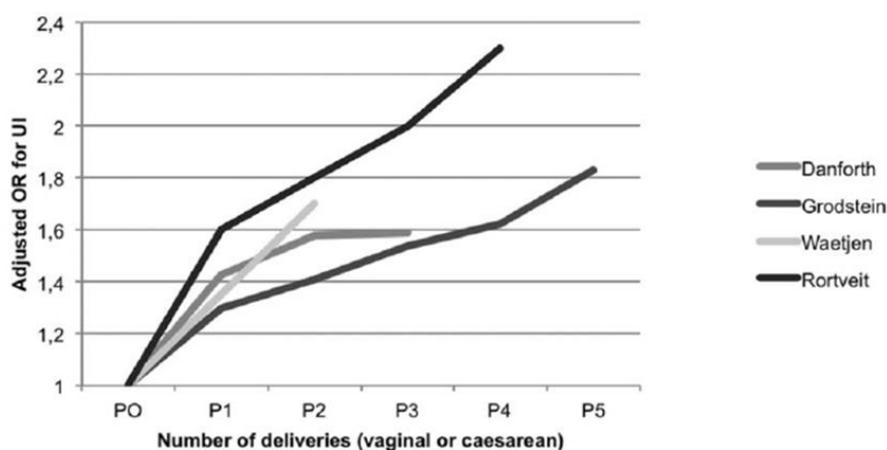


Figura 10. OR para IU acorde al número de partos. Fuente: Milsom 2023. ⁵⁴

En el estudio EPINCONT se evaluó el riesgo de IU asociado a parto vaginal y cesárea en 15.307 mujeres menores de 65 años. En el grupo de nulíparas la prevalencia de IU fue de 10.1%, en el grupo de cesáreas fue del 15.9% y el grupo de sólo partos vaginales de 21%. Comparando el grupo de nulíparas con el de cesáreas el OR para IU fue de 1.5 (IC 95% de 1.2-1.9) y comparando partos vaginales Vs cesáreas el OR para cualquier IU fue de 1.7 (IC 95%: 1.3-2.1)⁵⁶. La presencia de **IU** durante el **embarazo** es **predictora** a corto y largo plazo de **persistencia** de IU ^{79-81,84}.

El metaanálisis realizado por Chang en 2020 exploró los factores de riesgo asociados con IU posparto, identificando doce factores de riesgo significativos: parto vaginal, edad materna avanzada, IMC elevado, aumento excesivo de peso durante el embarazo, diabetes, episiotomía, uso de fórceps en el parto, IUE o IU durante el embarazo, IU prenatal, y IU temprana posparto. Adicionalmente, este estudio encontró dos factores protectores contra la IU posparto: el parto por cesárea y el uso de ventosa obstétrica ⁸⁵.

Por lo tanto, identificar los factores de riesgo para su aparición no solo puede ayudar en la prevención de la IU durante el embarazo, sino también en los años posteriores.

2.5.3.2. Prolapso genital en el posparto

En lo que respecta al **POP**, se ha identificado que el **parto vaginal** y, en particular, el **parto instrumentado** son factores de riesgo significativos para su desarrollo. Un parto vaginal aumenta el riesgo de POP y, con cada parto adicional, este riesgo se incrementa en un 10-20%³. El parto instrumentado, como el uso de fórceps o ventosa, presenta un riesgo especialmente alto con un OR de 7.5 (95% IC 2.7-20.9) ⁸⁶. En contraste, las **cesáreas** se han asociado con un **efecto protector** significativo contra el POP, con un OR de 0.42 (95% IC 0.21-0.85) ⁵⁷.

Otro factor obstétrico de riesgo importante para el POP es la **avulsión** del **MEA** durante el parto. El parto con fórceps presenta el mayor riesgo de avulsión del MEA en comparación con el parto eutócico, con un OR de 6.94 (IC95%: 4.93-9.78) ⁸⁷. También son factores de riesgo para la avulsión MEA el bajo IMC, la circunferencia de la cabeza fetal, la malposición de la cabeza y una segunda fase de parto prolongada ¹¹.

Algunos estudios han evidenciado que el riesgo de avulsión del MEA es 2.7 veces mayor en mujeres que se someten a una cesárea emergente en comparación con la cesárea electiva. Una limitación de estos estudios es que las evaluaciones del MEA se realizan en los primeros días después del parto, lo que podría conllevar a un sobrediagnóstico ^{88,89}.

2.5.3.3. Trastorno del hábito defecatorio en el posparto

Tanto el embarazo como el parto vaginal influyen en la función anorectal. Algunos de los síntomas defecatorios que podemos encontrar en el posparto son el estreñimiento, dolor con la defecación y la IA. La presencia de síntomas defecatorios durante el embarazo es un factor de riesgo para su permanencia 12 meses después del parto, con excepción de la IA, que tiene una relación independiente estadísticamente significativa con las **OASI**⁷³. El dolor con la defecación se asocia a mayor peso del neonato al nacimiento. El estreñimiento se asocia a presencia de estreñimiento al inicio de la gestación y a mujeres con bajo IMC⁷³.

Los síntomas de IA (heces o gases) afectan entre el 5% y el 26% de las mujeres durante el primer año tras un parto vaginal³.

Un metaanálisis reveló que el 77-83% de las mujeres con IA experimentaban esta afección debido a una lesión del esfínter anal. Sin embargo, los estudios que comparan el parto vaginal con la cesárea no encuentran diferencias significativas en cuanto al riesgo de IA (OR=0.74; IC95%: 0.54-1.0)⁹⁰. Esto sugiere que, si la causa principal fuera el daño directo del esfínter anal durante el parto vaginal, la cesárea sería efectiva en su prevención. No obstante, el deterioro de la función anal incluso después de la reparación del esfínter anal sugiere que existen otros defectos que persisten después de la reparación de la lesión. Además, algunas mujeres presentan IA sin haber tenido partos vaginales, solo cesáreas. Todos estos hallazgos enfatizan la necesidad de buscar otros factores de riesgo durante el embarazo que contribuyan a la IA, además del tipo de parto⁵⁴.

La prevención de OASI es de gran importancia para reducir la prevalencia de las DSP. Entre los factores de riesgo identificados para OASI se incluyen el parto con fórceps, ser primípara, un peso fetal al nacer mayor a 4 kg y la posición occipitoposterior del feto⁹¹. La episiotomía mediolateral y el parto con ventosa comparado con el parto con fórceps se han asociado a menor riesgo de OASI³. Estos factores deben ser considerados durante el proceso de atención al parto para minimizar el riesgo de lesiones obstétricas del esfínter anal y, en consecuencia, reducir la posibilidad de desarrollar DSP en el futuro.

2.6. Relevancia y justificación de la tesis doctoral

Los **cambios adaptativos** que se desencadenan en el suelo pélvico de la mujer durante el período de embarazo han generado interés debido a su potencial **vínculo** con la aparición de síntomas de **disfunción** del suelo **pélvico**.

La presencia de **IU** o **IA** durante el embarazo es uno de los factores de **riesgo** más importante para su **persistencia** en el **posparto**. Sin embargo, los datos disponibles en la literatura actual presentan limitaciones en la justificación de la cesárea como medida preventiva para la DSP, ya que el propio embarazo puede contribuir al desarrollo de estas condiciones.

Durante la gestación, se desencadenan modificaciones en la MEC que permiten la flexibilidad y relajación de los tejidos del suelo pélvico. Los cambios hormonales, en especial la **relaxina**, desempeña un papel crucial en este proceso, ya que una de sus funciones es la **degradación** del **colágeno**. Considerando estos fundamentos, sería lógico inferir que la relaxina podría desempeñar un papel clave en las DSP. No obstante, la **investigación** en este campo ha sido limitada, con **resultados contradictorios** y evidencia leve en los estudios que han analizado la relación hormonal durante el embarazo con las DSP.

La prevalencia de las DSP, en general, durante el período gestacional es difícil de conocer debido a la **gran heterogeneidad** en los **métodos de estudio** que abarcan: desde cuestionarios autoadministrados hasta la falta de evaluación física y mediciones objetivas. Las diferencias en los perfiles de las pacientes estudiadas, ya sean multíparas o nulíparas, así como la falta de especificación sobre si los síntomas ya estaban presentes antes del embarazo. A menudo, la continuidad en el seguimiento de las pacientes a lo largo del embarazo y el posparto también se encuentra limitada en la literatura existente.

En relación a los síntomas de IU, es importante destacar que, determinar con precisión qué porcentaje de la IU durante el embarazo se debe exclusivamente a la gestación en sí es un desafío importante, debido a la complejidad y diversidad de factores involucrados y las limitaciones de los estudios disponibles.

Los estudios sobre factores de riesgo para el desarrollo de IU durante el embarazo han arrojado resultados y conclusiones diversas, lo que puede deberse a varias razones. En muchos de estos estudios, no se menciona si las mujeres tenían IU antes del embarazo, lo que dificulta determinar si la IU es de novo o si se debe a otros factores preexistentes. Además, algunos de los estudios incluyen a mujeres que no son nulíparas, lo que introduce el factor de riesgo obstétrico del parto previo como un posible factor de confusión en los resultados. También es importante destacar que las definiciones de IU varían entre los estudios y que pocos hacen un seguimiento de las mujeres hasta el final del embarazo, lo que podría afectar la precisión de las conclusiones.

En resumen, creemos que para lograr una comprensión más profunda de las causas predisponentes a las DSP durante el embarazo se necesita una **cohorte** de gestantes **nulíparas sin síntomas preexistentes**. En ellas, para estudiar las modificaciones anatómicas del suelo pélvico y relacionarlas con los valores hormonales, sería recomendable utilizar la **ecografía** durante el embarazo y el posparto, a la vez que se analizan los **valores hormonales** mediante analítica. Con este objetivo se diseñó el estudio motivo de la presente tesis doctoral.

3. HIPÓTESIS



3. HIPÓTESIS

Las DSP presentan una alta prevalencia en nuestra sociedad y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres afectadas. El desarrollo de DSP durante el embarazo puede ser un indicador de su persistencia en el futuro. Por lo tanto, comprender las causas de su aparición y enfocarse en medidas preventivas podrían no solo mejorar sustancialmente la calidad de vida de muchas mujeres, sino también reducir los recursos sanitarios dedicados al manejo de esta patología.

La hipótesis de nuestro trabajo es que el aumento en los niveles de las **hormonas** sexuales (relaxina, estrógenos y progesterona) que se producen durante el embarazo tienen relación con los **cambios anatómicos** que tienen lugar en las estructuras del suelo pélvico para adaptarse al crecimiento y nacimiento del feto. Y estos cambios, a su vez, están relacionados con la aparición de sintomatología de **disfunción** del **suelo pélvico** durante el embarazo y posparto.

4. OBJETIVOS



4. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Estudiar la influencia del aumento de los niveles de **relaxina**, **estradiol** y **progesterona** en sangre periférica, propios de la gestación, en el desarrollo síntomas de **incontinencia urinaria** de **esfuerzo** durante el **embarazo** y **posparto**.

Objetivos secundarios

2. Estudiar la influencia de los niveles de hormonales de relaxina, estrógenos y progesterona en sangre periférica en las modificaciones anatómicas del músculo elevador del ano durante el embarazo.
3. Analizar la influencia de los niveles hormonales de relaxina en sangre periférica en los cambios clínicos del hábito defecatorio y en el desarrollo de hemorroides durante el embarazo y posparto.
4. Estudiar la prevalencia de la incontinencia urinaria de esfuerzo y alteraciones del hábito defecatorio durante el embarazo y posparto.
5. Analizar los factores de riesgo que se asocian con la incontinencia urinaria de esfuerzo durante el embarazo y el posparto.
6. Analizar los factores de riesgo que se asocian a las alteraciones del hábito defecatorio durante el embarazo y posparto.

5. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS



5. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

La descripción de la población estudiada, los criterios de inclusión y exclusión, la metodología empleada y los resultados obtenidos en cada estudio están detallados en las secciones de "Materials and Methods" y "Results" de las tres publicaciones respectivas. A continuación, se presentan los artículos tal como figuran en la literatura científica.

Artículo 1:

“Hormonal Influence in Stress Urinary Incontinence During Pregnancy and Postpartum.”

C. Molinet Coll, E. Martínez Franco, L. Altimira Qeral, D. Cuadras, L. Amat Tardiu, D. Parés. Reproductive Sciences. 2022. 29(8):2190-2199.

Resumen:

Este estudio tenía como objetivo investigar el papel de las **hormonas sexuales** en el desarrollo de la **IUE** durante el **embarazo** y el **posparto**. Se realizó un seguimiento de una cohorte de 100 mujeres embarazadas.

Los resultados revelaron que la prevalencia de IUE durante el embarazo fue del 50%, y un 11% experimentó otros síntomas relacionados con la IU, como la IUU, IUM u otros. La incidencia de IUE aumentó a lo largo de la gestación, con una prevalencia del 11% en el primer trimestre, 50% en el tercer trimestre y 16.4% a los 6 meses después del parto.

Se encontró una **correlación positiva** entre el riesgo de padecer **IUE** durante el embarazo y niveles más elevados de **progesterona** en el **primer trimestre** (OR 1.38, IC 95% 1.06-1.81, $p < 0.05$). Por otro lado, las mujeres con una **mayor fuerza** en los **músculos del suelo pélvico** durante el primer trimestre tenían un **menor riesgo** de desarrollar IUE (OR 0.35, IC 95% 0.17-0.72, $p < 0.05$).

No se identificó una relación significativa entre IUE y los niveles de estrógenos o relaxina. Las mujeres que experimentaron IUE desde el primer trimestre presentaron síntomas más severos en el tercer trimestre, lo que afectó negativamente su calidad de vida.

A los **6 meses** después del parto, un **16.4%** de las mujeres todavía experimentaban **IUE**. La mayoría de ellas (**92.3%**) ya habían experimentado síntomas **durante** la **gestación**, y solo un caso experimentó IUE de novo después del parto (y fue un parto vaginal). De las que ya padecían los síntomas durante la gestación, el **69.2%** los presentaba desde el **primer trimestre**. El **70%** de las mujeres que habían experimentado IUE en el tercer trimestre mostraron **mejoría** en el **posparto**. En términos de factores de riesgo posparto, las gestantes con antecedentes de **IUE** durante el **embarazo** tenían **14 veces** más probabilidad de presentar síntomas **persistentes** a los **6 meses del parto**. Asimismo, la **gravedad** de los síntomas emergió

como un **factor de riesgo** independiente para la **persistencia** de la IUE a los 6 meses posparto (OR 1.41, IC 95% 1.15-1.73, $p < 0.05$).

Se evidenció que las mujeres embarazadas con síntomas de **IUE** presentaban una **disminución** en su **calidad de vida**. No se hallaron diferencias en los niveles hormonales entre aquellas con incontinencia a los 6 meses posparto.

En conclusión, la IUE demostró ser una afección de alta prevalencia durante el embarazo, incidiendo negativamente en la calidad de vida de las mujeres. La progesterona podría estar implicada en el desarrollo de IUE durante el embarazo. La presencia y la severidad de la IUE durante la gestación son factores de riesgo para su persistencia a los 6 meses después del parto. Mantener una óptima musculatura en el suelo pélvico podría prevenir la IUE durante el embarazo.



Hormonal Influence in Stress Urinary Incontinence During Pregnancy and Postpartum

Cristina Molinet Coll¹ · Eva Martínez Franco¹ · Laura Altimira Queral² · Daniel Cuadras³ · Lluís Amat Tardiu⁴ · David Parés⁵

Received: 26 October 2021 / Accepted: 11 April 2022 / Published online: 26 April 2022
© Society for Reproductive Investigation 2022

Abstract

Hormonal changes have been proposed as an etiological factor of stress urinary incontinence (SUI) during pregnancy. Our main objective was to demonstrate the role of hormones in SUI development during pregnancy and postpartum. A prospective longitudinal study was designed. Primiparous women without previous urinary incontinence symptoms were included. Symptoms and Quality of Life (QoL) Questionnaires, physical examinations, and hormone concentration (progesterone, estradiol, and relaxin) were collected twice during pregnancy and three times during postpartum. Logistic regression models, with Wald's forward variable selection method, were used. Prevalence of SUI was 11% in the first trimester, 50% in the third trimester, and 16.4% at 6 months postpartum. The risk of developing SUI throughout pregnancy is higher in women with higher progesterone concentration in the first trimester (OR 1.38, 95% CI 1.06–1.81, $p < 0.05$) and it is lower in women with stronger pelvic floor muscles in the first trimester (OR 0.35, 95% CI 0.17–0.72, $p < 0.05$). When occurred during pregnancy, SUI has a 14-fold higher risk of persistence 6 months after birth. In addition, the severity of these symptoms is also an independent risk factor for SUI persistence at 6 months postpartum (OR 1.41, 95% CI 1.15–1.73, $p < 0.05$). Quality of Life was affected for pregnant women with SUI symptoms. SUI is a highly prevalent condition during pregnancy, affecting the QoL of women in many areas. Higher concentration of progesterone can play a role in SUI development during pregnancy. The presence and severity of SUI during pregnancy are risk factors for the persistence of symptoms 6 months postpartum. Sustaining an optimal pelvic floor muscle strength could prevent SUI during pregnancy.

Keywords Estradiol · Pregnancy · Progesterone · Quality of life · Relaxin · Stress urinary incontinence

Cristina Molinet Coll and Eva Martínez Franco contributed equally in the article.

✉ Eva Martínez Franco
eva.martinez@pssjd.org

- ¹ Gynecology and Obstetrics Department, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Universitat de Barcelona (UB), C/Antoni Pujadas num 42, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain
- ² Chemistry Laboratory, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain
- ³ Statistical Advising Service, Fundació Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain
- ⁴ Gynecology and Obstetrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain
- ⁵ Colorectal Surgery Unit, Department of Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction

Urinary incontinence (UI) during pregnancy is a common condition affecting 18 to 75% of pregnant women [1]. The most common type is stress urinary incontinence (SUI) and it becomes more frequent as pregnancy advances [2].

It is also known that presenting UI during pregnancy is an independent risk factor associated with the presence of SUI after the first vaginal delivery [1, 3].

Understanding the physiopathology of SUI development during pregnancy can be useful to prevent SUI at later stages [4].

A number of studies have shown that anatomical and physical changes in the pelvic floor structures occurring during pregnancy, as well as tissue and cellular modifications, are involved in SUI development [1, 5]. Multiple factors have also been investigated as possible causes of this SUI. Epidemiological studies conclude that the avoidance of

smoking and constipation, a normal body mass index (BMI) before pregnancy and a normal maternal weight gain during pregnancy, and the performance of pelvic floor muscle training (PFMT) regularly before and during pregnancy are protective factors against the development of SUI in pregnant women [4–12]. Changes in relaxin or progesterone concentrations during pregnancy, which promote a relaxation of the pelvic floor structures, have been proposed as possible involved factors [13–16, 18]. Relaxin is a peptide hormone produced by the corpus luteum and the placenta. In pregnant women, concentrations of serum relaxin increase in early pregnancy, peaking at about 12 weeks of gestation, and then decrease to undetectable levels in postpartum. Relaxin has an effect on the collagen remodeling process [15], which helps in the modification of the pelvic connective tissue to allow the delivery of the fetus. It can play a role in the development of UI during pregnancy [13–18].

It is known that progesterone produces relaxation in the smooth muscle of the urinary tract [18]. Concentration of this hormone increases throughout pregnancy, which subsequently can also promote SUI development during pregnancy.

There are few studies, with inconclusive results, about the association between serum hormone levels in pregnant women and UI [13–20].

In this study, we hypothesized that hormones play a role in the development of SUI during pregnancy and postpartum.

Materials and Methods

A prospective longitudinal study was designed to follow up a homogeneous cohort of primiparous women from the first trimester of pregnancy to 6 months after delivery.

The primary outcome was to analyze the development of urinary incontinence during pregnancy and to determine the influence of hormonal changes on the appearance of clinical symptoms.

The study was conducted over 3 years (July 2015–March 2018) in Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Sant Boi de Llobregat, Barcelona).

All primiparous women attending our hospital for routine obstetric ultrasound examination during the first trimester (less than 13 weeks) were eligible for inclusion. Eligible women were > 18 years, with a singleton pregnancy, and were able to read and understand Spanish.

Exclusion criteria were high-risk pregnancies, pre-gestational UI, disorders in hypothalamus-pituitary-ovarian axis, and patients in hormonal therapy (including assisted reproductive treatment).

A total of 300 women eligible for inclusion were contacted and provided with the study information, among

which 191 refused to participate and 109 were included in the study.

All participants were informed of the nature and objectives of the study through a specific document, and signed a consent form. The study was approved by the research and ethical committee of the Fundació de Recerca Sant Joan de Déu. They were followed over 15 months, from the first trimester of pregnancy to 6 months after delivery. This included 5 medical visits, 2 during the pregnancy (first and third trimesters) and 3 after the delivery (1, 3, and 6 months postpartum). In each medical visit, clinical data and pelvic floor dysfunction symptoms were collected using self-administered questionnaires from The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-SF) [21] and the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20) [22]. The quality of life (QoL) was assessed using the medical outcomes Short-Form health survey (SF-36) questionnaire [23]. A physical examination was performed during each medical visit.

Hormonal levels of progesterone, estradiol, and relaxin were determined in peripheral blood on 3 occasions (twice during pregnancy and once postpartum).

Study Variables

Symptom Evaluation

Symptoms of UI were classified based on the participants' responses to the question "When does urine leak?" from the ICIQ-SF questionnaire [21]. UI was divided into four groups: "SUI" if the answer to this question was "when I cough or sneeze" or "when I am physically active/exercising," "Urge Incontinence" if the answer was "before I can get to the toilet," and "Mixed" if the woman marked both options. The remaining answers were included in the fourth group under a single category called "Other." The severity of the urine loss was assessed by specific question in the ICIQ-SF, "How much urine do you usually leak (whether you wear protective products or not)?"

For the purpose of this study, only the data from the SUI group was used and compared to the control group without any UI symptoms.

Quality of Life Assessment

The impact on QoL was assessed using the responses collected in the ICIQ-SF questionnaire [1–10], and more specifically by using the SF-36 questionnaire [23]. This questionnaire generates scores from the following eight health domains: limitations in physical activities due to health problems ("physical functioning"), limitations in usual role activities due to physical health problems ("role physical"), "bodily pain," general health perceptions ("general health"),

“vitality” (energy and fatigue), limitations in social activities due to physical or emotional problems (“social functioning”), limitations in usual role activities due to emotional problems (“role emotional”), and psychological distress and well-being (“mental health”).

Hormone Concentration

All serum samples were centrifuged and preserved at -80°C .

The concentration of serum estradiol was determined by the Architect® analyzer (Abbott), using a microparticle chemiluminescent immunoassay technology. Analytical sensitivity of the assay was <35 pmol/L and the linearity range was 65–3.671 pmol/L.

Progesterone was determined by the Immulite® 2500 Analyzer (Siemens), a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay. Analytical sensitivity of the assay was 0.3 nmol/L and the calibration ranged from 0.6 to 127 nmol/L.

Samples with >3.671 pmol/L estradiol and/or >127 nmol/L progesterone were diluted. Relaxin was determined by using the Quantikine® ELISA Human Relaxin-2 Immunoassay (Vitre S.A., Catalog Number DRL200). Analytical sensitivity for Human Relaxin-2 in this kit was 4.57 pg/mL, although the Minimum Detectable Dose (MDD) of human Relaxin-2 ranged from 0.26 to 4.57 pg/mL. The mean MDD was 1.00 pg/mL. The assay showed inter- and intra-assay precision with $\text{CV} = 2.1\text{--}10.2\%$, and calibration ranged from 7.81 to 500 pg/mL. If the values were >500 pg/mL, samples were diluted and measured again.

Physical Examination

During the physical examination, the levator ani muscle strength was quantified by digital vaginal palpation using the Modified Oxford Grading Scale (from 0 to 5). The

quantifications were performed by the same technician, twice during pregnancy and thrice after delivery [24]. The technician was blinded to the other study variables.

Statistical Analysis

The continuous variables were presented as absolute numbers, mean \pm standard deviation. Categorical variables were presented as an absolute number and percentage.

Comparisons were made using the Chi-square test for categorical variables (Fisher’s exact test was performed when needed), and Student’s *t*-test for quantitative variables.

Logistic regression models, with Wald’s forward variable selection method, were built in order to determine the influence of hormonal levels in SUI development during pregnancy and postpartum.

According to Kristiansson et al. [13] that detected a difference in relaxin levels of 290 pg/mL between pregnant women with and without UI and considering a power of 80% and an alpha error of 0.05, a sample size of a minimum of 93 women was estimated.

Statistical analyses were performed using the SPSS 20.0 statistical package (SPSS™, IBM Corp., Armonk, NY). All the statistical analyses were bilateral. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 109 pregnant women were initially included. Nine participants did not return after the first visit and excluded from the sample ($n = 100$). Throughout their pregnancies, 50% ($n = 50$) of women indicated SUI symptoms, 39% ($n = 39$) were continent, and 11% ($n = 11$) presented other symptoms (urge incontinence, mixed incontinence, and other) and were excluded. Flowchart of the sample used for the present analysis is shown in Fig. 1.

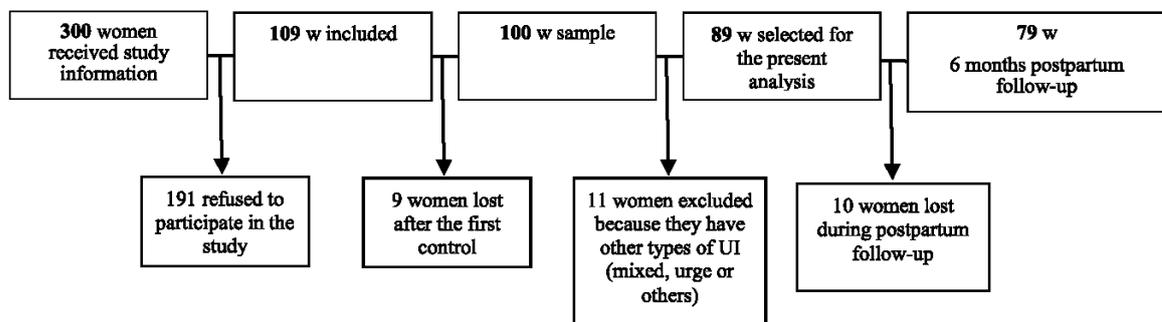


Fig. 1 Flowchart showing number of women sampled for the present analysis. w women, UI urinary incontinence

The first visit during pregnancy was at weeks 12–14 (mean of 13), and the second visit was at weeks 33–35 (mean of 34).

Among the women with SUI, 22% ($n = 11$) presented symptoms in the first trimester and 78% ($n = 39$) developed the symptoms later.

Differences between continent and SUI women in the third trimester are shown in Table 1. The mean ICIQ score of the incontinent group was 6.8 ± 3.73 (2–19). The impact on the QoL, assessed with the ICIQ-SF questionnaire, showed a mean value of 2.62 ± 2.63 (0–10).

Women with SUI from the first trimester had a higher ICIQ score at third trimester in comparison with women that developed the symptoms later (9.85 ± 4.30 vs 5.73 ± 2.88 , $p < 0.001$). QoL was also more affected in patients with SUI from the beginning of pregnancy, and the lowest scores were found in the QoL evaluation in the ICIQ-SF questionnaire (4.84 ± 2.73 vs 1.84 ± 2.11 , $p < 0.001$). In all areas of the SF-36 QoL questionnaire, patients with SUI from the first trimester had the lowest scores compared to patients who developed symptoms later, being significant for role physical (13.46 ± 33.25 vs 41.89 ± 43.72 , $p = 0.04$), “general health” (65.38 ± 21.43

vs 77.20 ± 15.87 , $p = 0.04$), and “social function” (69.23 ± 24.80 vs 88.85 ± 15.81 , $p < 0.001$).

A logistic regression model to predict the development of SUI during pregnancy was built by including the following variables (considered as risk factors for SUI): age; the first-trimester BMI (considered baseline BMI); third-trimester BMI; weight gain during pregnancy; the first- and third-trimester concentrations of relaxin, estradiol, and progesterone; relaxin decrease between first and third trimesters; and PFM strength at the first trimester. Table 2 shows that two of the included variables were selected for the final model; progesterone concentration in the first trimester, $p = 0.02$, OR = 1.38 for each 10-nmol/L increase (95% CI 1.06–1.81); and PFM strength in the first trimester, $p = 0.00$, OR = 0.35 for each unit increase in Oxford Scale (95% CI 0.17–0.72). Hormone concentration for continent and incontinent women during pregnancy are shown in Fig. 2.

Eighty-eight percent of the women ($n = 79$) were followed up at 6 months postpartum; 13 women (16.4%) had SUI symptoms, 4 women indicated urge incontinence (5.1%), and 62 (78.5%) were continent.

There were 50 patients with SUI at the end of pregnancy. Among these, 40 were followed-up at 6 months postpartum;

Table 1 Comparison between continent and incontinent pregnant women in late pregnancy

		Continent ($n = 39$)	SUI ($n = 50$)	<i>p</i>
Age (year)		30.36 ± 4.72	32.22 ± 5.80	0.11
BMI (kg/m^2)	First trimester	24.98 ± 4.86	25.20 ± 4.26	0.83
	Third trimester	28.89 ± 4.84	29.16 ± 4.13	0.77
Weight gain during pregnancy (kg)		10.38 ± 3.88	10.48 ± 4.12	0.91
Smoking (yes/no)		7 (17.95%)	12 (24%)	0.50
Oxford Scale first trimester (0–5)		4.4 ± 0.95	3.9 ± 1.08	0.09
Oxford Scale third trimester (0–5)		3.97 ± 1.11	3.84 ± 1.07	0.57
First-trimester hormones	Progesterone (nmol/L)	66.15 ± 19.30	74.54 ± 22.26	0.07
	Estradiol (pmol/L)	9519.44 ± 4096.18	8881.20 ± 3370.29	0.42
	Relaxin (pg/mL)	921.07 ± 838	916.18 ± 802.11	0.98
Third-trimester hormones	Progesterone (nmol/L)	393.21 ± 144.17	399.65 ± 98.11	0.81
	Estradiol (pmol/L)	$60,708.21 \pm 30,173.03$	$58,054.92 \pm 38,100.53$	0.72
	Relaxin (pg/mL)	578.80 ± 673.20	535.99 ± 476.22	0.74
Relaxin decrease (pg/mL)		359.11 ± 257.83	392.86 ± 400.03	0.66
Fetal percentile third trimester (1–99)		49.69 ± 25.24	54.78 ± 26.01	0.97
SF-36 at third trimester (0–100)	Physical function	78.59 ± 15.81	67.50 ± 24.91	0.02
	Role physical	44.23 ± 43.48	34.50 ± 42.82	0.29
	Bodily pain	59.05 ± 19.49	61.70 ± 21.26	0.55
	General health	78.03 ± 14.57	74.13 ± 18.03	0.28
	Vitality	55.26 ± 14.91	53.40 ± 17.45	0.60
	Social function	93.91 ± 11.06	83.75 ± 20.24	0.01
	Role emotional	90.60 ± 26.43	83.33 ± 32.47	0.26
Mental health	82.38 ± 9.98	76.36 ± 13.30	0.02	

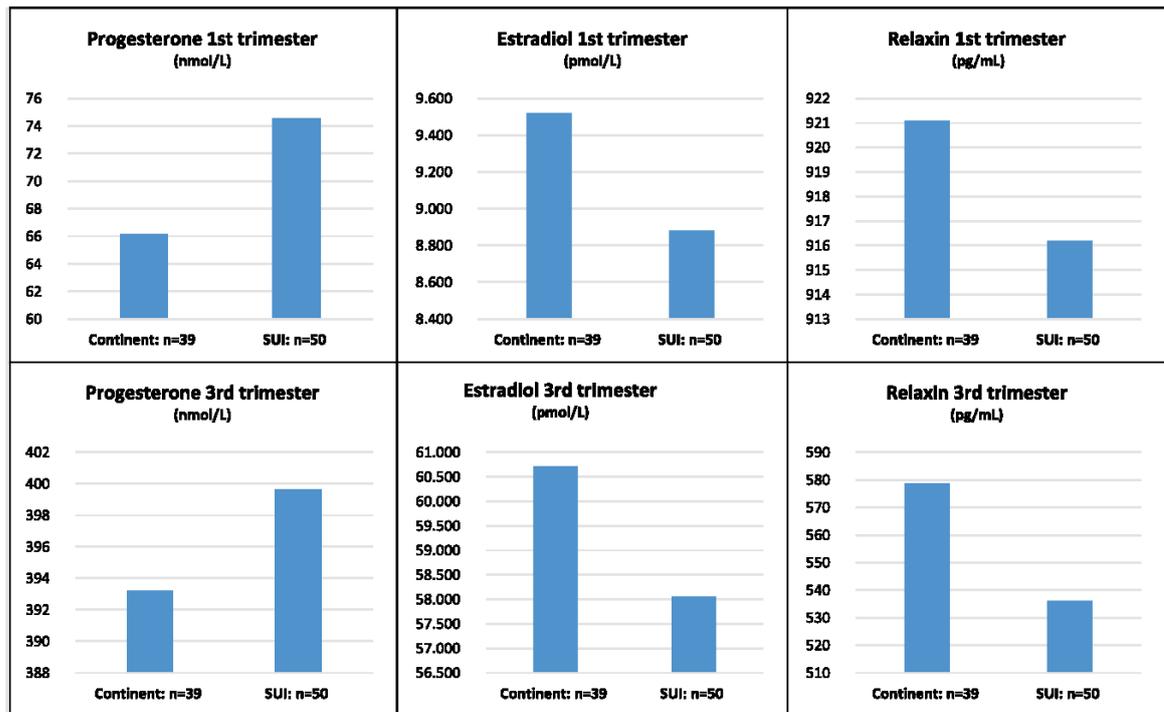
Data are presented as the mean \pm standard deviation

BMI body mass index, PFM pelvic floor muscle

Table 2 Risk factors for SUI development during pregnancy

		Univariate OR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariate OR (95% CI)	<i>p</i>
Age (year)		1.06 (0.96–1.14)	0.31	-	-
BMI first trimester (kg/m ²) (baseline)		0.99 (0.89–1.09)	0.99	-	-
BMI third trimester (kg/m ²)		1.01 (0.92–1.11)	0.77	-	-
Weight gain during pregnancy (kg)		1.03 (0.92–1.15)	0.61	-	-
First-trimester hormones	Progesterone (10 nmol/L)	1.21 (0.97–1.52)	0.10	1.38 (1.06–1.81)	0.02
	Estradiol (1000 pmol/L)	0.95 (0.84–1.08)	0.46	-	-
	Relaxin (100 pg/mL)	1.01 (0.95–1.06)	0.85	-	-
Third-trimester hormones	Progesterone (10 nmol/L)	1 (0.99–1.00)	0.53	-	-
	Estradiol (1000 pmol/L)	1	0.72	-	-
	Relaxin (100 pg/mL)	1	0.73	-	-
Relaxin decrease (100 pg/mL)		0.95 (0.82–1.10)	0.46	-	-
Oxford Scale first trimester (0–5)		0.66 (0.42–1.04)	0.07	0.35 (0.17–0.72)	0.00

BMI body mass index, CI confidence interval, OR odds ratio

**Fig. 2** Hormone concentration for continent and incontinent women during pregnancy

70% ($n=28$) were continent and 30% ($n=12$) remained incontinent.

Twelve women (92.3%) with SUI after delivery also had SUI during pregnancy. Nine of these incontinent women (69.2%) presented SUI symptoms from the first trimester. However, 8.3% ($n=3$) of the women developing SUI later

in pregnancy still had symptoms 6 months postpartum. In only one woman, the onset of SUI was in postpartum phase.

In terms of the delivery, 55 women had a spontaneous delivery (61.8%); 15 women had instrumental delivery, including vacuum and forceps (16.9%); and 19 women had

cesarean Sect. (21.3%). Comparison between mode of delivery and postpartum SUI is shown in Table 3.

Women with SUI during pregnancy have a higher risk for SUI at 6 months postpartum (OR = 14.57, 95% CI 1.78–119.04, $p = 0.01$), in comparison with continent women. Patients with persistent SUI 6 months after delivery had more severe incontinence during pregnancy, with a higher ICIQ-SF ($p < 0.001$). The comparison between women with or without SUI 6 months postpartum is shown in Table 4. Hormone concentration for continent and incontinent women in the postpartum period is shown in Fig. 3.

A logistic regression model was created to predict SUI at 6 months postpartum. The results are shown in Table 5. The initial variables of the study included age, third-trimester

BMI, first-trimester concentration of relaxin, third-trimester concentration of progesterone and estradiol, PFM strength in the third trimester, fetal birth weight, mode of delivery, and ICIQ score in the third trimester. Table 5 shows that one of the studied variables were selected in the final model: ICIQ score at the third trimester, $p < 0.001$, OR = 1.41 for each unit (95% CI 1.15–1.73).

Discussion

The prevalence of SUI during pregnancy in the literature is heterogeneous, ranging from 16 to 67% [8]. This could be due to the different diagnostic criteria of SUI between

Table 3 Comparison between mode of delivery and postpartum SUI

Mode of delivery	No SUI	Pregnancy and postpartum SUI	Pregnancy SUI (not postpartum)	Postpartum SUI (not pregnancy)
Spontaneous delivery	21 (58.3%)	8 (66.7%)	15 (57.7%)	1 (100%)
Instrumental delivery*	9 (25%)	1 (8.3%)	3 (11.5%)	0
C-section	6 (16.7%)	3 (25%)	8 (30%)	0
Total	36	12	26	1

*Forceps and vacuum delivery

Table 4 Comparison between continent and incontinent women at 6 months postpartum

6 months postpartum	Continent (n=62)	SUI (n=13)	p	
Age (year)	31.13 ± 5.12	33.46 ± 5.68	0.15	
BMI third trimester (kg/m ²)	28.59 ± 4.34	29.45 ± 3.76	0.51	
Weight gain during pregnancy (kg)	10.68 ± 3.76	9.13 ± 3.43	0.18	
Fetal birth weight (g)	3226.23 ± 448.37	3486.15 ± 376.95	0.06	
Percentile third trimester (1–99)	53.52 ± 26.60	54.38 ± 29.16	0.92	
First-trimester hormones	Progesterone (nmol/L)	72.27 ± 21.15	70.42 ± 22.96	0.78
	Estradiol (pmol/L)	8884.63 ± 3403.06	9002.46 ± 3974.38	0.91
	Relaxin (pg/mL)	1000.86 ± 929.00	648.00 ± 425.92	0.22
Third-trimester hormones	Progesterone (nmol/L)	408.12 ± 124.67	379.00 ± 80.37	0.48
	Estradiol (pmol/L)	55,557.32 ± 27,944.63	70,562.85 ± 60,542.50	0.17
	Relaxin (pg/mL)	578.61 ± 640.72	421.31 ± 315.88	0.43
Relaxin decrease (pg/mL)	433.98 ± 381.38	226.69 ± 170.32	0.08	
SUI during pregnancy (yes/no)	28 (45.16%)	12 (92.3%)	0.02	
ICIQ score at third trimester (0–21)	5.93 ± 3.55	8.83 ± 3.66	0.00	
SF-36 6 months postpartum (0–100)	Physical function	97.02 ± 10.10	93.25 ± 12.35	0.24
	Role physical	92.74 ± 24.12	80.77 ± 38.40	0.15
	Bodily pain	79.90 ± 26.24	68.62 ± 26.55	0.16
	General health	77.90 ± 17.58	77.23 ± 16.83	0.90
	Vitality	66.42 ± 17.78	60.38 ± 15.87	0.26
	Social function	93.95 ± 12.75	84.62 ± 17.04	0.03
	Role emotional	94.62 ± 20.19	82.05 ± 35.00	0.08
	Mental health	80.11 ± 14.49	74.46 ± 16.37	0.22

Data are presented as the mean ± standard deviation

BMI body mass index

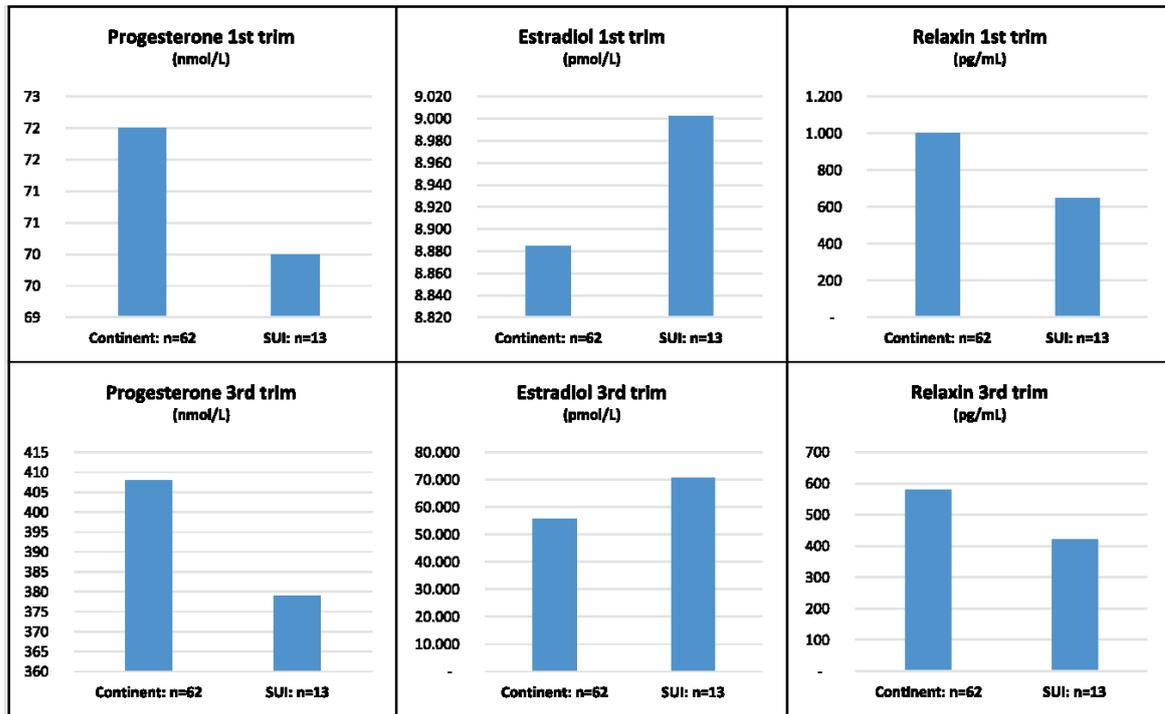


Fig. 3 Hormone concentration for continent and incontinent women in the postpartum period

Table 5 Risk factors for SUI at 6 months postpartum

	Univariate OR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariate OR (95% CI)	<i>p</i>
Age (year)	1.09 (0.97–1.23)	0.15	-	-
BMI third trimester (kg/m ²)	1.05 (0.91–1.20)	0.51	-	-
First-trimester hormones				
Relaxin (100 pg/mL)	0.86 (0.70–1.07)	0.18	-	-
Third-trimester hormones				
Estradiol (1000 pmol/L)	1 (1–1)	0.19	-	-
Progesterone (10 nmol/L)	1 (0.99–1.00)	0.47	-	-
Oxford Scale third trimester (0–5)	0.94 (0.54–1.63)	0.82	-	-
Fetal birth weight (100 g)	1.15 (0.99–1.32)	0.06	-	-
Mode of delivery*				
Instrumental delivery**	0.33 (0.04–2.91)	0.32	-	-
C-section	0.86 (0.20–3.64)	0.83	-	-
ICIQ score third trimester (0–21)	1.32 (1.12–1.55)	0.00	1.41 (1.15–1.73)	0.00

BMI body mass index, CI confidence interval, OR odds ratio

*Compared to spontaneous delivery

**Forceps and vacuum delivery

studies, sampling variability, or differences in the inclusion/exclusion criteria.

In this study, by using the ICIQ-SF questionnaire to define symptoms, the prevalence was 11% in the first trimester, 50% at the end of pregnancy, and 16.4% at 6 months postpartum.

Women with early symptoms finished the pregnancy with a more severe incontinence than women with late symptoms. This finding shows that the appearance of SUI is more probable, and the symptoms worsen, as the pregnancy advances.

In fact, it has been suggested that hormonal and mechanical factors act together to produce adaptive changes in the

woman's body, allowing for the growth and birth of the fetus, and they can concurrently determine the appearance of pelvic floor dysfunction symptoms, such as SUI during pregnancy [5]. The hormonal role is presumed [13–18], but there are few studies, with controversial results. Our main objective was to demonstrate this association between SUI and hormone levels during pregnancy and postpartum.

It was expected to find a higher concentration of relaxin in incontinent women; as previously mentioned, it plays a role in the modification of the pelvic connective tissue and allows the delivery [15]. Contrarily, our study showed lower concentrations of relaxin in patients with SUI during the first and third trimesters, but these differences were not found to be statistically significant to demonstrate the association. Similarly to our results, Kristiansson et al. in 2001 [13] reported that higher concentrations of relaxin between 6 and 12 weeks of gestation decreased the risk of developing SUI during pregnancy (OR = 0.38, 95% CI 0.17–0.86), compared to women with lower concentrations and established a cutoff value of 770 ng/L. Additionally, Harvey et al. in 2008 [14] reported that for each 100-pg/mL decrease in relaxin between 24 and 28 weeks, there were 1.85 (95% CI 1.07–3.22) greater odds of developing incontinence during pregnancy. However, in this study the concentration of relaxin was not measured in the first trimester when the peak value is reached.

Contrarily, and more in accordance with the supposed effects of relaxin, Tincello et al. [16] in 2001 found that the concentration of relaxin in pregnant women between 16 and 26 weeks was higher in the cases of UI than in continent women, but differences were not significant and samples were not taken during the hormonal peak weeks.

Estrogen and progesterone receptors have been found in the vagina, urethra, bladder, and pelvic floor musculature [19]. To the best of our knowledge, the association between progesterone and SUI during pregnancy has only been assessed in one study [13], where lower concentrations were found in patients with SUI symptoms during pregnancy. However, the reported differences were not statistically significant.

We found that a higher progesterone concentration in the first trimester has a higher risk of UI throughout pregnancy. These findings were expected due to the relaxing effect of progesterone in the smooth musculature of the urinary tract [16].

A search of the literature for the role of estrogens showed that there was only one study on pregnant women and its results were consistent with ours [13]. Our study found lower estradiol levels in incontinent women in the first and third trimesters, compared to patients without SUI symptoms, but with no statistically significant differences. Another study reported a lower estradiol concentration in pre-menopausal women with SUI [20]. Although it is known that estrogens

play an important role in the normal functioning of the female lower urinary tract, their implication in pre-menopausal women with SUI has not been adequately studied.

While some studies found age as an independent risk factor for SUI during pregnancy, we could not demonstrate this association. Barbosa's meta-analysis in 2018 found that age 35 years or older is a risk factor for UI in pregnancy (45,824 participants; OR = 1.53, 95% CI: 1.45–1.62, $p < 0.01$) [8]. In our population, 69.7% of the women were younger than 35 years old (62/89). This could explain why we did not find an association between age and SUI.

To our knowledge, this is the first study that attempts to find the role hormonal changes in pregnancy play in SUI after delivery. We found similar concentration of progesterone and estradiol in postpartum continent and incontinent women, and a lower concentration of relaxin in women with SUI after delivery, although it was not statistically significant. These results are concordant with what we found during pregnancy period (lower relaxin concentration). We think that the most probable reason is that the majority of women with SUI in the postpartum started the symptoms during pregnancy.

Another finding in our study is that women with lower PFM strength from the beginning of pregnancy have more risk of developing SUI. The preventive effect of increased PFM strength has also been demonstrated in other studies [12]. The impact that SUI has on the QoL for pregnant women has been less studied. We found that QoL was reduced in patients with SUI with statistically significant differences in the areas of "physical function," "social function," and "mental health." We reported similar findings in a previous study [2].

Previous studies had found that SUI during pregnancy is an independent risk factor for UI after the delivery [3, 6]. In our study, we found a similar association. In addition, we also found that the severity of symptoms is also an independent risk factor to predict the persistence of incontinence up to 6 months postpartum.

The majority of patients with SUI during pregnancy became continent by 6 months postpartum (70%), with similar figures of recovery shown in other studies [3, 6]. That finding is in accordance with the adaption changes during pregnancy. Bladder-neck descent, increased bladder neck mobility, increased pelvic organ prolapse, decreased urethral resistance, loss of pelvic floor contractility, and urethral hypermobility are reversible in the majority of women. Once they disappear, symptoms also disappear [5]. This justifies the need to further study the role of hormones in SUI during pregnancy and after delivery.

Contradictory results have been reported in literature about delivery and neonatal parameters as risk factors for SUI in the postpartum period [3, 10, 11]. In our study, the fetal birth weight was higher in women with SUI at 6 months

postpartum ($p = 0.06$). Related to delivery, we found that in only 7.7% of incontinent women at 6 months postpartum, the onset of SUI was after the delivery. In the majority (92.3%), the urinary incontinence was present during pregnancy. We could only explain this result if all women had an ideal vaginal delivery or a C-section but it was not the case (Table 3). This supports our initial hypothesis that inadequate levels of relaxin may be a cause of improper preparation of the pelvis that results in SUI postpartum.

This finding and our hypothesis are in the line with other studies that did not find the delivery mode as a risk factor for SUI persistence after delivery [3] and with those reporting that levator ani defects caused by vaginal delivery are related to prolapse but not to urinary incontinence [25].

The main strengths of this study are its prospective design and lengthy follow-up of each participant. Women with previous deliveries and those with UI symptoms were excluded, reducing the risk of selection bias.

The main limitation of this study was that the sample size did not reach the minimum number ($n = 93$) needed to provide the 80% power. However, with a final sample of 89, the power was 78.2%. At the 6-month follow-up, we lost the track of 11.2% of participants, possibly due to the long-term nature of the study so the participants did not want to continue the examinations. Another limitation was that postnatal care and recovery, as early resumption of activities, nutrition, or presence of pelvic infection were not considered. This should be a goal for future studies.

Conclusion

SUI is a highly prevalent condition during pregnancy, affecting the QoL of women in many areas, including physical, mental, and social. Higher concentration of progesterone plays a role in SUI during pregnancy. The presence and severity of SUI during pregnancy are risk factors for the persistence of symptoms 6 months after delivery. Given the association we observed between PFM strength and symptoms, we suggest considering PFMT to optimize PFM strength and potentially minimize SUI symptoms.

Acknowledgements We would like to thank Ms. Emma Herrero for her contribution in patient recruitment and schedule and Ms. Erika Bokor for the English language correction.

Author Contribution C. Molinet Coll: data evaluation and manuscript writing. E. Martínez Franco: project development, data collection, and manuscript writing. L. Altamira Queral: blood sample preparation and analysis. D. Cuadras: statistical analysis and interpretation of results. L. Amat Tardiu: protocol development and manuscript edition. D. Parés: project and protocol development.

Funding The study was granted funding by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI13/00623).

Data Availability The data and material that support the findings of this commentary are available from the corresponding author upon request.

Code Availability Not applicable.

Declarations

Ethics Approval The study was approved by the research and ethical committee of the Fundació de Recerca Sant Joan de Déu (CEImART-03–20).

Consent to Participate All participants were informed of the nature and objectives of the study through a specific document and signed an informed consent form.

Consent for Publication Not applicable.

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

References

1. Sangsawang B, Sangsawang N. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. *Int Urogynecol J*. 2013;24(6):901–12. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2061-7>.
2. Martínez Franco E, Parés D, Lorente Colomé N, Méndez Paredes JR, Amat Tardiu L. Urinary incontinence during pregnancy. Is there a difference between first and third trimester? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:86–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.035>.
3. Arrue M, Ibañez L, Paredes J, et al. Stress urinary incontinence six months after first vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(2):210–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.039>.
4. Sangsawang B. Risk factors for the development of stress urinary incontinence during pregnancy in primigravidae: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;178:27–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.010>.
5. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. *Int Urogynecol J*. 2018;29(3):327–38. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3540-z>.
6. Zhu L, Li L, Lang JH, Xu T. Prevalence and risk factors for peri- and postpartum urinary incontinence in primiparous women in China: a prospective longitudinal study. *Int Urogynecol J*. 2012;23(5):563–72. <https://doi.org/10.1007/s00192-011-1640-8>.
7. Daly D, Clarke M, Begley C. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, type, and risk factors. *Int Urogynecol J*. 2018;29(3):353–62. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3554-1>.
8. Barbosa L, Boaviagem A, Moretti E, Lemos A. Multiparity, age and overweight/obesity as risk factors for urinary incontinence in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018;29(10):1413–27. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3656-9>.
9. Chen L, Luo D, Yu X, Jin M, Cai W. Predicting stress urinary incontinence during pregnancy: combination of pelvic floor ultrasound parameters and clinical factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):966–75. <https://doi.org/10.1111/aogs.13368>.
10. Wesnes SL, Hannestad Y, Rortveit G. Delivery parameters, neonatal parameters and incidence of urinary incontinence six

- months postpartum: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(10):1214–22. <https://doi.org/10.1111/aogs.13183>.
11. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1268–74. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00588-x](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00588-x).
 12. Woodley SJ, Boyle R, Cody JD, Mørkved S, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD007471. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007471.pub3> (Published 2017 Dec 22).
 13. Kristiansson P, Samuelsson E, von Schoultz B, Svärdsudd K. Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(12):1125–30. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.801209.x>.
 14. Harvey MA, Johnston SL, Davies GA. Mid-trimester serum relaxin concentrations and post-partum pelvic floor dysfunction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1315–21. <https://doi.org/10.1080/00016340802460321>.
 15. Wen Y, Zhao YY, Polan ML, Chen B. Effect of relaxin on TGF-beta1 expression in cultured vaginal fibroblasts from women with stress urinary incontinence. *Reprod Sci.* 2008;15(3):312–20. <https://doi.org/10.1177/1933719108315299>.
 16. Tincello DG, Teare J, Fraser WD. Second trimester concentration of relaxin and pregnancy related incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(2):237–8. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00360-3](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00360-3).
 17. Bryant-Greenwood GD, Schwabe C. Human relaxins: chemistry and biology. *Endocr Rev.* 1994;15(1):5–26. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-1-5>.
 18. Swift SE, Ostergard DR. Effects of progesterone on the urinary tract. *Int Urogynecol J.* 1993;4:232–6.
 19. Robinson D, Tooze-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int.* 2013;19(4):155–62. <https://doi.org/10.1177/1754045313511398>.
 20. Ozbek E, Dursun M, Otunctemur A, Sami Cakir S, Can PE. Stress urinary incontinence in premenopausal and postmenopausal women: evaluation of serum estradiol levels and bone mineral density. *Minerva Ginecol.* 2014;66(3):293–8.
 21. España Pons M, Rebollo Alvarez P, Puig Clota M. Validación de la versión española del International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. Un cuestionario para evaluar la incontinencia urinaria [Validation of the Spanish version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. A questionnaire for assessing the urinary incontinence]. *Med Clin (Barc).* 2004;122(8):288–92. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74212-8](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74212-8).
 22. Sánchez-Sánchez B, Torres-Lacombe M, Yuste-Sánchez MJ, et al. Cultural adaptation and validation of the Pelvic Floor Distress Inventory Short Form (PFDI-20) and Pelvic Floor Impact Questionnaire Short Form (PFIQ-7) Spanish versions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):281–5.
 23. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):726–35. <https://doi.org/10.1157/13121076>.
 24. Laycock J, Jerwood D. Pelvic floor muscle assessment: the PERFECT scheme. *Physiotherapy.* 2001;87:631–42.
 25. Handa VL, Blomquist JL, Roem J, Muñoz A, Dietz HP. Pelvic floor disorders after obstetric avulsion of the levator ani muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019;25(1):3–7. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000644>.

“Factors involved in changes in the levator ani during pregnancy.”

E. Martínez Franco, C. Molinet Coll, L. Altimira Queral, S. Balsells, M. Carreras, D. Parés. International Urogynecology Journal. 2023.

Resumen:

El propósito de este artículo consistió en investigar los **factores** que inciden en las **modificaciones** de la musculatura del **MEA** durante la gestación.

La cohorte de estudio estuvo compuesta por 99 mujeres embarazadas. Se observó un **incremento** en todas las **dimensiones** del hiato del **MEA** del primer al tercer trimestre. Durante la contracción, se experimentó un aumento del 10.35%, mientras que en estado de reposo y durante la maniobra de Valsalva, los incrementos fueron del 6.1% y 13.5%, respectivamente.

En **comparación** con **nulíparas** no gestantes, las **áreas** del **hiato** eran **mayores** ya en el **primer trimestre**. En el **tercer trimestre**, se identificó una **mayor distensibilidad** y una **menor contractilidad** en comparación con el primer trimestre (5.79 cm^2 vs. 4.24 cm^2 ; $p=0$), (-3.32 cm^2 vs. -3.5 cm^2 ; $p=0.04$), respectivamente. En el tercer trimestre, aquellas mujeres que obtuvieron **calificaciones más bajas** en la Escala de Graduación de **Oxford** Modificada presentaron una **contractilidad reducida** en el MEA. El estudio también analizó la presencia de "**ballooning**" y observó que estaba presente en un 7.1% de los casos en el primer trimestre y en un **16.2%** en el **tercero**. Un **68.8%** de las gestantes **desarrollaron "ballooning"** durante la gestación. En este subgrupo, los niveles de relaxina fueron superiores en ambos trimestres en comparación con las mujeres sin "ballooning", aunque estos hallazgos carecieron de significación estadística.

En cuanto a las correlaciones entre las medidas del MEA y otros factores, se estableció que un **aumento en el área del hiato** del MEA al final del embarazo se relacionó con la **edad** y el **IMC**. Los modelos predictivos para las dimensiones del hiato en valsalva, su distensibilidad y la contractilidad en el tercer trimestre no identificaron factores predictivos para las modificaciones del MEA durante el embarazo.

No se encontró relación entre las mediciones del **MEA** y las concentraciones **hormonales**.



Factors involved in changes in the levator ani during pregnancy

Eva Martínez Franco¹ · Cristina Molinet Coll¹ · Laura Altimira Queral² · Sol Balsells³ · Manel Carreras¹ · David Parés⁴

Received: 29 November 2022 / Accepted: 24 January 2023 / Published online: 20 February 2023
© The International Urogynecological Association 2023

Abstract

Introduction and hypothesis Levator ani muscle (LAM) dimensions increase during pregnancy to allow the delivery of the fetus. The objective was to investigate which factors are involved in LAM modifications during pregnancy.

Methods A prospective longitudinal observational study was conducted between July 2015 and March 2018. Ninety-nine nulliparous pregnant women were included. Data on the physical examination, 4D transperineal ultrasound and hormonal concentrations (progesterone, oestradiol and relaxin) were collected during the first and third trimesters.

Results We found higher hiatal dimensions at the beginning of pregnancy than in other studies with nonpregnant women. Increases in the levator ani hiatal (LH) dimensions were observed at contraction ($1.01 \pm 1.96 \text{ cm}^2$), rest ($0.82 \pm 2.51 \text{ cm}^2$) and on Valsalva ($2.36 \pm 3.64 \text{ cm}^2$) throughout pregnancy. The distensibility in the third trimester was higher than in the first trimester (5.79 vs 4.24 cm^2 ; $p=0$); however, the contractility was lower (-3.32 vs -3.5 cm^2 ; $p=0.04$). Women with lower scores on the Modified Oxford Grading Scale in the third trimester presented with lower contractility in the LAM. A larger LH at the end of pregnancy was associated with age and body mass index. Eleven women developed ballooning during pregnancy; in these women, relaxin was higher in both trimesters than in women without ballooning, but these results were not statistically significant. The linear models to predict third-trimester Valsalva LH, distensibility and contractility were not conclusive and did not show any factors to predict LAM modifications during pregnancy.

Conclusions Hormones could play a role in modifying the muscle properties of LAM from the beginning of pregnancy, but we did not find an association between LAM measurements and hormone concentration in this study.

Keywords Levator ani muscle · Pregnancy · Estradiol · Progesterone · Relaxin · Ultrasound

Abbreviations

AP	Anteroposterior
Area-LH	Area of the levator hiatus
BMI	Body mass index
LAM	Levator ani muscle
Lat	Lateral

LH	Levator hiatus
PFM	Pelvic floor musculature
UI	Urinary incontinence

Introduction

Pregnancy induces anatomical and physical changes in pelvic floor structures involving tissue and cellular modifications that suggest a maternal adaptation for vaginal delivery [1–3].

The levator ani muscle (LAM) is the most important component of the pelvic floor musculature (PFM). A three-dimensional computer model to predict its stretch during vaginal delivery showed that the different portions of the muscle have to distend to approximately three times their normal lengths [4].

The anatomical evaluation of the LAM with 3D/4D transperineal ultrasound was first described in 2004 [5]. Since then, a standardized evaluation methodology has been developed, and multiple studies about the normal anatomical description and the definition of defects have been published [6–8].

✉ Eva Martínez Franco
eva.martinezf@sjd.es

¹ Gynecology and Obstetrics Department, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Universitat de Barcelona (UB), C/Antoni Pujadas num 42, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

² Chemistry Laboratory, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain

³ Statistical Advising Service, Fundació Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

⁴ Colorectal Surgery Unit, Department of Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Related to the sonographic behaviour of the LAM during pregnancy, there is evidence that the muscle dimensions expand during pregnancy, as demonstrated by an increase in the levator hiatus (LH) dimensions and distensibility. LH measurements have also been correlated with the delivery route and associated with the length of the second stage of labour [9–15].

However, to date, there have been limited data on which factors are involved in the origin of these adaptive changes. On the one hand, an association between the levator hiatus area and maternal weight and age has been demonstrated in nulliparous women [16]. On the other hand, the hormonal role in these adaptive changes is presumed and has scarcely been demonstrated [17, 18].

Relaxin is an insulin-like growth factor hormone produced by the corpus luteum and the placenta and involved in collagen remodelling and organisation. Serum relaxin concentration increases in early pregnancy, peaking at about 12 weeks of gestation, and then decreases to an undetectable level postpartum [19]. It is necessary to modify the pelvic connective tissue and allow delivery in laboratory animals [20], and it is also necessary for rapid and successful delivery in rodents and gilts [21]. The role of relaxin in the human parturition process is still unknown, but it is known that human vaginal epithelial and smooth muscle cells contain relaxin receptors [21].

Progesterone and oestrogen receptors have also been demonstrated in the pelvic floor muscle and urogenital ligaments, specifically in LAM striated muscle cells [22].

It is known that progesterone produces relaxation in the smooth muscle of the urinary tract [23]. This hormone concentration increases throughout pregnancy and this increase could promote relaxation in the pelvic floor muscle structures. In a previous study, we found that a higher concentration of progesterone can play a role in stress urinary incontinence development during pregnancy [24].

When looking at the role that oestrogens play during pregnancy and in pre-menopause, it can be seen that their role has been less frequently studied. Therefore, the main objective was to investigate the role of relaxin, progesterone and oestradiol concentrations in LAM modifications during pregnancy. Additionally, as secondary outcome, other aetiological factors were studied.

We hypothesised that hormones might play a role in LAM modifications during pregnancy.

Materials and methods

This prospective longitudinal observational study was designed to evaluate the hormonal role in pelvic floor anatomy changes and the development of pelvic floor dysfunction symptoms during pregnancy and postpartum.

The study was conducted over 3 years (July 2015 to March 2018) in Parc Sanitari Sant Joan de Déu (Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain).

All nulliparous pregnant women attending our hospital for routine obstetric ultrasound examination during the first trimester (less than 13 weeks of gestational age) were eligible for inclusion. Eligible women were >18 years, had a singleton pregnancy and were able to read and understand Spanish.

The exclusion criteria were high-risk pregnancies (such as miscarriage risk in the first trimester, pre-pregnancy illnesses), disturbances in bowel habits before gestation, pregestational urinary incontinence (UI), disorders in the hypothalamus–pituitary–ovarian axis and current treatment with hormonal therapy (including assisted reproductive treatment).

Each participant was informed of the nature and objectives of the study through a specific document and signed an informed consent form.

They were followed over 15 months, from the first trimester of pregnancy to 6 months after delivery. This included 5 medical visits: 2 during pregnancy (first and third trimesters) and 3 after delivery (1, 3 and 6 months postpartum).

A physical examination was performed during each medical visit. An evaluation of anatomical changes in the pelvic floor muscles using 4D transperineal ultrasound was performed, and the levels of oestradiol, progesterone and relaxin were determined in peripheral blood during the first and third trimesters of pregnancy and at the first postpartum visit (1 month after delivery).

The study was approved by the research and ethics committee of the Fundació de Recerca Sant Joan de Déu (CEImART-03-20) and was granted funding by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI13/00623).

Study variables

Physical examination

During the physical examination, LAM strength was quantified by digital vaginal palpation using the Modified Oxford Grading Scale (from 0–5)[25]. The quantifications were performed twice by the same technician. The technician was blinded to the other study variables.

4D transperineal ultrasound

Voluson 730 Pro equipment (GE Medical Systems) with a 4- to 8-MHz volumetric transducer was used.

Four-dimensional ultrasound volumes were acquired with the woman in the lithotomy position and with an empty bladder, as previously described [5, 6, 26].

The plane of minimal hiatal dimensions was identified in the mid-sagittal plane, and hiatal measurements were

obtained. The anteroposterior (AP) and lateral (Lat) diameters were taken. The area of the levator hiatus (Area-LH) was measured at rest, at maximum Valsalva manoeuvre and at maximum contraction [5, 6, 24]. Ballooning was defined as an Area-LH during the Valsalva manoeuvre of $>25\text{ cm}^2$ [27].

The contractility and distensibility of the LAM were calculated as described before [28]. Contractility was defined as the difference between hiatal dimensions at contraction and rest. The result was a negative value and indicated a decrease in this area. Distensibility was calculated as the difference between dimensions at Valsalva and at rest. It was a positive value and indicated an increase in the Area-LH.

Hormone concentration

All serum samples were centrifuged and preserved at -80°C .

Oestradiol was determined by the Architect® analyser (Abbott) using microparticle chemiluminescent immunoassay technology. The analytical sensitivity of the assay was $<35\text{ pmol/l}$, and the linearity range used was $65\text{--}3671\text{ pmol/l}$.

Progesterone was determined by the Immulite® 2500 Analyser (Siemens), a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay. The analytical sensitivity of the assay was 0.3 nmol/l , and the calibration ranged from $0.6\text{ to }127\text{ nmol/l}$.

Samples with $>3.671\text{ pmol/l}$ oestradiol and/or $>127\text{ nmol/l}$ progesterone were diluted. Relaxin was determined by using the Quantikine® ELISA Human Relaxin-2 Immunoassay (Vitro S.A., Catalogue Number DRL200). The analytical sensitivity for human relaxin-2 in this kit was 4.57 pg/ml , although the minimum detectable dose (MDD) of human relaxin-2 ranged from $0.26\text{ to }4.57\text{ pg/ml}$. The mean MDD was 1.00 pg/ml . The assay showed inter- and intra-assay precision with $\text{CV}=2.1\text{--}10.2\%$, and the calibration range was $7.81\text{--}500\text{ pg/ml}$. If the values were $>500\text{ pg/ml}$, the samples were diluted and measured again.

Statistical analysis

The continuous variables are presented as absolute numbers and means \pm standard deviations. Comparisons were made using Student's *t* test and paired Student's *t* test for quantitative variables. Correlations between variables were calculated using Pearson's correlation coefficient. Multivariate linear regression models using a forward stepwise selection method, were built to determine the role of hormonal concentration in LAM changes during pregnancy.

According to Kristiansson et al. [29], who detected a difference in relaxin levels of 290 pg/ml between pregnant women with and those without UI, and considering a power of 80% and an alpha error of 0.05, a sample size of a minimum of 93 women was estimated.

Statistical analyses were performed using the SPSS 20.0 statistical package (SPSS™, IBM, Armonk, NY, USA). All statistical analyses were bilateral. $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 300 women eligible for inclusion were contacted and provided with the study information; among them, 191 refused to participate, and 109 were included in the study. Nine were lost to follow-up during pregnancy and excluded from the sample. One additional case was excluded because the data on ultrasound volumes were incomplete: a total of 99 women with complete sets (minimal hiatal area at rest, on Valsalva and on pelvic floor muscle contraction) were included.

The first control visit during pregnancy was at a mean of 13.3 weeks (12–14), and the second was at 33.6 weeks (33–35).

The mean age was 31.23 ± 5.37 years. The mean body mass index (BMI) was 24.93 ± 4.37 in the first trimester and 28.83 ± 4.37 in the third trimester. The mean weight gain during pregnancy was $10.31\pm 4.05\text{ kg}$. Fetal weight at the third-trimester ultrasound was $2,306.9\pm 259.9\text{ g}$. PFM strength showed a mean modified Oxford grading scale of 4.08 ± 1.05 in the first trimester and 3.8 ± 1.09 in the third trimester ($p=0.03$). These data are shown in Table 1.

An increase in oestradiol and progesterone and a decrease in relaxin were observed in the third trimester compared with the first trimester. Hormone concentrations during pregnancy are shown in Table 2.

In the third trimester, all hiatal dimensions were significantly larger than those in the first trimester. The increase in hiatal dimensions was $1.01\pm 1.96\text{ cm}^2$ on contraction (10.35%), $0.82\pm 2.51\text{ cm}^2$ at rest (6.1%), and $2.36\pm 3.64\text{ cm}^2$ with the Valsalva manoeuvre (13.5%). The distensibility in the third trimester was higher than that in the first trimester ($p<0.01$); however, the contractility was lower ($p=0.04$). The levator ani morphometry data are detailed in Table 3.

The correlations between LH during Valsalva, LAM distensibility, LAM contractility, and different possible factors

Table 1 Clinical information

	First trimester	Third trimester	<i>p</i>
Age (years)		31.23 ± 5.37	
BMI	24.93 ± 4.37	28.83 ± 4.37	
Weight gain (kg)		10.31 ± 4.05	
Fetal weight (kg)	–	$2,306.9\pm 259.9$	
PFM strength (Oxford Grading Scale)	4.08 ± 1.05	3.8 ± 1.09	0.03

BMI body mass index, PFM pelvic floor musculature

Table 2 Hormone concentrations during pregnancy

	First trimester	Third trimester
Progesterone (pmol/l)	71.44 ± 20.67	373.82 ± 138.64
Oestradiol (nmol/l)	9,324.63 ± 3,621.16	60,194.64 ± 33,835.07
Relaxin (pg/ml)	887.59 ± 777.48	512.7 ± 539.55

Table 3 Levator ani morphology during pregnancy

	First trimester	Third trimester	<i>p</i>
AP diameter (mm)	39.17 ± 5.54	41.05 ± 6.25	0
Lateral diameter (mm)	32.95 ± 5.21	34.49 ± 3.82	0.002
Area-LH contraction (cm ²)	9.75 ± 2.09	10.76 ± 2.35	0
Area-LH rest (cm ²)	13.26 ± 2.97	14.07 ± 2.87	0.002
Area-LH Valsalva (cm ²)	17.5 ± 4.98	19.87 ± 4.96	0
Contractility (cm ²)	-3.5 ± 2.24	-3.32 ± 2.08	0.04
Distensibility (cm ²)	4.24 ± 3.39	5.79 ± 2.08	0

AP anteroposterior, LH levator hiatus

involved in levator ani changes during pregnancy are shown in Table 4.

Ballooning was found in 7.1% of women in the first trimester and in 16.2% of women in the third trimester.

In 11 (68.8%) of the women with ballooning in the third trimester, ballooning had not been present in the first trimester and developed during pregnancy. In this group, the relaxin concentration was higher in both trimesters than in the group of women who did not present ballooning (first trimester: 1,211.8 vs 866.4; third trimester: 600.96 vs 516.08), but these differences were not significant ($p=0.17$ and 0.63). No differences in progesterone (first trimester: 75.28 vs 71.5; third trimester: 386 vs 371; $p=0.58$ and 0.74) or a

nonsignificant difference in oestradiol concentration were found (first trimester: 9,587.5 vs 7,924.72; third trimester: 68,233.63 vs 58,912; $p=0.15$ and 0.4).

The linear models built to predict third-trimester Valsalva LH, distensibility and contractility included the following variables: age, BMI in the first trimester, weight increase during pregnancy, concentrations of oestradiol and progesterone in the third trimester and relaxin in the first trimester, PFM strength in the first trimester and fetal weight in the third trimester.

The linear models were not conclusive, as any factor demonstrated a significant contribution to predicting LAM modifications during pregnancy.

Discussion

Pregnancy involves anatomical modifications of pelvic floor structures as an adaptation for fetal growth and vaginal delivery.

One of these anatomical adaptations is in the levator ani muscle. LAM morphology during pregnancy has been studied and described before [13, 18, 28, 30], but no study has assessed which factors can be related to these changes during pregnancy.

These changes are supposed to be due not only to mechanical factors but also to tissue and molecular remodelling caused by hormonal actions [1–3].

In this study, increases of 10.35%, 6.1% and 13.5% were observed in the levator ani hiatal dimensions at contraction, rest and on Valsalva respectively throughout pregnancy.

Shek et al., in 2012, had already found increased hiatal dimensions in primiparous pregnant women in the third trimester in comparison with a cohort of nulliparous women

Table 4 Correlation levator ani muscle (LAM) measurements: factors

	LH Valsalva third trimester*	<i>p</i>	Contractility third trimester*	<i>p</i>	Distensibility third trimester*	<i>p</i>
Age	0.2	0.05	0.09	0.34	0.1	0.3
BMI third trimester	0.22	0.02	0.17	0.09	0.06	0.5
Weight increase	-0.002	0.98	0.05	0.61	-0.086	0.4
PFM strength third trimester	0.1	0.31	0.4	0	-0.19	0.06
Fetal weight third-trimester ultrasound	-0.01	0.9	-0.21	0.83	0.02	0.98
Progesterone first trimester (pmol/l)	-0.08	0.41	-0.12	0.24	-0.05	0.64
Oestradiol first trimester (nmol/l)	-0.09	0.35	0.13	0.21	-0.14	0.16
Relaxin first trimester (pg/ml)	-0.05	0.6	-0.09	0.38	-0.02	0.8
Progesterone third trimester (pmol/l)	0.02	0.82	0.05	0.59	0.02	0.82
Oestradiol third trimester (nmol/l)	0.06	0.51	0.05	0.58	0.07	0.47
Relaxin third trimester (pg/ml)	-0.1	0.34	-0.07	0.47	-0.03	0.72

BMI body mass index, PFM pelvic floor musculature, LH levator hiatus

*Pearson's correlation coefficient

[18]. Afterward, Van Veelen et al. found increases of 7.6%, 9% and 13.6% in the hiatal dimensions (contraction, rest and Valsalva) between 12 and 36 weeks of pregnancy and increases in LAM distensibility and contractility during pregnancy [28].

Our results showed an increase in distensibility; however, contractility was lower in the third trimester than in the first trimester. This finding seems more in accordance with the rest of the modifications in LAM morphometry and with the theory of hormonal and mechanical effects of pregnancy on pelvic floor structures. It can, additionally, explain our larger increase in hiatal area during contraction at the end of pregnancy than that reported by Van Veelen and the increase in our own data for hiatal dimensions at rest [28]. LAM loses contractility during pregnancy, so the difference from the contraction hiatal area in the first trimester is even higher. Relatedly, we additionally found an association between PFM strength and contractility: women with lower scores on the Modified Oxford Grading Scale presented lower contractility in the LAM.

The higher percentage of ballooning in the third trimester of pregnancy compared with that in the first trimester of 16.2% vs 7.1% is in accordance with that reported by Stær-Jensen et al. [30], who noticed the same difference when comparing the second (8%) and third trimesters (15%).

For the first trimester, our measurements are similar to those found by Van Veelen et al. [28] at 12 weeks of pregnancy. Nevertheless, the nulliparous, nonpregnant women in the study by Shek et al. [18] showed smaller hiatal dimensions: why do nulliparous women at the beginning of pregnancy have larger hiatal dimensions than nulliparous nonpregnant women? In the first trimester of pregnancy, when uterine and fetal size is still small, larger hiatal dimensions obviously cannot be related to a weight or volume increase in the pelvis. We suppose that even in early pregnancy, changes probably related to hormonal variations have already started and play a role in LAM modifications.

We found that a larger hiatal area at the end of pregnancy was associated with age and BMI; however, there was a weak association. This relationship has been demonstrated before but never in pregnant women [16]. We did not find any association between levator ani modifications and female weight gain or fetal weight, as theoretically expected.

In relation to the hormonal effect on pelvic floor structures during pregnancy, we found that women who developed ballooning during their pregnancy presented higher relaxin concentrations than those who did not develop ballooning (first trimester: 1,211.8 vs 866.4; third trimester: 600.96 vs 516.08), but these differences did not reach significance. A similar result was found with oestradiol concentration.

The strengths of the present study include that it is the first attempt to find the relationship between hormones and pelvic

floor adaptive changes during pregnancy. It is a prospective, longitudinal follow-up of a cohort of nulliparous women from the first trimester of pregnancy until delivery, including ultrasound evaluation of the pelvic floor at the beginning and at the end of pregnancy. In addition, we used a standardized and reliable method for measuring levator hiatal dimensions, and we included only women with complete ultrasound datasets allowing paired calculations in the analyses.

However, we do not have data about pre-pregnancy. To study the real effect of pregnancy on LAM in the first trimester, a longitudinal study starting before pregnancy should be designed.

In summary, we found an increase in all levator ani hiatal dimensions as well as a decrease in LAM contractility and an increase in distensibility throughout pregnancy. An increase in LH dimensions is associated with age and BMI. Hormones can play a role in modifying muscle properties to allow it to be more distensible, but we did not find an association between LAM measurements and hormone concentration.

A study with a larger cohort should be designed to continue investigating our initial findings.

Acknowledgements We would like to thank Ms Emma Herrero for her excellent work in patient recruitment and scheduling. We also wish to thank all the patients who kindly participated in the study.

Authors' contributions E. Martínez Franco: project development, data collection and manuscript writing; C. Molinet Coll: data evaluation and manuscript writing; L. Altimira Queral: blood sample preparation and analysis; M. Carreras: protocol development and manuscript edition; S. Balsells: statistical analysis and interpretation of results; D. Parés: project and protocol development.

Funding This study was funded with a Spanish Grant: FIS-Instituto de Salud Carlos III number PI13/00623.

Declarations

Conflicts of interest None.

References

1. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. *Int Urogynecol J.* 2018;29(3):327–38. <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3540-z>.
2. Hilton P, Dolan LM. Pathophysiology of urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *BJOG.* 2004;111(Suppl 1):5–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00458.x>.
3. Gachon B, Desseaurve D, Fradet L, et al. Modifications de la statique pelvienne et de la laxité ligamentaire pendant la grossesse et le post-partum. *Revue de la littérature et perspectives [Changes in pelvic organ mobility and ligamentous laxity during pregnancy and postpartum. Review of literature and prospects].* *Prog Urol.* 2016;26(7):385–94. French. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.02.001>.
4. Lien KC, Mooney B, DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Levator ani muscle stretch induced by simulated vaginal birth. *Obstet*

- Gynecol. 2004;103(1):31–40. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000109207.22354.65>.
5. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. II. Three-dimensional or volume imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):615–25. <https://doi.org/10.1002/uog.1072>.
 6. Dietz HP, Shek C, Clarke B. Biometry of the pubovisceral muscle and levator hiatus by three-dimensional pelvic floor ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):580–5. <https://doi.org/10.1002/uog.1899>.
 7. Majida M, Braekken IH, Umek W, Bø K, Saltyte Benth J, Ellstrøm Engh M. Interobserver repeatability of three- and four-dimensional transperineal ultrasound assessment of pelvic floor muscle anatomy and function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):567–73. <https://doi.org/10.1002/uog.6351>.
 8. Tan L, Shek KL, Atan IK, Rojas RG, Dietz HP. The repeatability of sonographic measures of functional pelvic floor anatomy. *Int Urogynecol J.* 2015;26(11):1667–72. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2759-9>.
 9. Lanzarone V, Dietz HP. Three-dimensional ultrasound imaging of the levator hiatus in late pregnancy and associations with delivery outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(3):176–80. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00714.x>.
 10. Siafarikas F, Stær-Jensen J, Hilde G, Bø K, Ellstrøm Engh M. Levator hiatus dimensions in late pregnancy and the process of labor: a 3- and 4-dimensional transperineal ultrasound study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):484.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.021>.
 11. Temtanakitpaisan T, Chantarasorn V, Bunyavejchevin S. Correlations of third-trimester hiatal biometry obtained using four-dimensional translabial ultrasonography with the delivery route in nulliparous pregnant women. *Ultrasonography.* 2016;35(1):55–60. <https://doi.org/10.14366/ug.15026>.
 12. Van Veelen GA, Schweitzer KJ, van Hoogenhuijze NE, van der Vaart CH. Association between levator hiatal dimensions on ultrasound during first pregnancy and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):333–8. <https://doi.org/10.1002/uog.14649>.
 13. Sanozidis A, Mikos T, Assimakopoulos E, et al. Changes in levator hiatus dimensions during pregnancy and after delivery in nulliparas: a prospective cohort study using 3D transperineal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(11):1505–12. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319926>.
 14. Youssef A, Montaguti E, Dodaro MG, Kamel R, Rizzo N, Pilu G. Levator ani muscle coactivation at term is associated with longer second stage of labor in nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):686–92. <https://doi.org/10.1002/uog.20159>.
 15. Kamel R, Montaguti E, Nicolaidis KH, et al. Contraction of the levator ani muscle during Valsalva maneuver (coactivation) is associated with a longer active second stage of labor in nulliparous women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):189.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.013>.
 16. Nesbitt-Hawes EM, Dietz HP, Abbott JA. Morphometry of the nulliparous pelvic floor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(5):672–6. <https://doi.org/10.1002/uog.19075>.
 17. Dietz HP, Eldridge A, Grace M, Clarke B. Does pregnancy affect pelvic organ mobility? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(6):517–20. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00301.x>.
 18. Shek KL, Kruger J, Dietz HP. The effect of pregnancy on hiatal dimensions and urethral mobility: an observational study. *Int Urogynecol J.* 2012;23(11):1561–7. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1795-y>.
 19. Bryant-Greenwood GD, Schwabe C. Human relaxins: chemistry and biology. *Endocr Rev.* 1994;15(1):5–26. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-1-5>.
 20. Wahl LM, Blandau RJ, Page RC. Effect of hormones on collagen metabolism and collagenase activity in the pubic symphysis ligament of the guinea pig. *Endocrinology.* 1977;100(2):571–9. <https://doi.org/10.1210/endo-100-2-571>.
 21. Harvey MA, Johnston SL, Davies GA. Mid-trimester serum relaxin concentrations and post-partum pelvic floor dysfunction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1315–21. <https://doi.org/10.1080/00016340802460321>.
 22. Copas P, Bukovsky A, Asbury B, Elder RF, Caudle MR. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(8):785–95. <https://doi.org/10.1089/15246090152636541>.
 23. Swift SE, Ostergard DR. Effects of progesterone on the urinary tract. *Int Urogynecol J.* 1993;4:232–6. <https://doi.org/10.1007/BF00372346>.
 24. Molinet Coll C, Martínez Franco E, Altimira Queral L, Cuadras D, Amat Tardiu L, Parés D. Hormonal influence in stress urinary incontinence during pregnancy and postpartum. *Reprod Sci.* 2022;29(8):2190–9. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00946-7>.
 25. Laycock J, Jerwood D. Pelvic floor muscle assessment: the PERFECT scheme. *Physiotherapy.* 2001;87(12):631–42. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)61108-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)61108-X).
 26. Dietz H. Pelvic floor ultrasound: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):321–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.08.018>.
 27. Dietz HP, Shek C, De Leon J, Steensma AB. Ballooning of the levator hiatus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):676–80. <https://doi.org/10.1002/uog.5355>.
 28. Van Veelen GA, Schweitzer KJ, van der Vaart CH. Ultrasound imaging of the pelvic floor: changes in anatomy during and after first pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(4):476–80. <https://doi.org/10.1002/uog.13301>.
 29. Kristiansson P, Samuelsson E, von Schoultz B, Svärdsudd K. Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(12):1125–30. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.801209.x>.
 30. Stær-Jensen J, Siafarikas F, Hilde G, Bø K, Engh ME. Ultrasonographic evaluation of pelvic organ support during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):329–36. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318299f62c>.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Artículo 3:

“Influence of Bowel Habit and Hormonal Changes on the Development of Hemorrhoidal Disease During Pregnancy and the Postdelivery Period: A Prospective Cohort Study.”

D. Parés, C. Molinet Coll, J. Troya, L. Altimira Queral, JL. Lopez-Negre, E. Martínez-Franco. Diseases of the Colon & Rectum. 2021. 64: 724–734.

Resumen:

El objetivo de este estudio fue identificar la relación entre el **hábito intestinal** y la presencia de **hemorroides** sintomáticas y las características de las pacientes y cambios **hormonales** durante el embarazo.

En total, se incluyeron 109 mujeres en el estudio. La prevalencia de **enfermedad hemorroidal** fue del **11%** en el primer trimestre, **23%** en el tercer trimestre, **36.2%** al mes y **16.9%** a los 3 meses después del parto. Los síntomas más comunes asociados a hemorroides fueron dolor y prolapso durante el embarazo, y sangrado durante el posparto. A lo largo de los períodos evaluados, el grado más frecuente de hemorroides fue el **grado I**. Sin embargo, en el **tercer trimestre** y durante el **posparto**, los casos de **grado IV** aumentaron, llegando al 26% en el tercer trimestre y al 20% a los 3 meses después del parto.

Los **antecedentes** médicos de enfermedad **hemorroidal** y la presencia de síntomas de **estreñimiento** se asociaron de manera significativa con el diagnóstico de hemorroides durante el embarazo. En cambio, **no** se encontró una **correlación** con los niveles **hormonales**. Aunque no se identificaron diferencias significativas en el cuestionario sobre calidad de vida SF-36, se observó que el **impacto** de las hemorroides en la **calidad de vida**, valorado en una escala del 0 al 10, fue más pronunciado en el **tercer trimestre** de embarazo.

En resumen, se concluye que la tasa de mujeres con enfermedad hemorroidal aumenta durante el embarazo y los primeros meses posteriores al parto. La historia previa de enfermedad hemorroidal y los síntomas de estreñimiento se relacionaron de manera significativa con el diagnóstico de enfermedad hemorroidal sintomática en gestantes.

ORIGINAL CONTRIBUTION

Influence of Bowel Habit and Hormonal Changes on the Development of Hemorrhoidal Disease During Pregnancy and the Postdelivery Period: A Prospective Cohort Study

David Parés, M.D., Ph.D.¹ • Cristina Molinet Coll, M.D.² • José Troya, M.D., Ph.D.¹
Laura Altimira Queral, M.D.³ • José-Luis Lopez-Negre, M.D., Ph.D.²
Eva Martinez-Franco, M.D., Ph.D.²

- 1 Colorectal Surgery Unit, Department of Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- 2 Gynecologies and Obstetrics Department, Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Sant Boi de Llobregat, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
- 3 Chemistry Laboratory, Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Sant Boi de Llobregat, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

BACKGROUND: Hemorrhoidal disease in women during pregnancy is common in clinical practice. However, prospective data on its real prevalence and women's demographics are scarce.

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine the prevalence of hemorrhoidal disease during pregnancy and to assess its impact on quality of life. In addition, this study aimed to identify the relationship between patients' characteristics, bowel habits, hormonal changes, and the presence of symptomatic hemorrhoids.

DESIGN: This is a prospective longitudinal cohort study.

SETTING: This study was conducted in the Obstetrics Department for pregnancy follow-up.

PATIENTS: The patients evaluated were a cohort of pregnant women.

INTERVENTION: The study was designed to follow a homogeneous cohort of women for 15 months. Visits took place in the first and third trimesters of pregnancy, and

3 and 6 months after delivery. Women's demographics (age, medical history, bowel habit, Bristol stool scale) and serum determination of pregnancy-related hormones (estrogen, progesterone, and relaxin) were determined.

MAIN OUTCOME MEASURES: The primary outcome was the development of hemorrhoidal disease.

RESULTS: Overall, 109 women (mean age, 31.2 ± 5.4 years) were included in the study. The prevalence of symptoms and physical findings of hemorrhoidal disease was present in 11% in the first trimester, 23% in the third trimester, 36.2% at 1 month after delivery, and 16.9% at 3 months after delivery. A medical history of hemorrhoidal disease was significantly associated with the diagnosis of hemorrhoids in the first trimester ($p < 0.0001$) and third trimester ($p = 0.005$). Symptoms of constipation were associated with this clinical disorder in the first trimester ($p = 0.011$) and the third trimester of pregnancy ($p = 0.022$). No association was found between hormonal changes and the development of hemorrhoidal disease.

LIMITATIONS: A larger sample would provide more information.

CONCLUSIONS: The prevalence of women with hemorrhoidal disease increases during pregnancy and after delivery. A history of hemorrhoidal disease and constipation is significantly associated with the diagnosis of symptomatic hemorrhoidal disease. See **Video Abstract** at <http://links.lww.com/DCR/B504>.



Funding/Support: This study was funded with a Spanish Grant, FIS-Instituto de Salud Carlos III number PI13/00623.

Financial Disclosure: None reported.

Correspondence: David Parés MD., Ph.D., Colorectal Surgery Unit, Department of Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, C/ Canyet s/n 08916. Badalona, Barcelona, Spain. E-mail: dapares@gmail.com

Dis Colon Rectum 2021; 64: 724–734
DOI: 10.1097/DCR.0000000000001822
© The ASCRS 2021

724

INFLUENCIA DEL HÁBITO INTESTINAL Y LOS CAMBIOS HORMONALES EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

DISEASES OF THE COLON & RECTUM VOLUME 64: 6 (2021)

HEMORROIDAL DURANTE EL EMBARAZO Y EL PERÍODO POSTERIOR AL PARTO: UN ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

ANTECEDENTES: La enfermedad hemorroidal en mujeres durante el embarazo es común en la práctica clínica. Sin embargo, hay escasos datos prospectivos sobre su prevalencia real y la demografía de las mujeres.

OBJETIVO: El objetivo fue determinar la prevalencia de enfermedad hemorroidal durante el embarazo y evaluar su impacto en la calidad de vida. Además, identificar la relación entre las características de los pacientes, los hábitos intestinales, los cambios hormonales y la presencia de hemorroides sintomáticas.

DISEÑO: Estudio prospectivo de cohorte longitudinal.

AJUSTE: Este estudio se realizó en el Departamento de Obstetricia para el seguimiento del embarazo.

PACIENTES: Una cohorte de mujeres embarazadas.

INTERVENCIÓN: El estudio se diseñó para realizar un seguimiento de una cohorte homogénea de mujeres durante 15 meses. Las visitas se realizaron en el primer y tercer trimestre del embarazo, y a los 3 y 6 meses después del parto. Se determinaron los datos demográficos de las mujeres (edad, antecedentes médicos, hábito intestinal, escala de heces de Bristol) y la determinación sérica de hormonas relacionadas con el embarazo (estrógeno, progesterona y relaxina).

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADO: El resultado principal fue el desarrollo de enfermedad hemorroidal.

RESULTADOS: Se incluyó en el estudio a 109 mujeres (edad media, $31,2 \pm 5,4$ años). La prevalencia de síntomas y hallazgos físicos de enfermedad hemorroidal estuvo presente en 11% en el primer trimestre, 23% en el tercer trimestre, 36,2% 1 mes después del parto y 16,9% 3 meses después del parto. Un historial médico previo de enfermedad hemorroidal se asoció significativamente con el diagnóstico de hemorroides en el primer trimestre ($p < 0,0001$) y tercer trimestre ($p = 0,005$). Los síntomas de estreñimiento se asociaron con este trastorno clínico en el primer trimestre ($p = 0,011$) y el tercer trimestre del embarazo ($p = 0,022$), respectivamente. No se encontró asociación entre los cambios hormonales y el desarrollo de enfermedad hemorroidal.

LIMITACIONES: Una muestra más grande proporcionaría más información.

CONCLUSIONES: La prevalencia de mujeres con enfermedad hemorroidal aumentó durante el embarazo y el posparto. El antecedente de enfermedad hemorroidal y estreñimiento se asociaron significativamente con el diagnóstico de enfermedad hemorroidal sintomática.



Consulte **Video Resumen** en <http://links.lww.com/DCR/B504>. (Traducción—Dr. Gonzalo Hagerman)

KEY WORDS: Hemorrhoidal disease; Pregnancy; Related factors; Women.

Hemorrhoidal disease is a common entity causing symptoms of anal pain, lower GI bleeding, and discomfort that significantly impair quality of life in affected patients. It is one of the most prevalent clinical disorders in the general population, accounting of more than 15% of the general population in large epidemiologic observational studies, with women being particularly affected.^{1,2} In addition, this disease represents an important cost for health systems.³

Although the prevalence of hemorrhoidal disease is high in women during pregnancy and after delivery in clinical practice, the prospective data on its real prevalence and the relationship between symptoms and women's clinical characteristics are scarce. Moreover, the onset of hemorrhoidal disease in pregnancy may lead to life-long symptoms.⁴ Several studies focused on translational research have attempted to understand the pathogenesis of hemorrhoidal disease.⁵ However, the role of pregnancy-related factors and specific hormonal changes during this period in the development of hemorrhoidal disease is still not understood.

The aim of this study was to determine the natural history, incidence, clinical characteristics, and bowel habits of women with hemorrhoidal disease symptoms during early and late pregnancy and to evaluate whether hormonal changes during early pregnancy could explain the development of this clinical disorder.

METHODS

A prospective longitudinal study was designed to follow a homogeneous cohort of primiparous women for 15 months from the first trimester of pregnancy to 6 months after delivery. The primary outcome of the study was to analyze the development of hemorrhoidal disease during pregnancy and to determine the influence of hormonal changes, bowel habits, and clinical characteristics on the appearance of clinical symptoms.

This study was approved by the Research Ethics Committee of our institution, and all participants gave explicit written informed consent for their data to be used in this study.

Inclusion and Exclusion Criteria

All consecutive patients attending our maternity unit for obstetric ultrasound examination during the first appointment in the first trimester of pregnancy (less than 13 weeks of pregnancy) were eligible for the study. We included patients if they fulfilled the following criteria: age older than 18 years, no previous pregnancies, and singleton pregnancy (non-twin pregnancy). Patients were

examination without a routine anoscopic examination, and questionnaires).

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

According to a previous publication,¹³ a sample size of a minimum of 93 women was estimated to provide 80% power to detect a difference of 290 pg/mL in serum relaxin levels between women with and without hemorrhoidal disease in the first trimester of pregnancy.

All results and variables were introduced in a specially designed database. Continuous variables are presented as absolute numbers, median or mean \pm SD and range in between parentheses. Categorical variables are presented as an absolute number and/or percentage. The χ^2 test was used to compare differences in categorical variables (Fisher exact test was performed when needed), and the Student *t* test was used for continuous variables. Statistical analyses were performed using the SPSS 20.0 statistical package (SPSS, Chicago, IL). Differences were considered significant at the 5% level. All *p* values reported were 2-sided.

RESULTS

This study included 109 women (mean age 31.29 ± 5.4 years). Body mass index at inclusion was 25.14 ± 4.5 kg/m². The demographics of included patients are shown in Table 1. After inclusion, 9 patients were lost to follow-up after the first appointment and 13 were lost to follow-up after delivery at the end of follow-up.

Prevalence and Symptoms of Hemorrhoidal Disease

Symptoms and physical findings of hemorrhoidal disease during pregnancy were found in 11.0% in the first trimester and in 23% in the third trimester. After delivery, this figure was 36.2% at 1 month, 16.9% at 3 months, and 11.6% at 6 months at the end of follow-up. Figure 1 shows the natural history of hemorrhoidal disease from the first

trimester of pregnancy to the last follow-up 6 months after delivery.

Table 2 shows the main symptoms of hemorrhoidal disease in each period of follow-up during pregnancy and in the postpartum period. During pregnancy, the most common symptom was pain and prolapse, impairing quality of life in approximately 50% of affected women. In the early postdelivery period (1 and 3 months after delivery), bleeding was also clinically relevant, accounting for almost 40% of symptoms, but with less impact on daily quality of life.

The physical findings in the perianal area and classification of hemorrhoidal disease during follow-up are shown in Table 3. Although grade I was the most common clinical presentation, grade IV was also frequent at the end of pregnancy and during the period after delivery.

Characteristics of Patients With Hemorrhoidal Disease During Pregnancy

Tables 4 and 5 show the demographics and bowel habits of patients according to the presence of hemorrhoidal disease during the first trimester of pregnancy and Tables 6 and 7 show these data in the third trimester. A history of hemorrhoidal disease and symptoms of constipation were significantly associated with the diagnosis of hemorrhoidal disease in both periods during pregnancy.

Constipation, defined as defecation of stool type 1 or 2 on the Bristol Stool Form Scale or related symptoms, was present from the first trimester in approximately 30% to 40% of affected women (Tables 5 and 7). Although, in the first trimester, the most common symptom of constipation was the *presence of abdominal or pelvic pain during defecation* ($p = 0.011$). At the end of pregnancy (third trimester), the most significant symptom was the *need to strain during defecation* ($p = 0.022$).

There were no significant differences in hormonal values according to the presence of hemorrhoidal disease during the 2 pregnancy periods analyzed.

Quality of Life and Hemorrhoidal Disease During Pregnancy

Figures 2 and 3 show changes in quality of life in each subscale of the SF-36 test according to the diagnosis of hemorrhoidal disease. These changes were not statistically significant. Figure 4 shows the assessment of quality-of-life impairment by using an analog scale of impairment of quality of life for hemorrhoidal disease during follow-up (from 0 to 10). The impact of hemorrhoidal disease was clearly stronger during the last trimester of pregnancy.

DISCUSSION

In this prospective, longitudinal study, we found a high percentage of women with hemorrhoidal disease during

TABLE 1. Overall characteristics of women included in the prospective study

Variable	Value
Age, y ^a	31.29 \pm 5.4
BMI, kg/m ² ^a	25.14 \pm 4.5
Smokers, n (%)	21 (19.2)
Main comorbidities	
Psychiatric disorders	15
Depression	6
Anorexia	2
Anxiety	5
Others	2
Asthma	3
High blood pressure	1
Crohn's disease	1
Others	1

^aMean \pm SD.

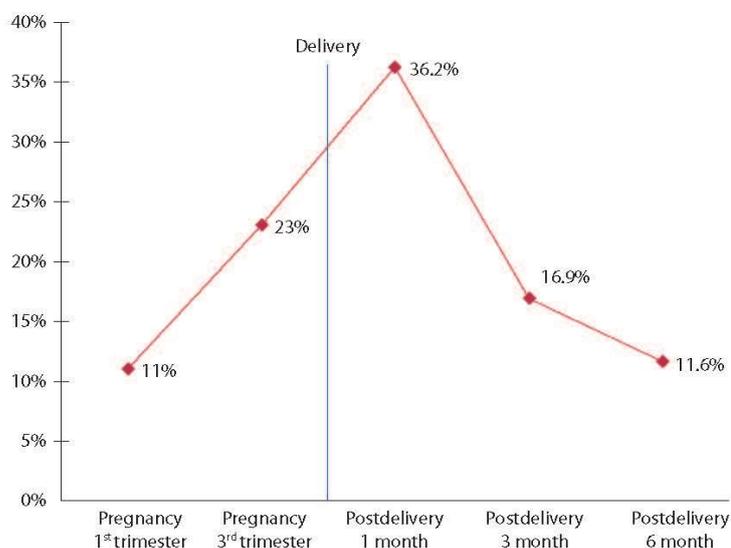


FIGURE 1. Prevalence of hemorrhoidal disease during all the study.

pregnancy and the first months after delivery. In addition, a previous history of hemorrhoidal disease and some symptoms of constipation were associated with hemorrhoidal disease in early and late pregnancy.

There are few prospective longitudinal studies on the prevalence of hemorrhoidal disease during pregnancy, based on symptoms and physical examination. Some studies are retrospective, some are based on self-diagnosis, and most studies only have a single follow-up visit using a cross-sectional design.^{2,14-16} In our study, after selecting a homogeneous sample of women followed up throughout pregnancy and during the postpartum period, we found that 11% of patients had hemorrhoidal disease in the first

trimester and at 3 months after delivery, with a maximum prevalence of 36% at 1 month after delivery.

There is an overall assumption that physiological changes occurring during late pregnancy and delivery, as well as the presence of the fetus, lead to certain symptoms such as pelvic floor disorders or hemorrhoidal disease. However, our hypothesis is based on the assumption that physiological changes that occurred during first trimester of pregnancy could probably determine, in part, the onset of these clinical disorders linked with pregnancy.^{17,18}

In fact, the molecular pathogenesis of the development of hemorrhoidal disease is still only partially understood. Nowadays, the most accepted explanation

TABLE 2. Main symptoms of hemorrhoidal disease at each visit at follow-up

Symptoms	Pregnancy 1st trimester	Pregnancy 3rd trimester	1 month after delivery	3 months after delivery	6 months after delivery
Pain at defecation, n/N (%)	5/12 (41.6)	8/23 (34.7)	13/34 (38.2)	6/15 (40)	3/10 (30)
Prolapse, n/N (%)	5/12 (41.6)	11/23 (47.8)	13/34 (38.2)	3/15 (20)	3/10 (30)
Low GI bleeding, n/N (%)	3/12 (25)	7/23 (30.4)	13/34 (38.2)	6/15 (40%)	2/10 (20)
Itching, n/N (%)	2/12 (16.7)	5/23 (21.7)	3/34 (8.8)	3/15 (20)	0%
Impairment on quality of life, n/N (%)	6/12 (50)	10/23 (43.4)	15/34 (44.1)	7/15 (46.7)	4/10 (40)

TABLE 3. Physical findings on anorectal physical examination of patients with symptoms of hemorrhoidal disease at 1st and 3rd trimester of pregnancy and at 3 months postdelivery

Physical findings	Patients with hemorrhoidal disease		
	1st trimester (n = 12)	3rd trimester (n = 23)	3 mo after delivery (n = 15)
Grade I, ^a %	58.3	56.5	53.3
Grade II, ^a %	25	13	13.3
Grade III, ^a %	8.3	4.3	13.3
Grade IV, ^a %	8.3	26.1	20

^aClassification of hemorrhoidal disease according to the American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical guidelines.

TABLE 4. Comparison of characteristics and hormonal values in patients with and without hemorrhoidal disease during 1st trimester of pregnancy

Characteristics	Hemorrhoidal disease (n = 12)	No hemorrhoidal disease (n = 97)	p value
Age, y ^a	31.92 ± 3.2	31.22 ± 5.6	0.548 ^b
BMI, kg/m ² ^a	24.88 ± 4.5	25.17 ± 4.5	0.354 ^b
Previous hemorrhoidal disease, n/N (%)	8/12 (66.7)	7/97 (7.21)	<0.0001 ^c
Pregnancy-related disease, n/N (%)			
Nausea and vomiting	6/12 (50)	58/97 (59.7)	0.547 ^c
GORD	4/12 (33.3)	46/97 (47.4)	0.541 ^c
Varicose veins	0	6/97 (6.1)	1.0 ²
Hormonal values			
Progesterone*	74.40 ± 16.5	71.02 ± 20.9	0.694 ^b
Estradiol*	10,155.75 ± 5472.4	9250.15 ± 3426.1	0.507 ^b
Relaxin*	825.89 ± 647.5	893.11 ± 813.5	0.546 ^b

GORD = gastroesophageal reflux disorder.

^aMean ± SD.^bStudent t test.^cχ² test.

for the genesis of hemorrhoids is the sliding anal canal lining or anal cushion theory.⁵ This theory postulates disruption of the supporting tissues of the so-called anal cushions.¹⁹ Nevertheless, several publications have only partially demonstrated some pathological findings in specimens of excised anal cushions according to their role in hemorrhoidal disease. These findings include abnormal venous dilation, vascular thrombosis, and especially a degenerative process in collagen fibers and fibroelastic tissues, and distortion and rupture of the anal subepithelial muscle.²⁰

In contrast, in this study, constipation 4 weeks before clinical interview and a history of hemorrhoidal disease were associated with the presence of symptomatic hemorrhoids. A recent study, whose aim was not only focused on the diagnosis of hemorrhoids, and which included a sample of 94 pregnant women between the 19th and 24th week of pregnancy, identified some factors associated with anal concerns including hemorrhoids.²¹ For many years, constipation and its relationship with hemorrhoidal disease symptoms has been controversial.^{22,23} The goal of our study was precisely to study which biochemical changes

TABLE 5. Bowel habit of all patients during first trimester according to the presence of hemorrhoids

Bowel habit	Hemorrhoidal disease (n = 12)	No hemorrhoidal disease (n = 97)	p value ^a
Bristol Stool Form Scale, n/N (%)			
Type 1 or 2	5/12 (41.6)	39/97 (40.2)	
Type 3, 4, or 5	7/12 (58.4)	53/97 (50.6)	
Type 6 or 7	0	5/97 (5.1)	0.722
Abdominal or pelvic pain during defecation, n/N (%)			
Never	8/12 (66.7)	83/97 (85.6)	
Daily	3/12 (25)	3/97 (3.1)	
Weekly	0	7/97 (7.2)	
Monthly	1/12 (8.3)	4/97 (4.1)	0.011
Do you have to do more straining with defecation?, n/N (%)			
Never	8/12 (66.7)	70/97 (72.2)	
Daily	2/12 (16.7)	13/97 (13.4)	
Weekly	2/12 (16.7)	10/97 (10.3)	0.798
Monthly	0	4/97 (4.1)	
Fecal urgency, n/N (%)			
Never	7/12 (58.4)	78/97 (80.4)	
Daily	1/12 (8.3)	5/97 (5.1)	
Weekly	3/12 (25)	11/97 (11.3)	
Monthly	1/12 (8.3)	3/97 (3.1)	0.360
Time to defecation (urgency to defecation), n/N (%)			
<1 min	8/12 (66.7%)	78/97 (80.4)	
1–5 min	0	2/97 (2.1)	
5–15 min	1/12 (8.3)	5/97 (5.1)	
>15 min	1/12 (8.3)	6/97 (6.2)	
	2/12 (16.7)	6/97 (6.2)	0.667

^aχ² test.

TABLE 6. Comparison of characteristics and hormonal values in patients with and without hemorrhoidal disease during 3rd trimester of pregnancy

Characteristics and hormones	Hemorrhoidal disease (n = 23)	No hemorrhoidal disease (n = 77)	p value
Age, y ^a	33.48 ± 4.4	30.64 ± 5.4	0.025 ^b
BMI, kg/m ² ^a	29.56 ± 5.7	28.76 ± 4.1	0.454 ^b
Previous hemorrhoidal disease at 1st trimester of pregnancy, n/N (%)	7/23 (30.4)	5/77 (6.5)	0.005 ^c
Pregnancy-related disease, n/N (%)			
Nausea and vomiting	2/23 (8.7)	14/77 (18.1)	0.349 ^c
GORD	13/23 (56.5)	43/77 (55.8)	1.0 ^c
Varicose veins	6/23 (26.1)	16/77 (20.8)	0.577 ^c
Progesterone	NA	NA	
Estradiol ^a	52,355.32 ± 24,603.8	63,471.29 ± 37,368.6	0.194 ^b
Relaxin ^a	404.14 ± 345.3	519.58 ± 591.3	0.387 ^b

GORD = gastroesophageal reflux disorder; NA = not available.

^aMean ± SD.^bStudent *t* test.^cχ² test.

are present during the process of delivery that could explain other factors involved in the pathophysiology of hemorrhoidal disease.

One of the theories that has followed from reports of hemorrhoidal disease in patients with collagenopathies postulates that abnormalities in the quality or quantity of collagen are key in its development.^{24–26} Several enzymes or chemical mediators involving the degradation of supporting tissues have been studied.²⁰ Changes in matrix metalloproteinases, for example, were linked to the presence of hemorrhoids.²⁷ In particular, pregnancy is a period of lifetime when there are changes in collagen function. This new situation has the function to ensure that the

volume of the uterus and consequently the pelvis can be accommodated. These changes in collagen are linked to certain hormones. Relaxin is produced only in the first days of pregnancy and peaks at around 8 to 12 weeks of pregnancy, and it has been investigated for this influence.²⁸ Consequently, we aimed to study the influence of changes in relaxin and other hormones in the genesis of hemorrhoidal disease. Although 2 studies have found an association between relaxin levels and urinary incontinence,^{13,29} in this study, we found no statistically significant differences in relaxin levels in pregnant women with and without hemorrhoidal disease. More studies are warranted to demonstrate our hypothesis.

TABLE 7. Bowel habit of all patients during 3rd trimester according to the presence of hemorrhoids

Bowel habit	Hemorrhoidal disease (n = 23)	No hemorrhoidal disease (n = 77)	p value ^a
Bristol Stool Form Scale, n/N (%)			
Type 1 or 2	7/23 (30.4)	21/77 (27.2)	
Type 3, 4, or 5	16/23 (69.6)	51/77 (66.2)	
Type 6 or 7	0	5/77 (6.5)	0.452
Abdominal or pelvic pain during defecation, n/N (%)			
Never	21/23 (91.3)	65/77 (84.4)	
Daily	0	2/77 (2.6)	
Weekly	2/23 (8.7)	4/77 (5.2)	
Monthly	0	6/77 (7.8)	0.415
Do you have to do more straining with defecation?, n/N (%)			
Never	16/23 (69.6)	62/77 (80.5)	
Daily	3/23 (13.1)	1/77 (1.3)	
Weekly	4/23 (17.4)	7/77 (9.1)	
Monthly	0	7/77 (9.1)	0.022
Fecal urgency, n/N (%)			
Never	20/23 (86.9)	58/77 (75.3)	
Daily	1/23 (4.3)	3/77 (3.9)	
Weekly	0	13/77 (16.9)	
Monthly	2/23 (8.7)	3/77 (3.9)	0.171
Time to defecation (urgency to defecation), n/N (%)			
<1 min	18/23 (78.3)	57/77 (74.1)	
1–5 min	3/23 (13.1)	7/77 (9.1)	
5–15 min	1/23 (4.3)	5/77 (6.5)	
> 15 min	0	1/77 (1.3)	0.870

^aχ² test.

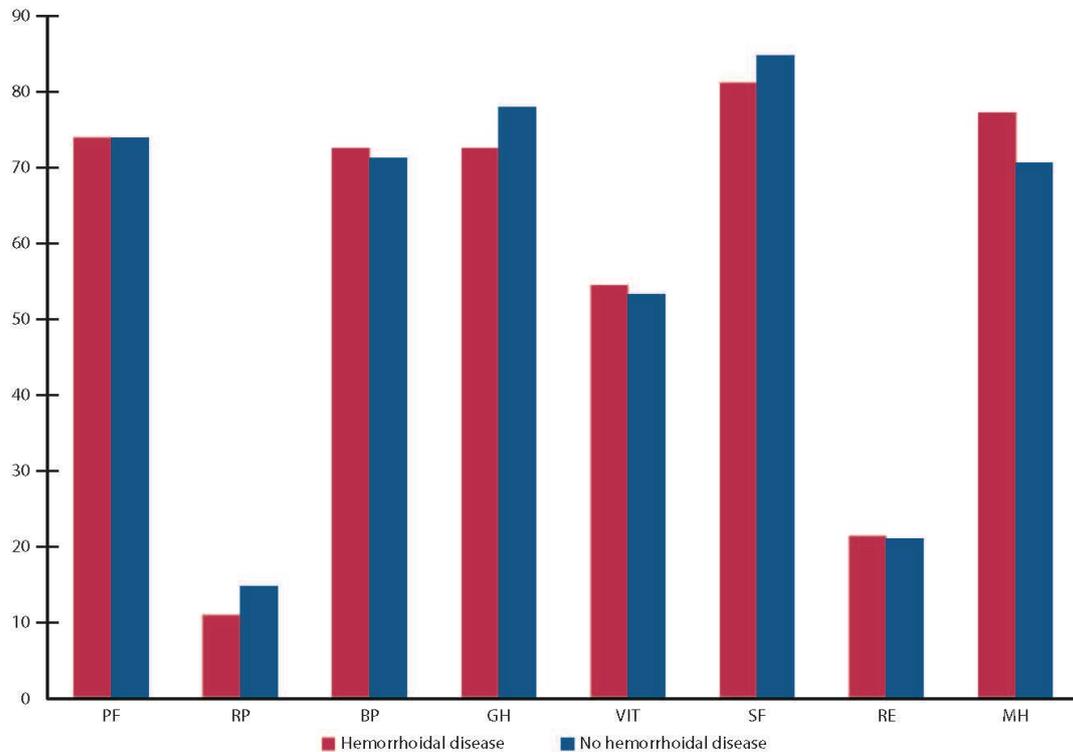


FIGURE 2. Comparison of quality of life using the SF-36 test according to the diagnosis of hemorrhoidal disease at early pregnancy (1st trimester of pregnancy). BP = bodily pain; GH = general health; MH = mental health; PF = physical functioning; RE = role emotional; RP = role physical; SF = social functioning; VIT = vitality.

Some data reveal that millions of over-the-counter prescriptions are purchased every year for the treatment of hemorrhoids in the United States, but there are no published figures on the cost burden of these medications.³⁰ Nevertheless, no targeted treatments are implemented in daily practice apart from the use of steroids or symptomatic treatments.³¹⁻³³

Quality-of-life improvement is key in the evaluation of anorectal concerns. Most anorectal disorders such as hemorrhoidal disease are considered chronic; thus, improving quality of life is difficult. As in our study, several studies have used the SF-36 questionnaire to assess improvement in this outcome after available treatments.^{34,35} However, as far as we know, this is the first time that quality of life has been analyzed in pregnant women. Because the SF-36 assesses the non-disease-specific perception of quality of life, in our study we also used an ad hoc method to evaluate the specific impact of hemorrhoidal disease on quality of life by using a scale from 0 to 10. A brilliant study has recently described the Hemorrhoidal Disease Symptom Score and Short Health Scale for Hemorrhoidal Disease questionnaires.³⁶ The Short Health Scale for Hemorrhoidal Disease is a specific disease questionnaire to evaluate

quality of life in patients with hemorrhoids. These surveys have demonstrated that they are easy and rapid to use and, interestingly, as the authors concluded, when used in combination, they give a good overview of the patient's symptoms, how these symptoms are experienced, and their impact on daily life and well-being.

Nowadays, preventive measures are encouraged to avoid constipation from the beginning of pregnancy. In this study, 1 in 3 patients had symptoms of constipation from the first trimester. In fact, a previous study showed that constipation was significantly associated with hemorrhoidal disease.³⁷ Classically, the main pathogenesis of hemorrhoidal disease was believed to be the increased intrabdominal pressure by the enlarging uterus in late pregnancy. However, it is interesting to note the high prevalence of hemorrhoids associated with constipation in the first weeks after the diagnosis of pregnancy.³⁸

This study allows us to prospectively follow a homogeneous cohort of women to understand the influence of clinical characteristics and physiological changes of pregnancy on hemorrhoidal disease. However, the study has some limitations. Although the sample size was estimated, it was performed according to one of the aims. Thus, a

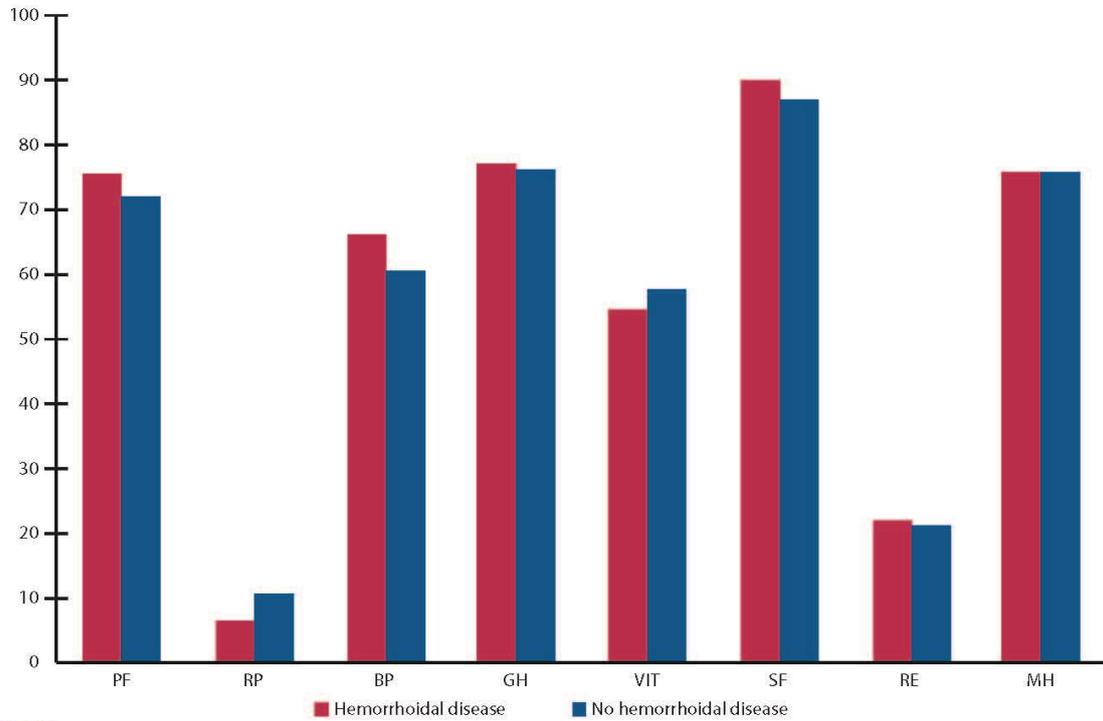


FIGURE 3. Comparison of quality of life using the SF-36 test according to the diagnosis of hemorrhoidal disease at late pregnancy (3rd trimester of pregnancy). BP = bodily pain; GH = general health; MH = mental health; PF = physical functioning; RE = role emotional; RP = role physical; SF = social functioning; VIT = vitality.

larger sample would provide more information. Second, the definition of constipation was based on Rome III criteria, although recently Rome IV was defined. Third, the

assessment of quality of life with a generic test, and not with a disease-related quality of life questionnaire, should be considered when interpreting the results. This issue was

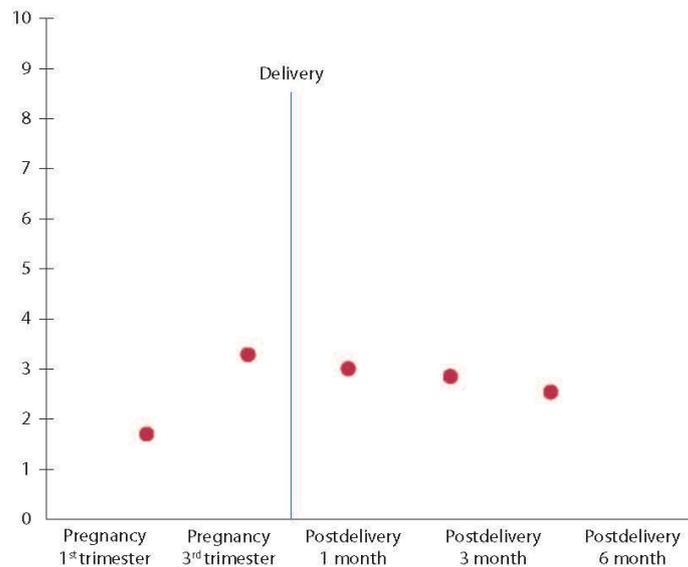


FIGURE 4. Evolution of impact on quality of life of hemorrhoidal disease using an ordinal scale from 0 (no impact) to 10 (the maximum impact) during all the study.

considered in the design, and thus an ordinal scale from 0 to 10 was used as an ad hoc method.

CONCLUSIONS

The prevalence of hemorrhoidal disease is high in women during pregnancy. Because past medical hemorrhoidal disease and constipation are important associated factors, preventing constipation from the beginning of pregnancy in all pregnant women is of paramount importance.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Gail Craigie for editorial support.

REFERENCES

- Riss S, Weiser FA, Schwameis K, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:215–220.
- Tournu G, Abramowitz L, Couffignal C, et al; GREP study group; MG-PREVAPROCT study group. Prevalence of anal symptoms in general practice: a prospective study. *BMC Fam Pract.* 2017;18:78.
- Yang JY, Peery AF, Lund JL, Pate V, Sandler RS. Burden and cost of outpatient hemorrhoids in the United States employer-insured population, 2014. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:798–803.
- Åhlund S, Rådestad I, Zwedberg S, Edqvist M, Lindgren H. Haemorrhoids - a neglected problem faced by women after birth. *Sex Reprod Healthc.* 2018;18:30–36.
- Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroenterol.* 2019;32:264–272.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130:1377–1390.
- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262–1279.e2.
- Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut.* 1992;33:818–824.
- Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, Chalasani S, Buie WD, Rafferty JL; Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1059–1064.
- Trompetto M, Clerico G, Cocorullo GF, et al. Evaluation and management of hemorrhoids: Italian society of colorectal surgery (SICCR) consensus statement. *Tech Coloproctol.* 2015;19:567–575.
- Parés D, Comas M, Dorcaratto D, et al. Adaptation and validation of the Bristol scale stool form translated into the Spanish language among health professionals and patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:312–316.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 1995;104:771–776.
- Harvey MA, Johnston SL, Davies GA. Mid-trimester serum relaxin concentrations and post-partum pelvic floor dysfunction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1315–1321.
- SIMMONS SC. Ano-rectal disorders in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964;71:960–962.
- Abramowitz L, Sobhani I, Benifla JL, et al. Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:650–655.
- Poskus T, Buzinskiene D, Drasutiene G, et al. Haemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *BJOG.* 2014;121:1666–1671.
- Martinez Franco E, Parés D, Lorente Colomé N, Méndez Paredes JR, Amat Tardiu L. Urinary incontinence during pregnancy. Is there a difference between first and third trimester? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:86–90.
- Petros P. Urinary incontinence during pregnancy: a function of collagen depolymerisation by relaxin? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:111–112.
- Thomson H. Piles: their nature and management. *Lancet.* 1975;2:494–495.
- Lohsirivat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2009–2017.
- Ferdinande K, Dorreman Y, Roelens K, Ceelen W, De Looze D. Anorectal symptoms during pregnancy and postpartum: a prospective cohort study. *Colorectal Dis.* 2018;20:1109–1116.
- Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology.* 1990;98:380–386.
- Johanson JF, Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1981–1986.
- Willis S, Junge K, Ebrahimi R, Prescher A, Schumpelick V. Haemorrhoids - a collagen disease? *Colorectal Dis.* 2010;12:1249–1253.
- Serra R, Gallelli L, Grande R, et al. Hemorrhoids and matrix metalloproteinases: A multicenter study on the predictive role of biomarkers. *Surgery.* 2016;159:487–494.
- Nasseri YY, Krott E, Van Groningen KM, et al. Abnormalities in collagen composition may contribute to the pathogenesis of hemorrhoids: morphometric analysis. *Tech Coloproctol.* 2015;19:83–87.
- Kisli E, Kemik A, Sümer A, Kemik Ö. Matrix metalloproteinases in pathogenesis of hemorrhoidal disease. *Am Surg.* 2013;79:1181–1184.
- MacLennan AH, Nicolson R, Green RC. Serum relaxin in pregnancy. *Lancet.* 1986;2:241–243.
- Kristiansson P, Samuelsson E, von Schoultz B, Svärdsudd K. Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1125–1130.
- Sandler RS, Peery AF. Rethinking what we know about hemorrhoids. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:8–15.
- Perera N, Liolitsa D, Iype S, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD004322.
- Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:181–188.
- Altomare DF, Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:513–521.
- Martinsons A, Narbutis Z, Bruneniaks I, Pavars M, Lebedkovs S, Gardovskis J. A comparison of quality of life and postoperative

- results from combined PPH and conventional haemorrhoidectomy in different cases of haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2007;9:423–429.
35. Erdoğan A, Sipahioğlu NT, Erginöz E, Apaydın B, Sipahioğlu F. Quality of life after stapler haemorrhoidectomy evaluated by SF-36 questionnaire. *Ulus Cerrahi Derg.* 2013;29:59–62.
 36. Rørvik HD, Styr K, Ilum L, et al. Hemorrhoidal Disease Symptom Score and Short Health ScaleHD: new tools to evaluate symptoms and health-related quality of life in hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum.* 2019;62:333–342.
 37. Turawa EB, Musekiwa A, Rohwer AC. Interventions for preventing postpartum constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD011625.
 38. Shin GH, Toto EL, Schey R. Pregnancy and postpartum bowel changes: constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:521–529

6. DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido evaluar la relación entre las modificaciones hormonales y las DSP, centrándonos en la IUE. También se ha estudiado su influencia en los cambios anatómicos en el MEA y la enfermedad hemorroidal. Todo ello partiendo de una cohorte de gestantes nulíparas sin sintomatología previa.

Este proyecto nos ha permitido comprobar que la **IUE** es una condición muy prevalente durante el embarazo, afectando la calidad de vida de las gestantes. Hemos observado que la progesterona podría estar implicada en el desarrollo de IUE durante este periodo. Además, hemos hallado algunos factores de riesgo que influyen en su persistencia posparto, como la presencia y severidad de la IU durante la gestación. Nuestros hallazgos también sugieren que el entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico podría ser efectivo para prevenir la aparición de IUE durante el embarazo (*Estudio 1*).

También hemos confirmado las modificaciones que se producen durante la gestación en el músculo más importante del suelo pélvico: el **MEA**. Hemos corroborado que se produce un aumento de sus diámetros con un aumento de la distensibilidad y una disminución de la contractilidad en el tercer trimestre (*Estudio 2*).

Por último, hemos analizado una condición prevalente pero poco estudiada durante el embarazo: la **enfermedad hemorroidal**. Hemos observado que su prevalencia aumenta a final del embarazo y durante el posparto pudiendo ser muy severa en el tercer trimestre y posparto inmediato (*Estudio 3*).

6.1. Influencia hormonal en el suelo pélvico

Dada la existencia de receptores para la relaxina, el estradiol y la progesterona en los tejidos pélvicos^{4,15,29}, junto con la importancia de estas hormonas durante el embarazo, la función relajante de la progesterona en el músculo liso²², y la acción colagenolítica de la relaxina²⁵, era razonable esperar que existiera una correlación entre niveles más elevados de relaxina y progesterona y la incidencia de IUE durante la gestación.

Conforme a nuestra hipótesis, hemos observado concentraciones de progesterona más elevadas y valores más bajos de estradiol en las pacientes incontinentes en ambos trimestres, pero estas diferencias no alcanzaban significación estadística. En cuanto a la relaxina, las pacientes incontinentes tenían concentraciones más bajas de relaxina en sangre, sin ser estadísticamente significativas (*Figura 11*).

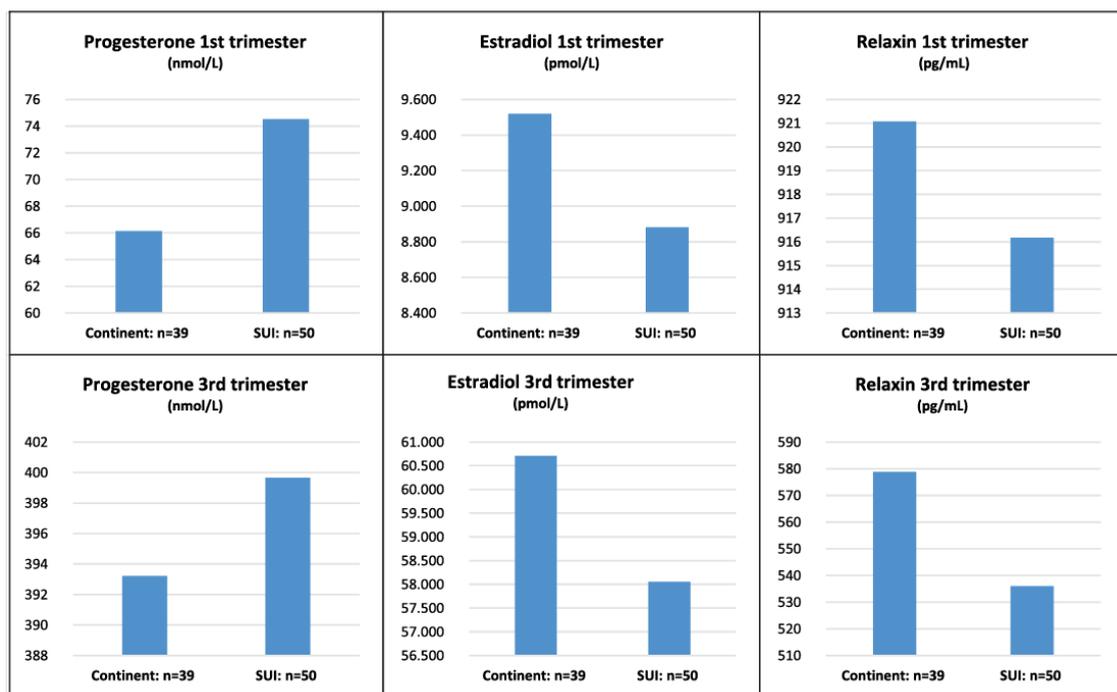


Figura 11. Concentraciones hormonales en continentes e incontinentes durante la gestación. Fuente: tesis actual (Molinet Coll 2022).

Por otro lado, no hemos podido confirmar que exista una relación directa entre las concentraciones hormonales y la enfermedad hemorroidal o las modificaciones del MEA.

6.1.1. Progesterona

Investigaciones previas habían sugerido que la progesterona ejerce un efecto relajante en el músculo liso del tracto urinario²².

Este efecto relajante podría manifestarse ya desde el primer trimestre del embarazo, coincidiendo con el aumento de las concentraciones de progesterona, hecho que podría explicar la aparición de IU en el primer trimestre antes que el volumen uterino pueda tener algún papel y también de la aparición de otros síntomas como el estreñimiento, debido a la reducción del peristaltismo intestinal.

Previamente, sólo Kristiansson había estudiado esta relación. Sin embargo, en su estudio no encontró diferencias significativas, pero sus resultados mostraban niveles más bajos de progesterona en el primer trimestre en gestantes que desarrollan IUE durante la gestación³⁴. En nuestro estudio, hemos logrado establecer una relación entre los niveles **más** elevados de **progesterona** y un **mayor riesgo** de **IUE** al final del embarazo, confirmando una de nuestras hipótesis.

Esta es una contribución importante para la comprensión de los factores hormonales que pueden influir en la IUE durante la gestación, que hasta ahora no se había demostrado.

6.1.2. Estrógenos

Algunos estudios han respaldado la asociación del hipoestrogenismo con un mayor riesgo de IUE en mujeres pre y postmenopáusicas (no gestantes)^{19,20}, mientras que otras investigaciones en animales sugieren un efecto diferente, indicando que los estrógenos pueden potenciar la acción de la relaxina en la degradación del colágeno, mientras que la progesterona actúa como un agente protector⁹². En este estudio particular, la administración de estradiol, relaxina o ambas sustancias, resultó en un aumento significativo en la pérdida de colágeno en la sínfisis púbica de conejos. Sin embargo, cuando se introdujo la progesterona, la pérdida de colágeno disminuyó. Es relevante destacar que los estrógenos también se asociaron con un aumento en las concentraciones de relaxina en la circulación periférica⁹². Además, investigaciones adicionales han observado que los estrógenos, en dosis elevadas, aumentan la expresión de receptores de relaxina en algunos tejidos, lo que podría explicar su efecto potenciador⁹³.

La acción de los estrógenos en los tendones y cartílagos es controvertida. Por ejemplo, durante la ovulación, el pico de estrógenos puede aumentar la laxitud articular de la rodilla, lo que a su vez incrementa el riesgo de rotura del ligamento cruzado anterior⁹⁴. Sin embargo, se ha observado que el riesgo de rotura del tendón de Aquiles es menor en mujeres premenopáusicas en comparación con hombres. No obstante, estas diferencias desaparecen durante la menopausia. Este fenómeno sugiere que dosis extremadamente altas o bajas de estrógenos o progesterona pueden ser perjudiciales, ya que pueden aumentar el riesgo de lesiones en tendones y ligamentos al provocar una adaptación inadecuada a las cargas mecánicas⁹⁵.

Con los hallazgos previos en mujeres en relación al efecto estrogénico, nuestra hipótesis era que las mujeres incontinentes presentarían niveles más bajos de estrógenos. Los resultados han mostrado una tendencia a ello, pero sin alcanzar la significación estadística. Kristiansson en su estudio, tampoco encontró relación entre estrógenos e IUE³⁴. En relación al MEA, existe un estudio previo que ha correlacionado el tratamiento hormonal en la menopausia (THM) con un mayor grosor del MEA detectado por ecografía. En este estudio compararon pacientes menopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo (oral o transdérmico) con pacientes sin tratamiento. Encontraron que la THM se asocia a mayor grosor del MEA y mayor fuerza de la

musculatura del suelo pélvico valorada por la escala Oxford. También reportaron una correlación débilmente positiva entre la duración del tratamiento y estas variables ⁹⁶. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado diferencias entre los niveles de estrógenos y las dimensiones del MEA.

6.1.3. Relaxina

Respecto a las concentraciones de relaxina, postulamos que las gestantes incontinentes presentarían valores más altos, debido a la función de esta hormona en la alteración de la MEC, la degradación del colágeno y por tanto el aumento de la debilidad en la musculatura del suelo pélvico ^{25,30,40}. Además, otros estudios confirman que las mujeres (no gestantes) que presentan IUE presentan una disminución de colágeno en los tejidos comparando con mujeres continentales ^{66,67,97}. Sin embargo, nuestro estudio encontró concentraciones más bajas de relaxina en el primer y tercer trimestre en las gestantes con IUE, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

En este sentido, el estudio de Kristiansson sugirió que la relaxina podría tener un papel protector en las DSP durante el embarazo, ya que encontró que niveles más elevados de relaxina entre las 6 y 12 semanas de gestación disminuían el riesgo de IUE durante el embarazo (OR=0.38, 95% IC 0.17-0.86). Con estos resultados concluyó que el efecto protector de la relaxina podría estar relacionado con su efecto vasodilatador en la microcirculación y su capacidad para aumentar el tejido periuretral, lo que contribuiría a aumentar la presión de cierre uretral ³⁴.

En una línea similar a nuestros resultados, Harvey (2008) concluyó que por cada disminución de 100 pg/ml en los niveles de relaxina entre las 24 y 28 semanas, había un riesgo relativo de 1.85 (95% IC 1.07-3.22) de desarrollar IU durante la gestación. Sin embargo, no encontró diferencias significativas en los niveles de relaxina promedio entre las gestantes continentales e incontinentes. Es importante señalar que este estudio tenía limitaciones, ya que los niveles de relaxina no se midieron en el momento del pico máximo en el primer trimestre y la muestra era pequeña (50 gestantes). A pesar de que concluyeron que niveles más bajos de relaxina aumentaban el riesgo de IUE, es importante considerar que una disminución más marcada de los niveles de relaxina podría deberse a que las pacientes incontinentes tenían niveles más altos en el pico máximo del primer trimestre (que no fue valorado en el estudio). De hecho, en sus resultados se observa que las pacientes con IUE y POP tenían niveles más elevados de

relaxina a las 24 y 28 semanas en comparación con las asintomáticas, aunque las diferencias no fueron significativas³⁵.

Tincello y colaboradores analizaron los niveles de relaxina en un estudio que incluyó a 95 gestantes entre las semanas 16 y 26 de gestación. A diferencia de nuestros hallazgos y en línea con nuestra hipótesis, encontraron niveles más elevados de relaxina en las gestantes incontinentes, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Es importante destacar que uno de los aspectos limitantes de este estudio es que solo el 5% de las mujeres incluidas eran incontinentes, y el estudio no especifica el tipo de incontinencia que presentaban. Estas diferencias en los resultados podrían deberse a la limitada cantidad de casos de incontinencia en la muestra, lo que dificulta la detección de diferencias significativas³⁶.

Los resultados publicados en relación a la **relaxina** son **contradictorios**. Tincello y colaboradores encontraron mayores concentraciones de relaxina en incontinentes, sin ser las diferencias estadísticamente significativas, mientras otros estudios coincidiendo con nuestros resultados, como los de Harvey y Kristiansson, concluyeron que las incontinentes tenían niveles más bajos de relaxina³⁴⁻³⁶.

Esta variedad en los resultados hace complicado confirmar una relación clara entre estos factores.

Un estudio reciente investigó las concentraciones de estradiol, progesterona y relaxina tanto en el primer trimestre (10-12 semanas) como en el momento del parto, con el objetivo de determinar si existían diferencias en los niveles hormonales en función del tipo de parto y las modificaciones anatómicas de la sínfisis púbica. Este estudio reportó concentraciones más elevadas de relaxina y estradiol en el momento del parto en mujeres que dieron a luz mediante partos eutócicos en comparación con aquellas que tuvieron partos instrumentados o cesáreas (*Figura 12*). Además, observaron niveles más altos de progesterona en las gestantes en trabajo de parto que finalizaron en cesárea. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones hormonales y las modificaciones de la sínfisis del pubis³⁸.

Una observación interesante de estos datos es la aparente existencia de un **segundo pico** de concentración de **relaxina** durante el **trabajo de parto**, que incluso supera a los niveles del primer trimestre en las mujeres que dan a luz mediante un parto vaginal, mientras que es menor en aquellas que tienen cesáreas. Además, se puede observar que las mujeres que

tuvieron partos eutócicos tenían una concentración media de relaxina más baja en el primer trimestre.

Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la relaxina tenga dos funciones distintas durante el embarazo. La primera función podría estar relacionada con la adaptación del cuerpo de la mujer al embarazo y al crecimiento fetal al inicio de la gestación. La segunda función podría estar vinculada al proceso del parto vaginal, facilitando este evento. Estos dos picos de concentración de relaxina podrían no estar relacionados entre sí, lo que podría explicar por qué algunas pacientes con concentraciones más altas de relaxina en el primer trimestre podrían tener una mayor predisposición a las DSP, pero podrían acabar teniendo cesáreas debido a la falta del pico de relaxina necesario durante el trabajo de parto, y viceversa. Es importante señalar que, en este estudio, la tasa de cesáreas urgentes durante el trabajo de parto fue del 43%, superando la tasa de parto vaginal que fue del 36%. Esto podría no ser representativo de la población en general y podría influir en los resultados³⁸.

Table 3. Levels of progesterone (PRG) in ng/mL, oestradiol (E2) in pg/mL and relaxin (RLX) in pg/ml in maternal circulation in the three different phases of the study and their difference during pregnancy and delivery.

Hormones levels	Natural delivery		Operative vaginal delivery		Caesarean section (FTP)	
	Mean levels	Std. Deviation	Mean levels	Std. Deviation	Mean levels	Std. Deviation
PRG (10–12 w)	75.37	30.62	82.77	45.07	74.47	31.30
PRG (admission)	185.14	82.22	167.65	68.03	137.68	40.34
PRG (delivery)	196.64	88.10	182.44	71.42	379.90	91.37
PRG difference (pregnancy)	109.77	85.39	84.89	71.71	63.20	41.42
PRG difference^a (delivery)	11.50	36.26	14.78	47.33	242.23	81.79
E2 (10–12 w)	4726.61	2848.8	4525.74	3150.14	4393.52	3183.44
E2 (admission)	19,758.54	6401.57	16,589.63	5405.43	17,364.14	6427.60
E2 (delivery)	54,486.47	19,665.84	44,431.55	16,712.47	24,480.10	7964.98
E2 difference (pregnancy)	15,031.93	5959.04	12,063.89	5695.84	12,970.62	6899.47
E2 difference^a (delivery)	34,727.94	15,238.37	27,841.92	14,485.15	7115.96	3905.45
RLX (10–12 w)	883.74	127.04	1094.11	319.48	912.35	179.79
RLX (admission)	530.97	109.59	627.55	188.37	517.15	124.57
RLX (delivery)	1395.55	321.67	1267.92	318.82	551.88	121.07
RLX difference (pregnancy)	-352.77	85.89	-466.56	262.85	-395.20	121.18
RLX difference^b (delivery)	864.57	292.75	640.37	315.11	34.72	111.04

FTP: failure to progress; PRG: progesterone; E2: oestradiol; RLX: relaxin; FTP: failure to progress; difference (pregnancy): difference between 10–12 weeks and admission for delivery; difference (delivery): difference between admission for delivery and childbirth.
 The values in bold represent the difference in the levels of these hormones between admission for delivery and childbirth.
^aWelch's statistic revealed a statistically significant range at the mean levels of PRG and E2 difference during different delivery modes (*p*-value < .01).
^bKruskal-Wallis test has shown statistically significant range at the mean levels of RLX difference during different delivery modes (*p*-value < .01).

Figura 12. Niveles de progesterona ng/mL (PRG), estradiol pg/mL (E2) y relaxina pg/mL (RLX) en circulación materna durante primer trimestre, en el ingreso y justo antes del parto en mujeres con parto eutócico, instrumentado y cesárea. FTP: "Failure to progress". Fuente: Pappa 2022³⁸

Estas discrepancias en los resultados subrayan la complejidad de la relación entre las hormonas y la IUE durante la gestación y destacan la necesidad de investigaciones adicionales para comprender completamente esta relación.

Solamente un estudio previo ha explorado la relación entre los niveles de relaxina y las modificaciones anatómicas, encontrando una relación débilmente positiva entre los niveles

de relaxina y los cambios en la sínfisis púbica durante el parto ³⁷. Sin embargo, esta investigación se centró en la separación de la sínfisis púbica y no específicamente el MEA.

La falta de una evidencia clara de la relación entre la relaxina y el suelo pélvico en humanos, a pesar de los estudios en animales que sugieren un papel importante de esta hormona en la fisiología de las estructuras del suelo pélvico, puede atribuirse a varias razones:

- **Diferencias en la Fisiología:** La fisiología de la relaxina durante la gestación puede variar significativamente entre especies. Esto no sólo sucede con la relaxina, tanto la progesterona como los estrógenos tienen funciones diferentes en animales y en humanos durante la gestación y el ciclo menstrual. Por ejemplo, en ratones la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo es necesaria hasta el término. En cambio, en humanos la síntesis de progesterona se produce en la placenta ya desde el primer trimestre. Además, los niveles de relaxina varían entre especies. En humanos el pico se produce sobre las 12 semanas. Por el contrario, en muchas especies este pico se produce a la mitad de la gestación (ratones, ratas y cerdos). Incluso los efectos de la relaxina pueden variar entre especies. Los estudios que han demostrado efectos de la relaxina se han centrado principalmente en modelos animales, como ratones y ratas, que pueden no reflejar con precisión cómo funciona la relaxina en el cuerpo humano. Los primates no humanos, como los macacos, son más fisiológicamente similares a los humanos, pero realizar investigaciones en estas especies puede ser costoso y complicado ^{28,31}.
- **Detección Local vs. Circulación Materna:** La relaxina detectable en sangre periférica es solamente la producida por el ovario. La relaxina producida por el endometrio o la placenta puede tener efectos locales en los tejidos, pero estos cambios pueden no reflejarse claramente en los niveles circulantes de relaxina en sangre periférica. Esto dificulta la correlación entre los niveles hormonales medidos en sangre y los efectos locales en las estructuras del suelo pélvico ³¹.
- **Variabilidad Individual:** La respuesta de cada persona a las hormonas puede ser altamente variable debido a factores genéticos y otros factores individuales. Esto puede hacer que sea difícil encontrar una correlación significativa entre los niveles hormonales y los cambios en las estructuras del suelo pélvico, especialmente en estudios con muestras pequeñas.

-
- **Complejidad de las Interacciones:** La interacción entre las hormonas y las estructuras del suelo pélvico es compleja ya que pueden interactuar entre ellas potenciando su acción o disminuyéndola⁹². Comprender completamente estas interacciones requiere investigaciones exhaustivas y enfoques multidisciplinarios^{92,93}.

A pesar que no hemos podido demostrar esta relación de forma significativa, los resultados observados instan a persistir en la hipótesis inicial y seguir en esta línea de investigación.

Para abordar esta cuestión de manera más definitiva, se necesitarían investigaciones adicionales que tengan en cuenta estas complejidades y variabilidades que hemos visto hasta ahora. Sería interesante, además, añadir las mediciones de niveles de relaxina en el momento del parto, igual que hizo Pappa³⁸. Esto podría darnos una información valiosa sobre si los cambios en los niveles hormonales en momentos críticos, como el parto, tienen un impacto significativo en las estructuras del suelo pélvico.

En resumen, estos datos indican que las hormonas sexuales tienen un efecto en el suelo pélvico, pero este efecto depende de varios factores, incluida la concentración hormonal, el tejido en el que actúan y su interacción con otras hormonas.

6.2. Incontinencia urinaria de esfuerzo durante el embarazo y el posparto

La IU es un síntoma prevalente tanto durante el embarazo como en el período posparto. El tipo más común de IU es la IUE, y su incidencia tiende a aumentar a medida que avanza el embarazo. En la literatura, se han identificado diversos **factores de riesgo** asociados con su aparición, incluyendo la multiparidad, la edad materna mayor a 35 años, el sobrepeso u obesidad, el tabaquismo, el estreñimiento y la diabetes gestacional^{63,65}. En nuestro estudio, nos centramos en pacientes nulíparas consideradas de bajo riesgo. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad, el IMC ni el hábito de fumar, a pesar de que estos factores de riesgo eran más prevalentes en el grupo de mujeres incontinentes. Esto podría explicarse por el hecho de que la edad promedio de las mujeres en nuestra cohorte era de 31 años, con un IMC promedio de 25 kg/m², y sólo el 19% eran fumadoras.

Sin embargo, es importante destacar que observamos una relación significativa entre una **mayor** fuerza de la musculatura pélvica, evaluada mediante la escala de **Oxford** en el primer trimestre, y un **menor riesgo** de desarrollar **IUE** al final de la gestación. De hecho, el efecto preventivo del entrenamiento del suelo pélvico durante el embarazo ya ha sido demostrado

con anterioridad ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Este entrenamiento fortalece la musculatura, incrementando el volumen muscular, lo que provoca la elevación de los órganos pélvicos, el cierre del hiato del elevador, la reducción de la longitud del músculo pubococcígeo y la elevación de la posición en reposo de la vejiga. Todas estas adaptaciones ayudan para contrarrestar el aumento de la presión abdominal que se produce durante la gestación. Además, la musculatura fortalecida es menos susceptible a lesiones y posee una mayor reserva de fuerza, de modo que una lesión en estos músculos no resulta en una pérdida funcional significativa que pueda alcanzar el umbral donde la reducción de la presión de cierre uretral conduce a fugas. Incluso, un músculo dañado resulta más fácil de reentrenar, debido a que la adaptación neural y el aprendizaje motor previos facilitan su recuperación².

Nuestros hallazgos respaldan este consejo de **entrenamiento** de la **musculatura pélvica** tanto antes como durante el embarazo y así prevenir la aparición de síntomas de IU.

6.2.1. Incontinencia urinaria de esfuerzo en el postparto

En la mayoría de las pacientes que experimentan síntomas de IUE durante el embarazo, esta condición tiende a desaparecer en las semanas posteriores al parto ^{77,78}. Sin embargo, existe un grupo de mujeres para las cuales esta afección persiste en el periodo posparto. Entre los factores de riesgo adicionales para la IUE en el posparto se incluyen un mayor aumento de peso durante la gestación, un período expulsivo prolongado, mayor peso fetal y el tipo de parto ^{54,79,80}. En nuestro estudio, las pacientes con IUE en el posparto eran más mayores, con mayor IMC y mayor peso fetal, pero sin ser las diferencias estadísticamente significativas, aunque el peso fetal se aproximó a la significación estadística con un $p=0.06$. No encontramos diferencias con el tipo de parto y la ganancia ponderal durante la gestación.

Uno de los factores de riesgo más significativos para la persistencia de la IUE después del parto es la presencia de IUE durante el embarazo^{79,80}.

Nuestro estudio aporta evidencia adicional al confirmar que la **IUE** durante el **embarazo** es un **factor de riesgo** significativo para su **persistencia** en el **posparto**. Además, añade otro factor de riesgo previamente no analizado: la severidad de la incontinencia. La **severidad** de la IU es un factor de riesgo independiente para la persistencia de los síntomas de IU a los 6 meses del parto.

Este hallazgo sugiere que mujeres que presentan IUE durante el embarazo, tienen una mayor predisposición a desarrollar DSP en el posparto y este riesgo aumenta con la severidad de la

incontinencia. Esta predisposición podría estar vinculada a propiedades del colágeno presente en la MEC de los tejidos pélvicos⁵⁴, y por tanto estar relacionada con factores genéticos o hereditarios.

6.2.2. Incontinencia urinaria durante el embarazo y afectación en la calidad de vida

La IU en general tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las personas que la padecen. De igual manera ocurre si ésta sucede durante el embarazo. El metaanálisis realizado por Moosdorff-Steinhauser, que integró 13 estudios que evaluaban como afectaba la IU en la calidad de vida, unificó las mediciones de distintas escalas a una estandarizada del 0 a 100. La afectación se encontraba entre 9.5 y 34.1⁶².

Existe una considerable heterogeneidad en los métodos empleados para evaluar esta afectación en la calidad de vida⁶². El cuestionario ICIQ-UI es uno de los más comunes. Éste mide la afectación en una escala del 1 al 10.

En nuestro estudio, se emplearon dos cuestionarios: el ICIQ-SF y el SF-36. La utilización del cuestionario SF-36 nos permitió evaluar diversos dominios de la vida cotidiana, lo que a su vez nos permitió identificar en cuáles de estos dominios se experimentaba una afectación más notable. Un estudio previo había examinado la influencia de la IU en la calidad de vida de las mujeres embarazadas mediante el SF-36, encontrando diferencias estadísticamente significativas en los dominios de rol físico, función social y salud mental en pacientes con IU⁵⁹. Nuestros datos muestran que la IUE incide de manera significativa en la calidad de vida de las mujeres embarazadas. Las pacientes incontinentes obtuvieron puntuaciones más bajas en todos los dominios evaluados, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los mismos dominios que el estudio previo: rol **físico**, función **social** y salud **mental**. Además, observamos que la calidad de vida se ve más afectada en las pacientes que inician la sintomatología en el primer trimestre en comparación con las que desarrollan los síntomas en etapas posteriores del embarazo.

6.3. Modificaciones en el músculo elevador del ano durante el embarazo

Como hemos mencionado anteriormente, durante la gestación, se producen una serie de cambios anatómicos significativos en el cuerpo de la mujer para facilitar el crecimiento del

feto y su posterior nacimiento. Estas modificaciones se han comprobado con pruebas de imagen, como la ecografía 3D y 4D ^{7,101}.

El **MEA** experimenta un **aumento** en el **diámetro** de su hiato a medida que avanza la gestación. Esta adaptación anatómica es esencial para permitir el paso del feto durante el parto ^{10,41,42}.

Nuestro estudio respalda las observaciones previas en relación a las modificaciones en el MEA durante la gestación, confirmando estos cambios en su anatomía. Estas modificaciones incluyen un **aumento** en la **distensibilidad** del MEA hacia el final de la gestación, que coinciden con los hallazgos previos de Van Veelen en 2014 ¹⁰. Sin embargo, nuestros resultados relativos a la contractilidad del MEA, difieren de los publicados con anterioridad. En contraste, hemos observado una **disminución** en la **contractilidad** del MEA entre el primer y el tercer trimestre de embarazo.

Los resultados observados son coherentes con lo esperado, considerando que la composición de las fibras de colágeno en la musculatura del suelo pélvico se ve modificada.

En nuestro estudio se demuestra además que esta disminución en la **contractilidad** se **correlaciona** con una disminución en la fuerza muscular del MEA cuantificada con la escala de **Oxford**. Esta correlación entre la fuerza muscular y la exploración ecográfica concuerda con estudios previos ^{102,103}.

Muchas de las modificaciones sufridas por MEA durante el embarazo y el parto, pueden revertir mientras que, en otros casos, estas modificaciones se convierten en definitivas. Hay factores vinculados a este proceso de recuperación, siendo el principal de ellos el parto por cesárea. En cambio, en los **partos vaginales**, especialmente los instrumentados, estas **modificaciones no** son completamente **reversibles** ^{10,42,104}.

Es importante destacar que la persistencia de un hiato del elevador aumentado tras un parto vaginal se asocia a la avulsión del elevador del ano y además aumenta el riesgo de desarrollar un POP en el futuro ¹⁰⁴.

Estudios previos han identificado la **edad** y el **IMC** como factores **asociados** con un aumento en las **dimensiones** del **hiato** del **MEA** en mujeres nulíparas ¹⁰⁵. Nuestro estudio ha confirmado que esta relación también existe en mujeres **gestantes**.

Nuestra hipótesis esperaba encontrar niveles más altos de relaxina y progesterona, y niveles más bajos de estrógenos en los casos con mayores áreas del hiato del elevador y en aquéllas con menor contractilidad y mayor distensibilidad del MEA. Al contrario de nuestras

expectativas, **no** hemos identificado una **relación** significativa entre las **dimensiones** del **MEA** y las concentraciones **hormonales** en nuestro estudio.

Coincidiendo con nuestros resultados, un estudio paralelo realizado por Pappa también analizó la relación entre las concentraciones hormonales y las modificaciones anatómicas en el contexto del embarazo. Al igual que en nuestro estudio, Pappa no encontró diferencias significativas en esta relación, pero su investigación se centró en las modificaciones de la sínfisis púbica³⁸.

El nuestro, es el primer estudio que ha intentado demostrar la relación entre los niveles hormonales y las modificaciones del MEA que se producen a lo largo del embarazo.

A pesar de no encontrar una relación significativa, es interesante destacar que observamos que las pacientes que desarrollaron "ballooning" durante la gestación tenían valores más altos de relaxina en el primer y tercer trimestre en comparación con aquellas que no lo experimentaron. Aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, este hallazgo podría indicar una tendencia que merecería un nuevo intento de investigación de nuestra hipótesis.

6.4. Enfermedad hemorroidal durante el embarazo

Las hemorroides son una afección común durante el embarazo, y su incidencia tiende a aumentar a medida que avanza la gestación⁷⁰. Entre los factores de riesgo asociados a esta patología se encuentran la edad, el estreñimiento, el esfuerzo durante la evacuación, el vaciado intestinal incompleto, las heces duras y las enfermedades venosas crónicas¹⁰⁶. Aunque no hay estudios previos que analicen específicamente los factores de riesgo de hemorroides en gestantes, nuestro estudio confirma la alta prevalencia de esta afección tanto durante el embarazo como en el período posparto, con un pico notable en la prevalencia y la gravedad de los síntomas inmediatamente después del parto.

Este aumento en la prevalencia de hemorroides durante el período perinatal se puede atribuir a varios factores. Por un lado, el crecimiento del útero ejerce presión sobre el sistema digestivo, lo que puede dificultar la evacuación intestinal y contribuir al estreñimiento. Además, este aumento en la presión intraabdominal debido al crecimiento uterino puede interferir con el retorno venoso, lo que a su vez puede contribuir al estancamiento venoso, un factor conocido en la formación de hemorroides⁷⁰.

En nuestro estudio, no identificamos factores de riesgo específicos de hemorroides durante el embarazo, con la excepción de la presencia de síntomas previos al embarazo. Esto es coherente con la idea de que las mujeres que ya tenían esta afección antes del embarazo pueden experimentar una persistencia de los síntomas durante la gestación, ya que los factores de riesgo no sólo no disminuyen, sino que aumentan durante este período.

Además, no encontramos diferencias significativas en las concentraciones hormonales entre las gestantes con hemorroides y aquellas sin esta afección.

6.5. Repercusión en la práctica clínica

Durante el embarazo, se producen **cambios hormonales y anatómicos**, estas modificaciones en la musculatura del suelo pélvico se pueden detectar y evaluar mediante el estudio ecográfico del MEA.

En algunas mujeres, estos cambios pueden propiciar la aparición de **DSP**, como la IUE y las hemorroides.

Aquellas con una **mayor predisposición** pueden experimentar **síntomas tempranos** durante el embarazo, siendo esta condición un factor de **riesgo** para su **persistencia** después del parto. Además, las DSP durante el embarazo también pueden afectar la **calidad de vida** de las gestantes, contribuyendo a posibles problemas de salud mental y limitaciones en su vida social. Esto podría llevar a un aumento en el sedentarismo y la tristeza, con las consecuencias que esto podría tener tanto para las mujeres embarazadas como para el feto. Todo esto subraya la importancia de llevar a cabo medidas preventivas para prevenir o tratar de forma temprana la IUE durante el embarazo, con el objetivo de mejorar la experiencia y el bienestar de las gestantes.

Se ha demostrado que el entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico reduce el riesgo de IUE en el tercer trimestre y mejora la contractilidad del MEA. Además, el músculo entrenado tiene menos probabilidad de lesionarse durante el parto y se reentrena más fácilmente tras una lesión. Por lo tanto, enfatizamos la **importancia** de realizar ejercicios de **Kegel** durante el embarazo como parte de un enfoque **preventivo**.

Identificar tempranamente a las **gestantes** con **mayor riesgo** de DSP es crucial para implementar medidas preventivas desde el inicio del embarazo. Es fundamental subrayar, no solo el papel preventivo del entrenamiento del suelo pélvico, sino también su influencia positiva en la recuperación posparto². Además, es importante informar a las gestantes sobre

el incremento de DSP asociado al peso materno¹⁰⁷. Que las gestantes conozcan toda esta información las convierte en colaboradoras activas en la gestión de su salud durante el embarazo, lo que conduce a una mejor calidad de vida, una reducción de los síntomas posparto y beneficios a largo plazo. Esta política de detección e intervención es especialmente importante en las primíparas, dado que el primer parto suele causar el mayor daño al suelo pélvico⁸³.

En esta línea, hace unos años, se publicó el sistema 'UR-CHOICE' para la evaluación prenatal del riesgo de DSP, teniendo en cuenta los principales factores de riesgo asociados con esta condición. Propuesto por Wilson, este método busca estratificar a las gestantes en categorías de riesgo bajo, medio y alto. Dependiendo del nivel de riesgo asignado, se proporciona información detallada a las embarazadas, involucrándolas activamente en la comprensión de los riesgos de DSP asociados con el embarazo y el parto¹⁰⁸.

A pesar de que las hormonas, especialmente la relaxina, podrían estar involucradas en estos cambios, su relación con el suelo pélvico durante el embarazo sigue siendo objeto de investigación. Existen múltiples factores que pueden influir en los resultados, por lo que es importante comprenderlos y mitigar su impacto. Esto es esencial para mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología de las DSP durante el embarazo. La investigación en esta área debe continuar, ya que entender el origen de esta patología nos ayudaría a identificar a las mujeres en riesgo y desarrollar estrategias preventivas. Además, podríamos trabajar en terapias destinadas a modificar los cambios en la MEC.

6.6. Limitaciones y fortalezas de la tesis doctoral

Las **fortalezas** de la tesis doctoral incluyen su enfoque prospectivo y un largo seguimiento que incluye desde el primer trimestre del embarazo hasta los 6 meses posparto. Además, entre los criterios de inclusión están la nuliparidad y la ausencia de sintomatología previa de IU, hecho que permite controlar factores de confusión tan importantes como los partos previos y otros factores etiológicos de la IU.

Este es el primer estudio que analiza la relación entre los valores hormonales y las modificaciones del MEA y la presencia de hemorroides.

En cuanto a las **limitaciones**, el tamaño muestral de nuestro estudio es la principal limitación a considerar, ya que podría haber afectado la capacidad para detectar resultados significativos. Asimismo, no contamos con registros de la duración de la segunda fase del

expulsivo; un factor que varios estudios han relacionado con la IU posparto. También habría sido interesante poder relacionar la presencia de antecedente familiares de disfunciones de suelo pélvico en las participantes del estudio con la incidencia de IU durante la gestación. No disponíamos de esta información, pero habría sido útil para determinar si las gestantes que ya presentaban IU al inicio de la gestación podrían tener una predisposición a la debilidad del suelo pélvico debido a factores genéticos inherentes, como alteraciones en el colágeno. Otra limitación es no tener los datos sobre las medidas del MEA previas a la gestación. Este hecho nos ha obligado a comparar nuestros datos con otros estudios basados en nulíparas no gestantes.

7. CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

1. La incontinencia urinaria es una afección común durante el embarazo, siendo la incontinencia urinaria de esfuerzo la forma más prevalente. Su incidencia aumenta con la progresión del embarazo.
2. La presencia de incontinencia urinaria de esfuerzo durante el embarazo y su gravedad son factores predictores de su persistencia en el posparto.
3. La incontinencia urinaria tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las mujeres embarazadas, afectando especialmente al rol físico, la función social y la salud mental.
4. Un mayor tono en la musculatura del suelo pélvico durante el primer trimestre se asocia a menor riesgo de incontinencia urinaria de esfuerzo al final de la gestación.
5. Durante el embarazo, se observan cambios progresivos en el músculo elevador del ano para facilitar el parto vaginal, incluyendo el aumento de sus diámetros y su distensibilidad, así como la disminución de la contractilidad.
6. Existe una relación directa entre la fuerza de la musculatura pélvica, evaluada mediante la escala de Oxford, y la contractilidad del músculo elevador del ano medida por ecografía.
7. La edad y un mayor índice de masa corporal se asocian con dimensiones mayores del hiato del músculo elevador del ano en mujeres nulíparas.
8. Las hemorroides son más comunes durante el embarazo debido al aumento del estreñimiento, la presión intraabdominal y la estasis venosa. Se debe informar a las gestantes sobre medidas preventivas.
9. Niveles más elevados de progesterona durante el primer trimestre pueden tener un efecto en los tejidos del suelo pélvico generando una mayor predisposición a presentar incontinencia urinaria de esfuerzo durante la gestación.
10. No hemos identificado una relación significativa entre los niveles de estradiol y relaxina y la incontinencia urinaria de esfuerzo, ni entre los niveles de estradiol, relaxina y progesterona y las modificaciones anatómicas del músculo elevador del ano o las hemorroides.

8. BIBLIOGRAFÍA



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Eickmeyer SM. Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017 Aug;28(3):455–60.
2. Soave I, Scarani S, Mallozzi M, Nobili F, Marci R, Caserta D. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary incontinence during pregnancy and after childbirth and its effect on urinary system and supportive structures assessed by objective measurement techniques. Vol. 299, *Arch Gynecol Obstet*. Springer Verlag; 2019. p. 609–23.
3. Finazzi E, Salvatore S, Braga A, DeLancey J, Fernando R, Iacovelli V et al. Pathophysiology of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse and Faecal Incontinence. In: Cardozo L, Rovner E, Wagg A, Wein A, Abrams P, editors. *Incontinence*. 7th ed. Bristol: ICI-ICS. International Continence Society; 2023. p. 247–396.
4. Koelbl H, Halpern-Elenskaia K. Biochemical Properties and Hormonal Receptors of Pelvic Floor Tissues. In: Santoro GA, Wiczorek AP, Sultan AH, editors. *Pelvic Floor Disorders*. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2021. p. 25–30.
5. Maubon A, Aubard Y, Berkane V, Camezind-Vidal MA, Marès P, Rouanet JP. Magnetic resonance imaging of the pelvic floor. *Abdom Imaging*. 2003 Mar;28(2):217–25.
6. Dietz HP. Female pelvic floor dysfunction—an imaging perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb 20;9(2):113–21.
7. Dietz HP, Shek C, Clarke B. Biometry of the pubovisceral muscle and levator hiatus by three-dimensional pelvic floor ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jun 10;25(6):580–5.
8. Girvent M, Cassadó J, Molinet C, Rodríguez NL, Lleberia J, Romero M et al. Guia pràctica d'Ecografia del Sòl Pelvià. Secció de Sòl Pelvià de la Societat Catalana de Ginecologia i Obstetrícia. 2022. p. 1-24.
9. Dietz HP. Pelvic floor ultrasound: a review. Vol. 202, *Am J Obstet Gynecol*. 2010. p. 321–34.
10. Van Veelen GA, Schweitzer KJ, Van Der Vaart CH. Ultrasound imaging of the pelvic floor: Changes in anatomy during and after first pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Oct 1;44(4):476–80.

-
11. Dietz HP. Diagnosis of maternal birth trauma by pelvic floor ultrasound. Vol. 285, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Elsevier Ireland Ltd; 2023. p. 86–96.
 12. Rusavy Z, Paymova L, Kozerovsky M, Veverkova A, Kalis V, Kamel RA, et al. Levator ani avulsion: a Systematic evidence review (LASER). BJOG. 2022 Mar 1;129(4):517–28.
 13. Dietz HP, Shek C, De Leon J, Steensma AB. Ballooning of the levator hiatus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Jun;31(6):676–80.
 14. Peschers UM, Delancey J O L, Schaer GN. Exoanal ultrasound of the anal sphincter: normal anatomy and sphincter defects. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:999–1003.
 15. Copas P, Bukovsky A, Asbury B, Elder RF, Caudle MR. Estrogen, Progesterone, and Androgen Receptor Expression in Levator Ani Muscle and Fascia. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10(8):785–95.
 16. Diaz EC, Briggs M, Wen Y, Zhuang G, Wallace SL, Dobberfuhr AD, et al. Characterizing relaxin receptor expression and exploring relaxin’s effect on tissue remodeling/fibrosis in the human bladder. BMC Urol. 2020 Apr 22;20(1).
 17. Cernaro V, Lacquaniti A, Lupica R, Buemi A, Trimboli D, Giorgianni G, et al. Relaxin: New Pathophysiological aspects and pharmacological perspectives for an old protein. Med Res Rev. 2014;34(1):77–105.
 18. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause Int. 2013 Dec 1;19(4):155–62.
 19. Bodner-Adler B, Bodner K, Kimberger O, Halpern K, Rieken M, Koelbl H, et al. Role of serum steroid hormones in women with stress urinary incontinence: a case–control study. BJU Int. 2017 Sep 1;120(3):416–21.
 20. Ozbek E, Dursun M, Otunctemur A, Sami Cakir S, Can Polat E. Stress urinary incontinence in premenopausal and postmenopausal women: evaluation of serum estradiol levels and bone mineral density. Minerva Ginecol. 2014 Jun;66(3):293–8.
 21. Ahn KH, Kim T, Hur JY, Kim SH, Lee KW, Kim YT. Relationship between serum estradiol and follicle-stimulating hormone levels and urodynamic results in women with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J. 2011 Jun 27;22(6):731–7.
 22. Swift SE, Ostergard DR. Effects of progesterone on the urinary tract. Int Urogynecol J. 1993 Aug;4(4):232–6.

-
23. Hisaw FL. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Exp Biol Med*. 1926 May 1;23(8):661–3.
 24. Fevold HL, Hisaw FL, Meyer RK. The relaxative hormone of the corpus luteum. Its purification and concentration. *J Am Chem Soc*. 1930 Aug 1;52(8):3340–8.
 25. Wahl LM, Blandau RJ, Page RC. Effect of Hormones on Collagen Metabolism and Collagenase Activity in the Pubic Symphysis Ligament of the Guinea Pig. *Endocrinology*. 1977 Feb;100(2):571–9.
 26. Weiß M, Nagelschmidt M, Struck H. Relaxin and Collagen Metabolism. *Hormone and Metabolic Research*. 1979 Jun 17;11(06):408–10.
 27. Bryant-Greenwood Gillian D, Schwabe C. Human Relaxins: Chemistry and Biology. *Endocr Rev*. 1994;15(1):5–26.
 28. Jelinic M, Marshall SA, Stewart D, Unemori E, Parry LJ, Leo CH. Peptide hormone relaxin: from bench to bedside. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314:753–60.
 29. Summers RJ. Themed Section: Recent Progress in the Understanding of Relaxin Family Peptides and their Receptors. *Br J Pharmacol*. 2017;174(10):915–20.
 30. Wen Y, Zhao YY, Polan ML, Chen B. Effect of relaxin on TGF- β 1 expression in cultured vaginal fibroblasts from women with stress urinary incontinence. *Reprod Sci*. 2008 Apr;15(3):312–20.
 31. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1160:130–5.
 32. Høj PH, Møller-Sørensen J, Wissing AL, Alatraktchi FAZ a. Electrochemical biosensors for monitoring of selected pregnancy hormones during the first trimester: A systematic review. *Talanta*. 2023 Jun 1;258.
 33. Dukic J, Ehlert U. Longitudinal Course of Sex Steroids from Pregnancy to Postpartum. *Endocrinology (United States)*. 2023 Aug 1;164(8).
 34. Kristiansson P, Samuelsson E, Von Schoultz BO, Sva˚rdsudd K. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. *C Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:1125–30.
 35. Harvey MA, Johnston SL, Davies GA. Mid-trimester serum relaxin concentrations and post-partum pelvic floor dysfunction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(12):1315–21.

-
36. Tincello DG, Teare J, Fraser WD. Second trimester concentration of relaxin and pregnancy related incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Feb;106(2):237–8.
 37. Wang Y, Li YQ, Tian MR, Wang N, Zheng ZC. Role of relaxin in diastasis of the pubic symphysis peripartum. *World J Clin Cases.* 2021 Jan 6;9(1):91–100.
 38. Pappa C, Gkrozou F, Dimitriou E, Tsonis O, Kitsouli A, Varvarousis D, et al. Can maternal hormones play a significant role in delivery mode? *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2022 Oct 3;42(7):2779–86.
 39. van Geelen JM, Lemmens WAJG, Eskes TKAB, Martin CB. The urethral pressure profile in pregnancy and after delivery in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Nov;144(6):636–49.
 40. Samuel C, Coghlan J, Bateman J. Effects of relaxin, pregnancy and parturition on collagen metabolism in the rat pubic symphysis. *J Endocrinol.* 1998 Oct 1;159(1):117–25.
 41. Shek KL, Kruger J, Dietz HP. The effect of pregnancy on hiatal dimensions and urethral mobility: An observational study. *Int Urogynecol J.* 2012;23(11):1561–7.
 42. Sanozidis A, Mikos T, Assimakopoulos E, Athanasiadis A, Tantanassis T, Tarlatzis BC, et al. Changes in levator hiatus dimensions during pregnancy and after delivery in nulliparas: a prospective cohort study using 3D transperineal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jun 3;31(11):1505–12.
 43. Wijma J, Potters AEW, Wolf BTHM, Tinga DJ, Aarnoudse JG. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract during pregnancy. *BJOG.* 2001 Jul;108(7):726–32.
 44. Wijma J, Potters AEW, Wolf BTHM, Tinga DJ, Aarnoudse JG. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract following spontaneous vaginal delivery. *BJOG.* 2003 Jul;110(7):658–63.
 45. Siafarikas F, Stær-Jensen J, Hilde G, Bø K, Ellström Engh M. Levator hiatus dimensions in late pregnancy and the process of labor: A 3- and 4-dimensional transperineal ultrasound study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):484.e1-484.e7.
 46. Lanzarone V, Dietz HP. Three-dimensional ultrasound imaging of the levator hiatus in late pregnancy and associations with delivery outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Jun;47(3):176–80.

-
47. Kamel R, Montaguti E, Nicolaides KH, Soliman M, Dodaro MG, Negm S, et al. Contraction of the levator ani muscle during Valsalva maneuver (coactivation) is associated with a longer active second stage of labor in nulliparous women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Feb 1;220(2):189.e1-189.e8.
 48. Youssef A, Montaguti E, Dodaro MG, Kamel R, Rizzo N, Pilu G. Levator ani muscle coactivation at term is associated with longer second stage of labor in nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May 1;53(5):686–92.
 49. Van Veelen GA, Schweitzer KJ, Van Hoogenhuijze NE, Van Der Vaart CH. Association between levator hiatal dimensions on ultrasound during first pregnancy and mode of delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar 1;45(3):333–8.
 50. Temtanakitpaisan T, Chantarasorn V, Bunyavejchevin S. Correlations of third-trimester hiatal biometry obtained using four-dimensional translabial ultrasonography with the delivery route in nulliparous pregnant women. *Ultrasonography*. 2015 Aug 13;35(1):55–60.
 51. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. Vol. 29, *Int Urogynecol J*. Springer London; 2018. p. 327–38.
 52. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An international urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010 Jan;29(1):4–20.
 53. Dieter AA, Wilkins MF, Wu JM. Epidemiological trends and future care needs for pelvic floor disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Jan 1;27(5):380–4.
 54. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sjöström S, et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence. In: Cardozo L, Rovner E, Wagg A, Wein A, Abrams P, editors. *Incontinence*. 7th ed. Bristol UK: ICI-ICS; 2023. p. 13–130.
 55. Mou T, Warner K, Brown O, Yeh C, Beestrum M, Kenton K, et al. Prevalence of pelvic organ prolapse among US racial populations: A systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. Vol. 40, *Neurourol Urodyn*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1098–106.

-
56. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Nov;189(5):1268–74.
 57. Volløyhaug I, Mørkved S, Salvesen Ø, Salvesen K. Pelvic organ prolapse and incontinence 15–23 years after first delivery: a cross-sectional study. *BJOG*. 2015 Jun 16;122(7):964–71.
 58. Hendrix SL. Effects of Estrogen with and Without Progestin on Urinary Incontinence. *JAMA*. 2005 Feb 23;293(8):935.
 59. Martínez Franco E, Parés D, Lorente Colomé N, Méndez Paredes JR, Amat Tardiu L. Urinary incontinence during pregnancy. Is there a difference between first and third trimester? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov 1;182:86–90.
 60. Parés D, Martínez-Franco E, Lorente N, Viguer J, Lopez-Negre JL, Mendez JR. Prevalence of fecal incontinence in women during pregnancy: A large cross-sectional study. *Dis Colon Rectum*. 2015 Nov 1;58(11):1098–103.
 61. Palmieri S, De Bastiani SS, Degliuomini R, Ruffolo AF, Casiraghi A, Vergani P, et al. Prevalence and severity of pelvic floor disorders in pregnant and postpartum women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Aug 1;158(2):346–51.
 62. Moosdorff-Steinhauser HFA, Berghmans BCM, Spaanderma MEA, Bols EMJ. Prevalence, incidence and bothersomeness of urinary incontinence in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021 Jul 13;32(7):1633–52.
 63. Barbosa L, Boaviagem A, Moretti E, Lemos A. Multiparity, age and overweight/obesity as risk factors for urinary incontinence in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *Int Urogynecol J*. Springer London; 2018. p. 1413–27.
 64. Sangsawang B, Sangsawang N. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. *Int Urogynecol J*. 2013 Jun 23;24(6):901–12.
 65. Sangsawang B. Risk factors for the development of stress urinary incontinence during pregnancy in primigravidae: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;178:27–34.
 66. Falconer C, Ekman G, Malmström A, Ulmsten U. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstetrics and Gynecology*. 1994;84(4).

-
67. Keane DP, Sims TJ, Abrams P, Bailey AJ. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. *BJOG*. 1997;104(9):994–8.
 68. O’Boyle AL, Woodman PJ, O’Boyle JD, Davis GD, Swift SE. Pelvic organ support in nulliparous pregnant and nonpregnant women: A case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):99–102.
 69. Sze E, Sherard GB 3rd, Dolezal JM. Pregnancy, labor, delivery, and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov;100(5):981–6.
 70. Rao SSC, Qureshi WA, Yan Y, Johnson DA. Constipation, Hemorrhoids, and Anorectal Disorders in Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2022 Oct 1;117(10 S):16–25.
 71. Johannessen HH, Mørkved S, Stordahl A, Sandvik L, Wibe A. Anal incontinence and Quality of Life in late pregnancy: A cross-sectional study. *BJOG*. 2014;121(8):978–87.
 72. Solans-Domènech M, Sánchez E, Espuña-Pons M. Urinary and Anal Incontinence During Pregnancy and Postpartum Incidence, Severity, and Risk Factors. *Obstet Gynecol*. 2010;115:618–46.
 73. van Brummen HJ, Bruinse HW, van de Pol G, Heintz APM, van der Vaart CH. Defecatory symptoms during and after the first pregnancy: Prevalences and associated factors. *Int Urogynecol J*. 2006;17(3):224–30.
 74. King VG, Boyles SH, Worstell TR, Zia J, Clark AL, Gregory WT. Using the Brink score to predict postpartum anal incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):486.e1-486.e5.
 75. Liang CC, Tseng LH, Horng SG, Lin IW, Chang SD. Correlation of pelvic organ prolapse quantification system scores with obstetric parameters and lower urinary tract symptoms in primiparae postpartum. *Int Urogynecol J*. 2007;18(5):537–41.
 76. Stær-Jensen J, Siafarikas F, Hilde G, Benth JS, BØ K, Engh ME. Postpartum recovery of levator hiatus and bladder neck mobility in relation to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar 27;125(3):531–9.
 77. Zhu L, Li L, Lang JH, Xu T. Prevalence and risk factors for peri- and postpartum urinary incontinence in primiparous women in China: A prospective longitudinal study. *Int Urogynecol J*. 2012;23(5):563–72.

-
78. Arrue M, Ibañez L, Paredes J, Murgiondo A, Belar M, Sarasqueta C, et al. Stress urinary incontinence six months after first vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(2):210–4.
 79. Diez-Itza I, Arrue M, Ibañez L, Murgiondo A, Paredes J, Sarasqueta C. Factors involved in stress urinary incontinence 1 year after first delivery. *Int Urogynecol J.* 2010;21(4):439–45.
 80. Matthews CA. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014 Oct 1;26(5):393–7.
 81. Diez-Itza I, Zubikarai M, Galan C, Ginto L, Saro J, Arrue M. Factors involved in the persistence of stress urinary incontinence from postpartum to 12 years after first delivery. *Neurourol Urodyn.* 2020 Aug 1;39(6):1849–55.
 82. Gyhagen M, Åkervall S, Milsom I. Clustering of pelvic floor disorders 20 years after one vaginal or one cesarean birth. *Int Urogynecol J.* 2015 Aug 28;26(8):1115–21.
 83. van Gruting IMA, van Delft KWM, Sultan AH, Thakar R. Natural history of levator ani muscle avulsion 4 years following childbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Aug 1;58(2):309–17.
 84. Wesnes S, Hunskaar S, Bo K, Rortveit G. The effect of urinary incontinence status during pregnancy and delivery mode on incontinence postpartum. A cohort study. *BJOG.* 2009 Apr 11;116(5):700–7.
 85. Wang K, Xu X, Jia G, Jiang H. Risk Factors for Postpartum Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2020 Dec 7;27(12):2129–45.
 86. Handa VL, Blomquist JL, Roem J, Muñoz A, Dietz HP. Pelvic Floor Disorders After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019 Jan;25(1):3–7.
 87. Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Delivery mode and the risk of levator muscle avulsion: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019 Jun 1;30(6):901–7.
 88. Novellas S, Chassang M, Verger S, Bafghi A, Bongain A, Chevallier P. MR features of the levator ani muscle in the immediate postpartum following cesarean delivery. *Int Urogynecol J.* 2010 May 19;21(5):563–8.
 89. Albrich S, Laterza R, Skala C, Salvatore S, Koelbl H, Naumann G. Impact of mode of delivery on levator morphology: a prospective observational study with three-

-
- dimensional ultrasound early in the postpartum period. *BJOG*. 2012 Jan 10;119(1):51–61.
90. Nelson RL, Go C, Darwish R, Gao J, Parikh R, Kang C, et al. Cesarean delivery to prevent anal incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019 Sep 4;23(9):809–20.
91. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Bartram CI. Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. *BMJ*. 1994 Apr 2;308(6933):887–91.
92. Hashem G, Zhang Q, Hayami T, Chen J, Wang W, Kapila S. Relaxin and β -estradiol modulate targeted matrix degradation in specific synovial joint fibrocartilages: Progesterone prevents matrix loss. *Arthritis Res Ther*. 2006 Jun 19;8(4).
93. Dehghan F, Yusof A, Muniandy S, Salleh N. Estrogen receptor (ER)- α , β and progesterone receptor (PR) mediates changes in relaxin receptor (RXFP1 and RXFP2) expression and passive range of motion of rats' knee. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015 Nov;40(3):785–91.
94. Hewett TE, Zazulak BT, Myer GD. Effects of the menstrual cycle on anterior cruciate ligament injury risk: A systematic review. Vol. 35, *Am J Sports Med*. 2007. p. 659–68.
95. Hansen M, Kjaer M. Sex hormones and tendon. *Adv Exp Med Biol*. 2016;920:139–49.
96. Marques Gomes Delmanto LR, Omodei MS, Bueloni-Dias F, Pontes AG, Delmanto A, Spadoto-Dias D, et al. Three-dimensional ultrasound evaluation of the pelvic floor in postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas*. 2021 Jan 1;143:65–71.
97. Ulmsten U, Ekman G, Giertz G, Malmstrom A. Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987 Jan 11;66(5):455–7.
98. Woodley SJ, Boyle R, Cody JD, Mørkved S, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Dec 22;2017(12).
99. Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Torjusen IH, Mørkved S. Does regular exercise including pelvic floor muscle training prevent urinary and anal incontinence during pregnancy? A randomised controlled trial. *BJOG*. 2012;119(10):1270–80.

-
100. Schreiner L, Crivelatti I, de Oliveira JM, Nygaard CC, dos Santos TG. Systematic review of pelvic floor interventions during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct 1;143(1):10–8.
 101. Van Veelen GA, Schweitzer KJ, Van Der Vaart CH. Reliability of pelvic floor measurements on three- and four-dimensional ultrasound during and after first pregnancy: Implications for training. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Nov;42(5):590–5.
 102. Volløyhaug I, Mørkved S, Salvesen O, Salvesen KA. Assessment of pelvic floor muscle contraction with palpation, perineometry and transperineal ultrasound: A cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun 1;47(6):768–73.
 103. Martínez Franco E, López Negre JL, Parés D, Ros Cerro C, Amat Tardiu L, Cuadras D, et al. Anatomic and functional evaluation of the levator ani muscle after an obstetric anal sphincter injury. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):1001–6.
 104. Shek KL, Dietz HP. The Effect of Childbirth on Hiatal Dimensions. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1272–80.
 105. Nesbitt-Hawes EM, Dietz HP, Abbott JA. Morphometry of the nulliparous pelvic floor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Nov 1;52(5):672–6.
 106. Lohsiriwat V, Sheikh P, Bandolon R, Ren DL, Roslani AC, Schaible K, et al. Recurrence Rates and Pharmacological Treatment for Hemorrhoidal Disease: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2023 Jan 1;40(1):117–32.
 107. Diez-Itza I, Ibañez L, Arrue M, Paredes J, Murgiondo A, Sarasqueta C. Influence of maternal weight on the new onset of stress urinary incontinence in pregnant women. *Int Urogynecol J.* 2009;20(10):1259–63.
 108. Wilson D, Dornan J, Milsom I, Freeman R. UR-CHOICE: can we provide mothers-to-be with information about the risk of future pelvic floor dysfunction? *Int Urogynecol J.* 2014 Nov 17;25(11):1449–52.

