



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Relaxina en madres de hijos con hipotonía muscular e
hiperlaxitud articular**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Ciencias de la Salud

AUTOR

José Manuel YAMPUFÉ CORNETERO

ASESOR

Ricardo TERUKINA TERUKINA

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

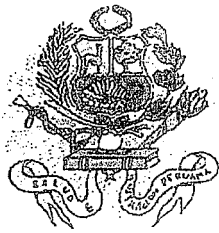
Referencia bibliográfica

Yampufé J. Relaxina en madres de hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2017.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA
SECCIÓN DOCTORAL

Vice Decanato de Investigación y Unidad de Post Grado



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los veintiún días, del mes de Junio del año dos mil diecisiete, siendo las 12.00m., ante el Jurado de Sustentación, bajo la Presidencia del Dr. **JAVIER RUBÉN TOVAR BRANDAN**, y los Miembros del mismo, los Doctores:

| | |
|--|-------------------|
| DR. JAVIER RUBÉN TOVAR BRANDAN | PRESIDENTE |
| DR. JUAN ERNESTO DENEGRI ARCE | MIEMBRO |
| DRA. ZAIDA ZAGACETA GÜEVARA | MIEMBRO |
| DRA. ELYDIA CORNELIA MUJICA ALBÁN | MIEMBRO |
| DR. RICARDO TERUKINA TERUKINA | ASESOR |

El postulante al Grado de Doctor en Ciencias de la Salud, es Magíster en Fisiología, Don **José Manuel Yampufé Cornetero**, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su Tesis titulada: "**RELAXINA EN MADRES DE HIJOS CON HIPOTONÍA MUSCULAR E HIPERLAXITUD ARTICULAR**", para optar el Grado Académico de Doctor.


Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, después de la cual obtuvo la siguiente calificación **B Muy Bueno 18**, a continuación el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina proponga que se le otorgue al Magíster **José Manuel Yampufé Cornetero** el Grado Académico de Doctor en Ciencias de la Salud.


Se expide la presente Acta en tres originales y siendo las 1.50 pm. se da por concluido el acto académico de sustentación.


DR. JUAN ERNESTO DENEGRI ARCE
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. ZAIDA ZAGACETA GÜEVARA
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. ELYDIA CORNELIA MUJICA ALBÁN
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DR. RICARDO TERUKINA TERUKINA
ASESOR DE LA TESIS DE SUSTENTACIÓN


DR. JAVIER RUBÉN TOVAR BRANDAN
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

**RELAXINA EN MADRES DE HIJOS CON HIPOTONÍA MUS-
CULAR E HIPERLAXITUD ARTICULAR**

Agradecimiento

Al Dr. Ricardo Terukina Terukina por su importante conocimiento como asesor de tesis.

A mi Familia por su apoyo Permanente.

A los Colegas Tecnólogos Médicos, Médicos y Docentes de nuestra Universidad que permitieron el desarrollo del trabajo.

INDICE

Pág.

I. LISTA DE TABLAS

II. RESUMEN

| | |
|--|-----------|
| CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 Situación Problemática | 2 |
| 1.2 Formulación del Problema | 4 |
| 1.3 Justificación teórica | 4 |
| 1.4 Justificación práctica | 5 |
| 1.5 Objetivos | 5 |
| 1.5.1 Objetivo general | 5 |
| 1.5.2 Objetivos específicos | 6 |
| CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO | 7 |
| 2.1 Marco Filosófico o epistemológico | 7 |
| 2.2 Antecedentes y Bases Teóricas | 8 |
| CAPITULO 3. METODOLOGÍA | 32 |
| 3.1. Hipótesis..... | 32 |
| 3.2. Operacionalización de variables | 33 |
| 3.3. Tipo de estudio | 35 |
| 3.4. Población y muestra | 34 |
| 3.5. Unidad de análisis | 34 |
| 3.6. Criterio de selección de muestra | 34 |
| 3.7. Criterios de inclusión | 34 |
| 3.8. Criterios de exclusión | 34 |
| 3.9. Materiales para el estudio..... | 35 |
| 3.10. Procedimientos de recolección de datos | 35 |
| CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 38 |
| 4.1. Resultados | 38 |
| 4.2. Discusión..... | 46 |
| III. CONCLUSIONES | 51 |
| IV. RECOMENDACIONES | 52 |
| V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 53 |
| VI. ANEXOS | 65 |

ÍNDICE DE TABLAS

| TABLA N° | | Pág. |
|-----------------|--|-------------|
| 1 | Niveles de relaxina materna según presencia de hiperlaxitud articular en los hijos. | 38 |
| 2 | Niveles de relaxina materna según presencia de hiperlaxitud articular en los hijos a nivel del mar. | 38 |
| 3 | Niveles de relaxina materna según presencia de hiperlaxitud articular en los hijos en la altura. | 38 |
| 4 | Niveles de relaxina materna a nivel del mar y en la altura. | 39 |
| 5 | Niveles de relaxina en madres de hijos con hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura. | 39 |
| 6 | Niveles de relaxina en madres de hijos sin hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura. | 39 |
| 7 | Niveles de relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular. | 40 |
| 8 | Niveles de relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular a nivel del mar. | 40 |
| 9 | Niveles de relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular en la altura. | 40 |
| 10 | Niveles de relaxina en niños a nivel del mar y en la altura. | 41 |
| 11 | Niveles de relaxina en niños con hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura. | 41 |
| 12 | Niveles de relaxina en niños sin hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura. | 41 |
| 13 | Diferencia de niveles de relaxina materna y del hijo según presencia de hiperlaxitud en el hijo a nivel del mar. | 43 |
| 14 | Diferencia de niveles de relaxina materna y del hijo según presencia de hiperlaxitud en el hijo en la altura. | 44 |

II. RESUMEN

Se estudió los niveles de relaxina en suero de madres de hijos con Hipotonía muscular e Hiperlaxitud Articular.

El estudio se realizó en 107 madres de hijos con Hipotonía muscular e Hiperlaxitud Articular.

La relaxina fue medida por RIA (Radioinmunoanálisis), con el uso de kits de los Laboratorios Immunodiagnostik (Alemania) marcada con I-125 y con el uso del equipo Contador de centelleo gamma del laboratorio del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

En el estudio se encontró que los niveles de relaxina en madres que viven a nivel del mar y en altura sin presencia de hipotonía e hiperlaxitud es 165.92 pcg/ml. Así mismo, los niveles de relaxina son mayores en madres cuyos hijos tienen hipotonía e hiperlaxitud articular 193.49 pcg/ml que corresponde a la denominación de altamente significativo.

Igualmente existe un aumento de los niveles de la hormona relaxina materna en madres que viven a nivel del mar 215.54 pcg/ml y 181.64 pcg/ml en altura.

Se encontró diferencias no significativas $P > 0,05$ en la mayoría de resultados de los niveles de relaxina tanto en madre como en el hijo.

Existe correlación entre los niveles de relaxina materna y del hijo, tanto a nivel del mar como en la altura. Se observa que existe una correlación lineal positiva entre débil y moderada, siendo mayor y significativa a nivel de mar ($p = 0,0279$).

Existe una correlación lineal positiva débil a moderada entre los niveles de relaxina de la madre y sus correspondientes hijos, siendo esta mayor a nivel del mar que en la altura.

Palabras claves: Niveles relaxina, niños con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular.

ABSTRACT

The levels of serum relaxin in mothers of children with muscular hypotonia and Articular hypermobility were studied.

The study was carried out in 107 mothers of children with Muscle Hypotonia and Hi-Perlaxitude Articular.

The relaxin was measured by RIA (Radioimmunoassay), using kits from Immunodiagnostik Laboratories (Germany) marked with I-125 and with the use of gamma scintillation counting equipment from the laboratory of the Clinical Research Institute of the National University of San Marcos.

The study found that the levels of relaxin in mothers living at sea level and in height without presence of hypotonia and hyperlaxity is 165.92 pcg / ml. Likewise, relaxin levels are higher in mothers whose children have hypotonia and joint hypermobility 193.49 pcg / ml corresponding to the denomination of highly significant.

There is also an increase in maternal relaxin hormone levels in mothers living at sea level 215.54 pg / ml and 181.64 pg / ml in height.

We found non-significant differences $P > 0.05$ in the majority of results of relaxin levels in both mother and child.

There is a correlation between maternal and child relaxin levels, both at sea level and in height. It is observed that there is a positive linear correlation between weak and moderate, being greater and significant at sea level ($p = 0.0279$).

There is a weak to moderate positive linear correlation between the relaxin levels of the mother and her corresponding offspring, which is higher at sea level than in height.

Key words: Relaxin levels, children with muscle hypotonia and joint hyperlaxity.

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

La relaxina es una hormona peptídica, producida por el cuerpo lúteo y la placenta durante el embarazo. (Wikipedia.)

Según Weiss (1989), afirma que “Funcionalmente la relaxina inhibe las contracciones espontáneas de la musculatura uterina y facilita el parto, al soltar los ligamentos de la sínfisis pubiana y ablandar el cuello uterino, dado que sus efectos cuentan la estimulación de la formación de colagenasa y la inhibición de la producción de colágeno. También hay una producción local en el útero de cantidades menores de relaxina, y existen evidencias en favor de que el ablandamiento del cuello uterino cerca de la fecha del parto se debe a un efecto local paracrino de la relaxina. En los hombres, mejora la motilidad del espermatozoide en el semen y facilita la penetración de los espermatozoides en los ovocitos”

Según los autores Mookerjee *et al.*, (2006) afirman que “Así mismo, la relaxina afecta el metabolismo del colágeno, inhibiendo la síntesis de colágeno y aumentando su degradación mediante el incremento de las metaloproteinas matrices. También mejora la angiogénesis y es un potente vasodilatador renal”

El presente estudio dará a conocer los valores de la hormona relaxina en suero plasmático de madres de hijos con diagnóstico de Hipotonía muscular e Hiperlaxitud Articular en la población peruana, permitiendo afirmar que la concentración de la hormona relaxina de la madre influye en el estado de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular en los músculos y ligamentos de sus hijos.

Por la labor asistencial como fisioterapeuta, atendiendo a niños diagnosticados con displasia de cadera, y con alteraciones de postura de la infancia y adolescencia, siempre me cuestionaba el diagnóstico que se le daba a este tipo de pacientes quienes además de presentar displasia de cadera tenían parálisis cerebral del tipo hipotónico. Así realicé el primer estudio “Relaxina

en mujeres embarazadas a nivel del mar y en altura” confirmando que por el comportamiento hormonal de la progesterona y estrógenos existe una variación en la hormona relaxina. (Yampufé, 2010)

Considerando la interacción hormonal: progesterona, estrógenos y relaxina y su relación con el colágeno, inicié este segundo estudio para determinar si los valores de la relaxina en madres de hijos hipotónicos e hiperlaxos tenían influencia sobre estos pacientes. Así mismo teniendo en cuenta la geografía de nuestro país debía considerarse el comportamiento de la hormona relaxina en diversas latitudes, ampliando el estudio a ciudades como Cerro de Pasco (4388msn), Arequipa (2328msn), Cusco (3399 msn) y Lima (118 msn).

La variación de la hormona relaxina en las madres de hijos con Hipotonía muscular e hiperlaxitud articular, complementará el diagnóstico de profesionales de la salud como Pediatras, Ortopedistas - traumatólogos, Terapeutas físicos, al plantear el abordaje temprano e ideal para el tratamiento de estos niños.

Los trabajos de relaxina en humanos en nuestro país y en Latinoamérica son escasos, por lo que es necesario investigar valores referenciales de esta hormona en la población.

1.1. Situación Problemática

Desde hace algunos años se registra en el país un incremento de las alteraciones posturales en la población infantil como: escoliosis, pie plano, torsiones femorales y tibiales, alteraciones angulares de los miembros, así como la enfermedad luxante de la cadera, teniendo todas ellas como antecedente principalmente la hipotonía muscular y laxitud articular . (Peterson, 1996)

Del mismo modo, cada vez se observa a más niños hipotónicos con sobrepeso y también flácidos, como "muñecos de trapo", cuyo volumen masa corporal no es más que una mezcla de tejido conectivo

más tejido graso, con una pobreza de masa muscular. Mookerjee et al., (2006) afirman que “Considerando que la relaxina, inhibe la síntesis de colágeno”, se podría considerar como una de las responsables de la alteración de este tejido.

El niño hipotónico o con tono disminuido siempre constituye un reto en el diagnóstico. La relación entre edad cronológica y edad neurológica es importante en el desarrollo motor del niño, considerando que la pregunta frecuente de los padres es “mi hijo ya tiene 1 año y no gatea o también dice ya tiene 2 años y no camina”. El intervalo de edad es fundamental en los tres primeros años de vida.

En la consulta médica así como en la sala de atención del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hogar Clínica San Juan de Dios, se observan niños cuyas edades oscilan entre 06 a 36 meses y que presentan como característica, una marcada hipotonía muscular y laxitud articular, factor condicionante para un retraso en el desarrollo motor. Se conoce que la laxitud articular y la hipotonía muscular son factores condicionantes para diversas alteraciones posturales en el niño.

Existen enfermedades congénitas como la displasia de cadera, o el pie plano valgo, que por la hipotonía muscular e hiperlaxitud articular no permite un buen desarrollo de la articulación. Por esta razón se considera importante transmitir ciertas consideraciones acerca de esta enfermedad para contribuir a su mejor manejo y comprensión desde la atención primaria. (Pérez et al ,2003. p.8)

Se ha creído conveniente determinar los niveles de relaxina en suero de madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular, con la finalidad de encontrar un indicador en las alteraciones presentadas.

En el Perú no existen estudios similares al planteado, por lo que es importante conocer más sobre sus niveles y el comportamiento de la esta hormona.

1.2. Formulación del Problema

¿Los niveles de la hormona relaxina varían en las madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular?

1.3. Justificación Teórica del Problema

Mónica Guma en el estudio “Una estimación de la laxitud articular en consulta externa” encontró que los casos de laxitud articular era más frecuente en mujeres. (Guma, 2001, p 300)

La relaxina favorece la distensión del tejido conectivo, tanto denso como laxo, generando hipermovilidad en las articulaciones, haciéndolas inestables y vulnerables a la presión gravitatoria y peso del mismo individuo.

La relaxina actúa sobre el tejido conectivo y sus concentraciones, en suero humano han sido poco estudiadas. “Se ha encontrado que la hormona en estudio tiene niveles altos en la gestación, sobre todo en el tercer mes y que debe influir en la distensión del tejido conectivo”. (Enriquez, 2003; Orellana, 201)

.”La relaxina cuando llega a niveles altos produce una relajación de ligamentos y del tejido conectivo en general. Influyen sobre este mismo sistema las situaciones de estrés crónico, estrés por gestación, entre otras, las mismas que son causadas por factores medioambientales propios de nuestra sociedad actual.” (Best & Taylor, 2001.p.779)

1.4. Justificación Práctica

El presente estudio determinará niveles de relaxina en suero plasmático de madres de hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud a nivel del mar y altura, con la finalidad de profundizar los estudios del papel de la relaxina en este grupo de población.

La Hiperlaxitud Articular en el niño es una de las patologías con alta incidencia en la población infantil que acude al Hogar Clínica San Juan de Dios de Lima (Informe de la unidad de estadística e informática del Hogar Clínica San Juan de Dios de Lima.2013).

El contar con valores referenciales de relaxina en madres de niños con hipotonía e hiperlaxitud ayudará hacer un diagnóstico precoz en futuros casos, haciendo efectiva la intervención.

Si se determina que los niveles de relaxina materna son altos en las madres con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular se puede realizar una intervención desde la fase del neonato.

El estudio permitirá que los profesionales especializados apliquen las técnicas fisioterapéuticas adecuadas. Las terapias manuales contribuirán a que el tejido conectivo y graso se tense y logren estabilizar las articulaciones en sus diferentes planos y ejes corporales.

1.5. OBJETIVOS

1.5.2. Objetivo General:

Determinar los niveles de hormona relaxina en madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular según altura.

1.5.2 Objetivos Específicos:

1. Determinar los niveles de la hormona relaxina en madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular según altitud.
2. Comparar los niveles de la de hormona relaxina de madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular con los niveles de relaxina de los hijos.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Marco Filosófico o epistemológico

La intención del presente estudio es encontrar niveles séricos referenciales de relaxina en madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular, considerando el efecto de la hormona sobre el tejido conectivo.

En los últimos 3 años en la consulta médica del Hogar Clínica San Juan de Dios, se encontró que el 24 % del total de pacientes padecen del síndrome de hiperlaxitud articular, dentro de los cuales el 8% está representado por niños con diagnóstico de displasia de cadera.

Teniendo como factor condicionante la hipotonía e hiperlaxitud se ha reportado dentro de esta población infantil que la madre de un niño con hiperlaxitud articular ha sufrido situaciones de estrés agudo durante los primeros 3 meses del embarazo. (Fuente: Informe de la unidad de estadística e informática del Hogar Clínica San Juan de Dios de Lima.2013).

La relaxina favorece la distensión del tejido conectivo tanto denso como laxo, generando hipermovilidad en las articulaciones, haciéndolas inestables y vulnerables a la presión gravitatoria y peso del mismo individuo. En la investigación de Yampufé (2010) considera que la hormona estudiada tiene valores altos en la gestación y sobre todo en el tercer mes, siendo una de las causantes de distensión del tejido conectivo.

2.2. Antecedentes y bases teóricas

La Relaxina

La relaxina es una hormona peptídica que fue descrita por primera vez en 1926 por Frederick Hisaw. (Time Magazine, 1944; Becker, 2001) · Pertenece a la superfamilia de la insulina y está compuesta por 7 péptidos de alta

similaridad estructural pero de baja similaridad en la secuencia: relaxina-1 (RNL1), relaxina-2 (RNL2) y relaxina-3 (RNL3), y los péptidos insulinales (INSL), INSL3, INSL4, INSL5 y INSL6. (Sherwood, 2004, p.234)

Las primeras funciones de la relaxina, descubiertas en animales fueron: la inhibición de la contractibilidad espontánea del útero grávido, promoción de la laxitud cervical y la elongación del ligamento interpúbico en animales estrogenizados (Belen, et al, 2005; Rev. Cubana Obstet Ginecol, 2003; Departamento de Embriología. Ciencias Básicas., 2005). Sin embargo, el rol fisiológico de la relaxina humana aún no está del todo aclarado (Belen, et al, 2005). El descubrimiento de acciones de la relaxina en tejidos no reproductivos como: el cerebro, riñón y corazón (Ortega, et al ,2003; Riano et al , 2000; Novak et al 2001 ; Danielson, et al, 1999 ; Dschietzig et al ,2003) , tanto en mujeres como en hombres, ha despertado el interés de nuevas investigaciones no sólo en el rol fisiológico sino en su posible potencial terapéutico en la esclerosis, fibrosis renal · protección cardíaca , respuesta alérgica (Jeyabalan et al, 2003 ; Fisher , et al , 2002 ; Garber , et al , 2001; Banil et al , 2005 ; Masini et al , 2003).

La relaxina relaja el útero para facilitar la implantación del óvulo fecundado, motivo por el cual, durante el embarazo la placenta produce mucha más relaxina. (ssa.uncoma.edu.ar). Además, durante el embarazo, los estrógenos y los progestágenos aumentan su concentración, y esto explica la mayor flexibilidad de las articulaciones en el embarazo. Esto normalmente remite pronto luego del parto, pero puede prolongarse si la madre amamanta. Algunas investigaciones realizadas hace varios años sugirieron que esto invariablemente flexibilizaba mucho las articulaciones en el primer embarazo, las flexibilizaba levemente en el segundo embarazo y no tenía afecto adicional en la flexibilidad articular a partir del tercer embarazo. (Bird, 2010)

También producida por la decidua, la relaxina inhibe la contracción uterina, aumenta distensibilidad del cérvix uterino y, experimentalmente, induce la relajación del ligamento interpubiano.

Localización

Estudios histológicos y bioensayos indican que los CL's de rata y cerda son los que producen grandes cantidades de R durante la gestación, encontrándose también que durante la gestación tardía los ovarios contienen altos niveles de R biológicamente activa, mientras que otros tejidos reproductivos no la contienen, entre los que se incluye placenta, útero y glándulas miometriales. (Maillard, et al, 2003; Murray, et al, 2001; Maillard, et al, 2003).

Los estudios con radioinmunoensayo (RIA) efectuados en la rata muestran la presencia de R desde el día 10 de gestación, los niveles se incrementan marcadamente en los siguientes 4 días con rangos entre 50-100 ng/ml del día 14 al 20. En el día 21, es decir en el pre-parto aparecen niveles de R más elevados (aproximadamente 140 ng/ml de suero), los cuales al parecer están asociados con el fotoperiodo. También se detectó R durante el parto y los niveles máximos son de 180 ng/ml de suero (Asociación de Síndrome de Hiperlaxitud del Reino Unido, 2011; Enriquez, et al, 2003; Best Y Taylor 2008; Sherwood et al, 1983).

Los niveles de inmunoreactividad de R han sido medidos en ovarios de ratas durante varios estados reproductivos mediante RIA. Se encontraron niveles de R extremadamente bajos en los ovarios de ratas inmaduras que aún no ciclan (aprox. 2 pg/mg) equivalente a tejido fresco. Durante el ciclo estral de las ratas adultas la concentración de R es baja pero varía con las etapas del mismo. Los niveles máximos se encuentran en la etapa de estrus (aprox. 20 pg/mg) (Hernandez, 2012; Golos, et al, 1984; Anderson et al, 1978; Sherwood, et al 1979; Sherwood, et al 1983)

Función.

A nivel fisiológico la R es producida en altos niveles por el cuerpo lúteo de los ovarios, en etapas tardías de la gestación en mamíferos y en algunas especies como ya se ha mencionado, en tejidos reproductivos adicionales. Los órganos blanco en donde actúa esta hormona son el útero, cérvix uterino, vagina, así como uniones púbicas y sacroiliacas (Sherwood et al 1979; Sherwood et al 1983; Sherwood, et al, 1981; Lennan et al 1980)

Estudios experimentales han establecido varias funciones de la relaxina en la reproducción de mamíferos. La relaxina actúa en combinación con estrógenos sobre los órganos que intervienen en la reproducción. Sus funciones incluyen dilatación y relajación del cérvix, efectos sobre la motilidad del útero, sobre el crecimiento de glándulas mamarias, en la relajación de sínfisis púbica y otras uniones pélvicas y específicamente, durante el parto. La relaxina es importante para: 1) prevenir una excesiva actividad miometral 2) incrementar la respuesta miometral a oxytocina), 3) aumentar la dilatación cervical en combinación con estrógenos asegurando un alto índice de supervivencia fetal y acortando la duración de alumbramiento 4) y en combinación con estrógenos y progesterona induce el desarrollo de glándulas mamarias. (Shmidt, et al, 1984; Downing, et al. 1985; Downing, et al, 1985)

Acción hormonal

Las hormonas ejercen sus funciones biológicas a concentraciones muy pequeñas (10^{-6} a 10^{-12} M), actuando como catalizadores de reacciones preexistentes. Algunas hormonas actúan sólo sobre un tipo celular, mientras que otras lo hacen sobre distintos tipos celulares siempre que éstos dispongan de receptores específicos para dicha hormona. El control de la secreción hormonal se realiza a través de sistemas cerrados mediante circuitos de retroalimentación. Cada circuito funciona encadenado a otro u otros, de manera que los cambios en uno de ellos determinan modificaciones en los demás. (Keriles y Anderson, 1979, p.1214)

En función de sus características químicas, es factible distinguir tres tipos fundamentales de moléculas con acción hormonal. Las primeras en descubrirse, las aminas, son derivadas de aminoácidos, al igual que las hormonas tiroideas. El segundo grupo está compuesto por 4 proteínas y péptidos. En algunos casos, una proteína progenitora única origina varias hormonas de tamaños y acciones diversas y, en otros, secuencias de aminoácidos comunes dan lugar a hormonas con acciones distintas, sugiriendo orígenes filogenéticos comunes. En cuanto a los péptidos con función hormonal, cada vez

se conocen más, de distintos orígenes y tamaños. (Cheach y Sherwood, 1981 p .2083)

Síntesis y secreción hormonal

El concepto de órgano endocrino como lugar único de formación de hormonas no es exacto, ya que existen numerosos tejidos capaces de sintetizarlas, las glándulas endocrinas disponen en mayor medida de la maquinaria para su biosíntesis, transformación y liberación. (Downing, etal, 1980, p.903)

Como regla general, las hormonas procedentes de glándulas determinadas o de sistemas de células más o menos dispersos por el organismo se sintetizan y renuevan de manera continua. Además, es factible distinguir dos tipos principales de biosíntesis. En nuestro caso nos centraremos en las hormonas polipeptídicas, grupo al que pertenece la hormona relaxina: hormonas polipeptídicas y aminas; en un inicio, el ARN mensajero específico de la hormona polipeptídica se une a un ribosoma libre, y esta unión determina el comienzo de la traducción en un codón inicial adenina-uracilo-guanina.⁴⁹ (Summerlee, et al, 1984, p.374)

La secuencia aminoacídica inicial de la proteína naciente, denominada péptido señal, se une a una ribonucleoproteína citosólica, denominada de la partícula de reconocimiento de la señal que, a su vez, se une a una proteína en la membrana del retículo endoplasmático. La proteína naciente pasa por extrusión a través de la membrana reticular a la luz, con la péptida señal por delante, constituyendo la prehormona. (Jones y Summerlee, 1986, p.102),

Su semivida es muy corta, ya que éste se separa por la acción de una enzima de tipo tripsina, presente en el propio retículo endoplasmático. En muchos casos y antes de producirse la secreción, hay modificaciones de la hormona, como es la adición de azúcares en el caso de las glucoproteínas. Cuando, una vez se ha separado el péptido señal, quedan todavía aminoácidos en exceso, la molécula recibe el nombre de prehormona y es preciso

que se libere de la cadena peptídica adicional para dar lugar a la hormona madura. (Deborah, et al, 1996, p.181)

En unos casos la molécula prohormonal es un péptido lineal, que permite el establecimiento de, por ejemplo, puentes disulfuro antes de liberar el péptido de conexión y dar lugar a la molécula hormonal definitiva. En otros casos, la prohormona puede ser precursora de toda una serie de péptidos hormonales en cuyo caso se denomina poliproteína. (Timothy, et al, 2009; Unemori y Amento, 1990, p.265)

Tras su síntesis y paso al interior de la luz del retículo endoplásmico, la hormona pasa al aparato de Golgi por medio de transporte vesicular y allí se “empaqueta” en gránulos o vesículas, a la vez que se producen las glucosilaciones finales y la transformación en hormonas maduras. De esta manera se produce su almacenamiento en la célula hasta su secreción. (Unemori, 1993, p.280; Samuel, et al, 2004, p 145)

Regulación de la síntesis hormonal: La regulación de la secreción hormonal de la relaxina está regulada por varios mecanismos que aseguran en su conjunto un elevado nivel de control. Existe por una parte un control nervioso ya que ambos sistemas están en íntima relación de forma que en respuesta a estímulos externos o del propio organismo es posible incrementar o disminuir la producción y liberación de hormonas. (Garber, et al, 2001, p.882; Pearson, et al, 2011, p.688)

Sin embargo, los sistemas más comunes en el control de la secreción hormonal son los mecanismos de retroalimentación, o feedback, que son mecanismos cibernéticos universales, mediante los cuales la variable controlada influye sobre su propio control. Es decir, si una sustancia hormonal “X”, estimula la hormona “Y”, ésta a su vez será capaz de regular la producción de “X”. La retroalimentación puede ser positiva o negativa. En el primer caso, el exceso de “Y” estimulará la producción de “X” (feedback positivo), con lo cual se obtiene un efecto de amplificación. En el segundo caso, que es el más común, los niveles elevados de “Y” frenarán la producción de “X” y a la inversa para que ésta fuerce una producción mayor de “Y” (feedback negativo). Además de estos sistemas de regulación, las hormonas se encuentran

sometidas a unos patrones secretores rítmicos, relacionados en muchas ocasiones con los dos ciclos de luz-oscuridad, sueño-vigilia, o con las distintas estaciones del año.(Kern y Greenwood , 2009 , p. 66 ; Stewart et al , 1990, p 1773 ; Bryant-Greenwood et al , 1993, p. 29)

En el caso que nos ocupa, la relaxina está regulada en las mujeres por el ciclo menstrual, con variaciones en los niveles de estradiol y progesterona.

Acción de la relaxina sobre el organismo y la laxitud ligamentosa

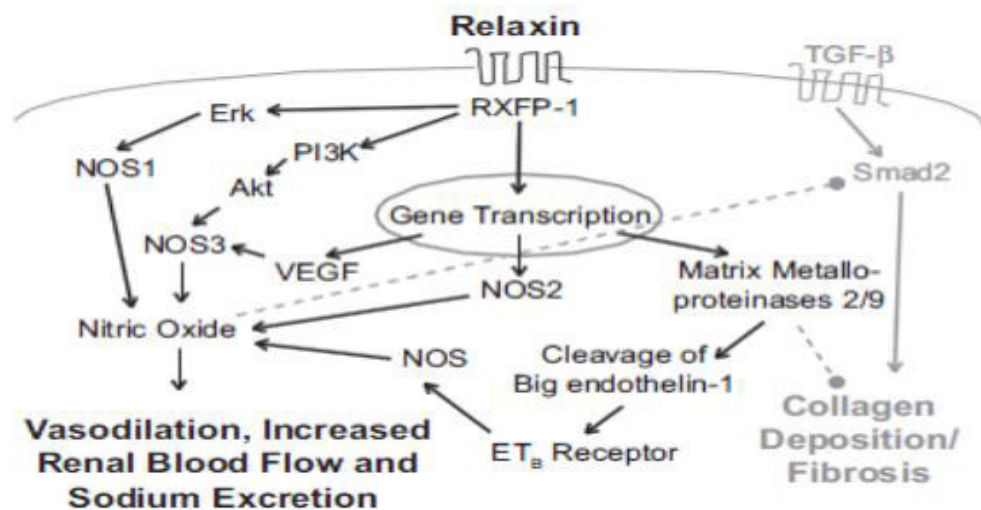


Figura.1 Modelo de funcionamiento de las vías renoprotectoras activadas por la relaxina. La relaxina se une a su receptor, RXFP-1 para activar las quinasas mediante las vías de señalización (Erk, PI3K, Akt) y la transcripción de genes que resulta en la activación de las 3 isoformas de la sintasa óxido nítrico (NOS) y la producción de óxido nítrico (NO). (Jason, et al, 2011)

La relaxina actúa de forma indirecta sobre los ligamentos dándoles una capacidad elástica mayor. Este efecto se produce por el siguiente mecanismo: (Leslie, et al, 2014, p.5)

-La relaxina liberada se une a su receptor RXFP1, activando las vías de señalización de la kinasa (Erk, PI3K, AKT) y la transcripción génica.

- La transcripción génica da lugar a 3 elementos proteicos: el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), la óxido nítrico sintasa (NOS) y las metaloproteinasas de matriz (MMPs).
- Los 2 primeros elementos proteicos sintetizados, además de las vías de señalización de la kinasa, dan lugar a la formación de óxido nítrico, obteniendo así una vasodilatación, mayor flujo de sangre renal y excreción de sodio. Todos estos efectos producen una acción de protección renal. (Vitellas et al, 1995, p.344; Garrick 1997; p.242)

Además de la protección renal, la producción de óxido nítrico junto con la formación de metaloproteinasas de matriz es lo que otorga al cuerpo un mayor grado de laxitud ligamentosa. Dicha laxitud se obtiene por la acción de las metaloproteinasas que inhiben la formación de fibrosis y de deposiciones de colágeno rompiendo sus hebras de unión, y la acción inhibitoria del óxido nítrico que no permite la formación normal de Smad2 que provoca las acciones que anteriormente hemos explicado que inhiben las MMPs. (Balduini, 1982, p. 12; Rubin, 1960, p.326; Christensen, et al, 1986, p.531)

Hay estudios que han demostrado mediante métodos inmunohistoquímicos la presencia de receptores RXFP1 en ligamentos cruzados anteriores en 4/5 mujeres y en 0/5 o 1/5 varones. En cuánto a los receptores RXFP1 en los ligamentos pertenecientes a la articulación del tobillo no hay estudios explícitos aunque sí que se refiere un aumento del arco de movilidad de éste en períodos coincidentes con el aumento de relaxina en el caso de las mujeres (embarazadas, menopausia y menstruación). (Kahan, 1959, p.21; Griffith y Brockwell, 2006, p496; Beat, et al, 2006, p637; Grath, 1960, p.52)

La acción de las metaloproteinasas rompiendo los puentes de unión entre las hebras de colágeno en la matriz extracelular de los ligamentos junto con la inhibición de los depósitos de colágeno por parte de las propias MMPs y el óxido nítrico confieren este aumento en la propiedad elástica ligamentosa. (Rasmussen, 1985, p.75; Nigg, et al, 190, p, 40; Hintermann, et al, 2004, p.90)

HORMONA DE PLACENTA

Hemos conocido por mucho tiempo que la placenta produce esteroides, entre ellos, los estrógenos, la progesterona, y probablemente corticoides. Estas hormonas son elaboradas en el sinciotrofoblasto.

Más adelante, se ha encontrado que la placenta, la decidua y las membranas fetales producen hormonas proteicas similares biológica e inmunológicamente a las del hipotálamo y de la hipófisis. (Backers, 1990)

Entre las análogas a las hormonas hipofisarias están la gonadotrofina coriónica humana (hCG), la somatomotropina coriónica humana (hCS o HPL) y la tiotropina coriónica humana (hCT). Se piensa que también existe una corticotropina coriónica (hCC) (Bradshaw, 1986; Davis, 1990).

Además, la placenta produce péptidos relacionados a la ACTH, tales como la betaendorfina. y la hormona alfa-estimulante del melanocito. Entre las hormonas parecidas a la hipotalamicas, produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la hormona liberadora de tiotropina (TRH) y la somatostatina.

Según Evain-Brion, 1900 afirma que “Es también interesante conocer que, en medios de cultivo, las células del citotrofoblasto se aplanan, agregan y funden unas a otras para formar el sinciotrofoblasto.”

Hormonas Proteicas Coriónicas Similares a las Hipofisarias

- **Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG)**

Descubierta por Aschein y Zondek en 1927, es una glicoproteína con peso molecular de 36,000 a 40,000, con vida media de 32 a 37 horas, biológica e inmunológicamente similar a la LH hipofisaria. Citado por (Frankenne, 1990; Jaffe, 1986).

Es elaborada en el sinciotroflastos, en el trofoblasto de las enfermedades del trofoblasto, en el ovario y en el testículo. Se compone de las subunidades alfa beta, las que no pueden actuar sino conjuntamente. La alfa es idéntica a la cadena alfa LH, del FSH y de la TSH, mientras que la beta es específica. (Josimovich, 1975)

Se ha podido desarrollar un anticuerpo a la subunidad beta que por radioinmunoensayo, puede diferenciar la HCG de la LH, lo que es útil en el diagnóstico precoz del embarazo (se detecta 9 días después de la implantación), en el embarazo etópico y el seguimiento de la enfermedad del trofoblasto.

En el embarazo gemelar, la curva del incremento del hCG es más lenta en los embarazos con gemelar evanescente (un tercio de los gemelares concebidos en un grupo con tratamiento por infertilidad, que en el embarazo gemelar del curso normal. (Kelly, 1991)

El pico de hCG ocurre entre los 60 a 90 días de embarazo, para después disminuir y tener un segundo pico menor a las 32 semanas.

Al inicio del embarazo, tiene un rol luteotrófico hasta que la placenta produce progesterona.

Hay evidencias que podría regular la producción de esteroides en el feto, tanto de sulfato de hidroepiandrosterona (DHEAS) en la suprarrenal como la testosterona por el testículo. (Kiso, 1991)

Los estudios de Jaffe sugieren que el riñón y el testículo fetal producen hCG. La molécula de hCG tiene características estructurales que le permiten interactuar con los receptores de TSH y activar la membrana adenilciclase que regula la fundación celular toroidea. Y se especula que el hCG tenga efectos "autoregulatorios" sobre los esteroides producidos por la placenta, ya que estimula la adenilciclase del sinciotrofoblasto.

La secreción de hCG es estimulada por pulsos de gonoliberina (GnRH) exógena.

Naughton y colaboradores parecen encontrar que la hCG inhibe la función linfocítica in vitro, sugiriendo un rol inmunosupresor que evitaría el rechazo del alografo fetal por el huésped materno (Knuppel., 1987)

Hormona Somatomamotrofina Coriónica Humana (hCG o hPL)

Se descubrió en 1960. Es sintetizada en el sinciotrofoblasto, se encuentra en el embarazo normal y molar, así como en el coriocarcinoma testicular, y no es detectable después del primer día del parto. Consiste en una cadena de 191 aminoácidos y es 96% homóloga a la hormona del crecimiento (hGH), aunque su actividad es solo 3% la de la hGH, uniéndose 2300 veces más débilmente que la hGH al receptor para hGH; sin embargo, la actividad similar a prolactina es parecida en ambas, y las dos hormonas tienen afinidad similar por los receptores de prolactina. (Knuppel y Goodlin, 1987)

Por métodos de radioensayo y hemaglutinación, se dosa hCS en pequeñas cantidades (7 a 10 ng/ml) al inicio del embarazo, aumentado gradualmente hasta tener niveles máximos en las cuatro últimas semanas (5.4 ug/ml).

Durante el mismo tiempo, la GH hipofisaria es suprimida progresivamente.

Sus efectos metabólicos los ejercería sobre la madre para asegurar las demandas nutricionales del feto, en una forma similar a la hGH. Así, en el embarazo la glicemia disminuye, la secreción de insulina y la resistencia a la insulina endógena aumentan y se elevan los niveles de ácidos grasos libres en plasma. Por lo mismo, se altera la captación de glucosa, se estimula la liberación de ácidos grasos libres y disminuye la insulina efectiva. El crecimiento de insulina aumenta la síntesis de proteínas.

En el ayuno materno, y para mantener la nutrición fetal, la hCS puede ser catabólica, ocasionando la disminución de los niveles de insulina, promoviendo la lipólisis -que conlleva a la liberación de ácidos grasos libres y glicérol - y la cetosis y disminuyendo la utilización de glucosa.

Se conoce que la hCS tiene su código en el gen hCS-A y en el gen hCS-B.

Variante placentaria de la GH (hGH-V)

Recientemente se ha descubierto una variante de la GH hipofisaria, la variante GH o hGH-V, cuyo gen tiene expresión en la placenta. (Lackritz.1981)

Ambas GH denotan tener glicosilación parcial de una cadena peptídica única. La hGH-V y la somatomamotropina coriónica (hCS) comparten más de 90% secuencias similares.

- Tirotrópina Coriónica Humana (hCT)

Es una glicoproteína de peso molecular 30,000 que tiene similitud inmunológica y físicoquímica con la TSH hipofisaria, aunque no su potencia. Aumenta la secreción de hormona tiroidea, estimula la incorporación de fosfato inorgánico en la tiroides y es neutralizada por TSH anti- hipofisaria. (Lackritz, 1981)

El rol de la hCT no está dilucidado. Podría ocasionar las modificaciones de los resultados de la función tiroidea materna durante la gestación, así como el agrandamiento de la tiroides. El hipertiroidismo reportado en pacientes con enfermedades del trofoblasto parece deberse, más bien, a la hCG y no a la hCT.

- Corticotropina Coriónica Humana (hCC)

Hay evidencia en estudios de laboratorio que el sinciotrofoblasto produce una hormona con características inmunológicas similares al ACTH. (Lackritz, 1981)

El rol de esta hCC no ha sido definido, aunque se cree puede ser la causa de la resistencia relativa a la supresión de retroalimentación negativa de ACTH hipofisaria por glucocorticoides durante el embarazo.

- Otros Péptidos relacionados a ACTH. (Josimovich y Venning, 1975).

La placenta humana probablemente tiene un mecanismo de autorregulación para la síntesis y secreción de hormonas placentarias y neurotransmisores,

comportándose como un verdadero órgano neuroendocrino, así, muchas clases de neuropéptidos y neurotransmisores han sido hallados en las vellosidades coriales, gránulos inmunoreactivos positivos a LH-RH, NT y SRIF han sido localizados en el citotrofoblasto y gránulos positivos a beta-EP y 5-HT en el sinciotrofoblasto.

Se ha demostrado que el trofoblasto humano sintetiza una glicoproteína de alto peso molecular similar al proopiomelanocortina (POMC) y a la beta-endorfina humana sintética. Se conoce que hay niveles elevados de beta-endorfina en 31 partos y de beta-endorfina y ACTH en la hipoxia y la acidosis.

El altamente específico inhibidor del activador del plasminógeno, PAI-2, y la proteína - PP 10- que se encuentra en casos de malignidad y en complicaciones del embarazo- tienen identidad inmunológica.

La familia de hormonas proteicas relacionadas a la prolactina está creciendo rápidamente, con el reconocimiento de los lactógenos, proliferina, la lutropina decidual y otros una inhibina producida por la placenta, con concentraciones séricas que aumentan durante el embarazo, suprime la secreción de hCG en la placenta a término, más no en la placenta el primer trimestre.(Lowman, 1991)

Hormonas Coriónicas Proteicas Similares a las Hipotalámicas

Entre los neuropéptidos encontrados en placentas están el GnRH, la somatostatina, la hormona de tiotropina (TRH) y el factor liberador de corticotropina (CRF), habiéndose demostrado la síntesis de GnRH TRH.

- Hormona Liberadora de Gonadotropina (hCGnRH o hCLRF)(Mersol ,etal, 1990 ; Merz, et al, 1991)

La hormona es sintetizada en citotrofoblasto y estimula la secreción de hCG, tanto la subunidad alfa como la beta, así como interviene en la secreción pulsátil y circadiana de prolactina durante el embarazo, el parto y el puerperio, conjuntamente con estradiol y dopamina.

Se ha demostrado en la placenta sitios; de unión de GnRH, lo que sugiere la autorregulación de hCG la que, asociada a la regulación de esteroides placentarios por la hCG, señala una regulación hormonal compleja dentro del mismo trofoblasto, similar a la del hipotálamo-hipófisis-gonada.

- Somatostatina

Su producción también ha sido demostrada, exclusivamente, en el citotrofoblasto. Su cantidad disminuye con el progreso del embarazo, al revés del hCS que aumenta, lo que se podría explicar cómo influencia inhibidora negativa de la somatostatina -producida en el citotrofoblasto- sobre la hCS, producida en el sincitiotrofoblasto. Midesse (190)

Hormonas Esteroideas

- Progesterona

Es necesario para la reproducción y el mantenimiento del embarazo en los animales superiores. Es elaborada en la placenta humana en cantidades crecientes durante el embarazo, desde las 3 semanas después de la implantación, siendo, la concentración mayor durante el segundo y tercer mes; más adelante es constante. (Nickel, 1991)

La placenta parece contener abundante 3beta-ol-dehidrogenasa esteroidea e isomerasa que convierten fácilmente la D5-pregnenolona en progesterona y la dehidroisoandrosterona en D4-androstenediona.

El hígado fetal, reduce la progesterona a pregnenolona y pregnandiol y conjuga estos metabolitos con ácido sulfúrico. La suprarrenal fetal sintetiza sulfatos; hormonales, tales como el sulfato de corticosterona y el sulfato de desoxicorticosterona. Por lo tanto, la progesterona placentaria, además de tener un efecto fisiológico sobre los órganos maternos, es también precursor importante para la síntesis de corticosteroide y andrógenos fetales.

La producción diaria de progesterona se calcula en 75 mg. a mitad del embarazo y alrededor de 250 mg. a término. Los niveles plasmáticos son mayo-

res al final del embarazo, alrededor de 15 pg/100ml. a término. Se metaboliza en el hígado. Después del parto desaparece en plasma antes de las 24 horas.

Entre las posibles sustancias inmunosupresivas presentes en el suero, de la gestante, la progesterona parece jugar un rol principal en reducir la respuesta de los linfocitos maternos. Esta acción de la progesterona no se restringe a su presencia en altas concentraciones en la interfase feto-materna, sino que la sensibilidad de los linfocitos maternos obtenidos de sangre periférica al bloqueo por progesterona, está aumentada.

Así, concentraciones bajas de la hormona causan depresión de las funciones del linfocito. Las células supresoras parecen tener un rol importante en medir este efecto. La acción de la progesterona sería a través de un efecto mediado por receptor, en el que está involucrado el metabolismo del ácido araquidónico. (Nickel, 1991)

- Estrógenos

Durante el embarazo, la producción de estrógenos aumentara significativamente. Así, la secreción de estriol aumenta 1000 veces, siendo precursor de los estrógenos los esteroides sulfurilados C-19, principalmente sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) segregado por la suprarrenal fetal.

El colesterol plasmático materno es el precursor principal de la síntesis de progesterona, no pudiendo metabolizarla más allá por una deficiencia relativa de 17 alfa-hidroxilasa. La unidad fetoplacentaria es la responsable de la síntesis de estriol en la segunda mitad del embarazo, mientras la madre y al feto contribuyen equitativamente con precursores C-19 para la síntesis de estrona y estradiol.

Estradiol-17 β y estrona son sintetizadas por el tejido placentario, convirtiendo, DHEAS materno (49%) y fetal (60%). La placenta metaboliza al DHEAS a estrógenos por intermedio de las enzimas sulfatasa, D-5-D-4 isomerasa y 3 beta-dehidrogenasa y aromatasa. La placenta sintetiza estriol, prin-

principalmente a partir del sulfato de 16 α -hidroxidehidroepiandrosterona formado en el hígado fetal de DHEAS esencialmente fetal.

La suprarrenal fetal segrega grandes cantidades de hormonas esteroides, hasta 100 mg diarios, la mayor parte DHEAS. La fuente precursora es el colesterol producido por el hígado fetal, tanto por síntesis de novo de acetato, como de colesterol de baja densidad (LDL) circulante en plasma fetal. (Pacheco y Gamarra, 2009).

Durante el embarazo temprano, la relación estriol y estrona es alrededor 2:1, mientras al final del embarazo es 10: 1. La medición de estriol en sangre u orina materna o en líquido amniótico permite tener una idea sobre la salud fetal, observándose la disminución del estriol en gestantes diabéticas y, algo menos en la hipertensión inducida por el embarazo y eritroblastosis fetal por factor Rh.

Los estrógenos afectan la producción de prolactina hipofisaria y la proliferación lactotrófica. Los prolactinomas preexistentes pueden crecer durante el embarazo, lo que puede crear un problema clínico mayor.

- Corticoesteroides

Se ha aislado cortisol, cortisona, aldosterona y otros corticoides de tejido placentario. La placenta convierte al cortisol a cortisona, pero aún no hay evidencia concluyente que la placenta sintetiza corticosteroides. (Ran y Braunstein, 1991)

Otras Hormonas Producidas por la Decidua y las Membranas (Samaan et al, 1990)

Hoy se conoce que la decidua y las membranas fetales pueden producir y metabolizar hormonas, así como tienen receptores hormonales que las hacen susceptibles de efectos hormonales. La decidua produce prolactina, relaxina, prostaglandinas e inhibina, tiene actividad 17 α -hidroxilasa y presenta receptores para ocitocina.

- Prolactina

La decidua produce prolactina la que se encuentra en altas concentraciones en el líquido amniótico; el amnios no la produce. Esta prolactina aumenta la contractibilidad miometrial, la que es antagonizada por la relaxina.

En el feto de carnero, Liggins demostró que el aumento del cortisol fetal disminuye la progesterona placentaria y aumenta el estrógeno placentario; el aumento de estrógeno incrementa la producción de prostaglandinas, que inician y mantienen el trabajo de parto. Asimismo, considerando esta afirmación inferimos su influencia en la ruptura de los puentes del colágeno haciéndolo más elástico.

Sin embargo, esto no ha podido ser reproducido en el humano, con la excepción del incremento de prostaglandinas y sus metabolitos en el parto, las que sabemos producen contracciones uterinas.

- Inhibina

Las células deciduales contienen un factor que inhibe la liberación de hCG de las células trofoblásticas, lo que sugiere que la secreción de hCG trofoblástica está bajo control paracrino, regulado en partes por una proteína producida por las células deciduales.

- Inhibidor Coriónico de la Ribonucleasa (RNH) (Shapiro y Valee, 1990)

Las ribonucleasas son importantes en el anabolismo celular. La ribonucleasa (RNasa) placentaria humana placenta (PR) parece ser idéntica a la RNasa, previamente aislada de los eosinófilos (neurotoxina derivada de los eosinófilos), del hígado y de la orina. (Szekeres, et al, 1990; Tabei, et al, 1991)

Por otro lado, se ha determinado un inhibidor de la ribonucleasa en la placenta humana (RNH o PRI), proteína, que se une firmemente a las ribonucleasas celulares y puede ser esencial en el control de la degradación del mRNA y de la expresión génica. Inhibe las ribonucleasas alcalinas y neutras,

incluyendo la proteína inductora de vasos sanguíneos la angiogenina. (Weremowicz, 1990; Zhang, et al, 1991)

Por hibridización in situ, el gen inhibidor ha sido localizado dentro del genoma humano del cromosoma 11 bandas 11p15.5 distal al gen IGF2, gen que se añade al gran número de genes asignadas a esta banda, incluyendo 10 genes estructurales. (Zneimer ,1990)

2.2.2. Hiperlaxitud articular

La hiperlaxitud articular es un aumento exagerado del rango normal de movilidad, que no implica enfermedad subyacente del tejido conectivo, sino es una variante normal de elasticidad .Además toma en cuenta la edad, el sexo y los antecedentes étnicos y genéticos.

En general, la hiperlaxitud articular es máxima al nacimiento, declina rápidamente durante la infancia, menos rápidamente durante la adolescencia, y más lentamente durante la vida adulta.

La primera descripción comprensiva de la hiperlaxitud ligamentaria sintomática en la literatura reumatológica se atribuye a Kirk, Ansell y Bywatersen 1967, ellos acuñaron el término “Síndrome de Hiperlaxitud” (SH) debido a que muchas veces la hiperlaxitud ligamentaria se acompaña de síntomas.

Epidemiología

La prevalencia es variable según determinados factores tales como sexo, edad, grupo racial y, también según criterios utilizados para su diagnóstico.

Las mujeres son generalmente más laxas que los hombres de todas las edades y existe una amplia variación étnica; ya diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la hiperlaxitud (dependiendo de los criterios usados) aparece en un 10% de las personas de raza caucásica.

Fisiopatología

Aunque no está del todo esclarecida se ha encontrado en estudios anomalías de origen genético en las fibras de colágeno y otras proteínas que for-

man el tejido conectivo (elastina, fibrilina), son los que proporcionan resistencia y fortaleza a diferentes estructuras de nuestro organismo, especialmente ligamentos, tendones, músculos, cartílagos, vasos sanguíneos, piel, etc.

La alteración de estas proteínas hace que esas estructuras sean más elásticas de lo normal, pero también más frágiles, produciéndose lesiones con mayor facilidad tras traumatismos relativamente poco intensos.

Por otra parte, en la microscopia electrónica hay disminución de las fibras colágenas gruesas y aumento de los colágenos finos, de las fibras elásticas y de la capa reticular. Existe evidencia de algunos cuadros genéticos de herencia dominante en los cuales lo común es la alteración de la síntesis del colágeno I, como son la osteogénesis imperfecta y el síndrome Ehlers Danlos tipo VII. Derivado de esto se podría plantear que son expresiones benignas de mutaciones genéticas.

2.2.3. Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA) Benigno

Se denomina así debido a que el pronóstico, en cuanto a la esperanza de vida, es más favorable que en otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo.

Manifestaciones clínicas

Signos y síntomas presentes:

- Historia de tendinitis (codo de tenista, tendinitis del tendón flexor de los dedos, tendón de Aquiles, etc.), bursitis (hombro, cadera) o lesiones deportivas recurrentes (desgarros, ruptura de ligamentos.) Torceduras de tobillos o esguinces frecuentes.
- Artralgias (dolores articulares) por más de 3 meses, sin causa aparente.
- Crujidos articulares importantes, de varias articulaciones.
- Hiperlaxitud articular (articulaciones muy movibles), de una o más articulaciones.
- A veces la hiperlaxitud es aparente a simple vista (dedos, codos, muñecas). La persona puede ahora o podía antes tocar el suelo con la palma de las manos. Cuando niño, divertía a sus amigos contorsio-

nando su cuerpo con posturas extremas, o bien podía abrirse de piernas en 180° (movilidad anormal de articulaciones, niño de goma).

- Sub-luxaciones articulares: puede o podía desencajar el codo, la cadera o la rodilla, sufrir bruxismo.
- Dolor de la parrilla costal.
- Historia de escoliosis o/y displasia de cadera, alteraciones de los pies o rodillas en el niño.
- Fragilidad capilar: moretones fáciles, con golpes leves o sin causa aparente.
- Alteración de tejidos blandos: hernias (H. del hiato, H. umbilical o inguinal, hernia del núcleo pulposo; várices en gente joven, hemorroides, varicocele (várices en los testículos); prolapso vaginal o rectal, prolapso de la válvula mitral; reflujo, constipación, colon irritable; miopía, estrabismo.
- Alteraciones neurológicas y psicológicas: Mala memoria. Déficit atencional. Fobias. Crisis de pánico. Nerviosismo. Ansiedad. Dolores de cabeza (cefaleas) o Jaquecas (migraña).
- Movilidad anormal de la base del pulgar.
- Historia de neumotórax espontáneo (ruptura espontánea del pulmón).
- Alteración del equilibrio del sistema nervioso autónomo (involuntario). Desequilibrio entre el sistema simpático y el para-simpático (sistema vaso-vagal), lo que determina una respuesta inadecuada frente al estrés.
- Hiper movilidad articular que forma parte del espectro de manifestaciones clínicas de enfermedades congénitas y hereditarias.

En el contexto de la hiperlaxitud articular, las enfermedades hereditarias del tejido conectivo comprenden habitualmente el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers – Danlos y la ontogénesis imperfecta.

Las proteínas de los tejidos conectivos le dan al organismo fortaleza y resistencia intrínseca. Cuando están formadas de manera diferente, los resultados se notan principalmente en las partes móviles del cuerpo (las articulaciones, los músculos, los tendones, los cartílagos, los ligamentos) que son

más laxos y más frágiles de lo que sería normal. El resultado es la hiperlaxitud articular que favorece la vulnerabilidad a los efectos de las lesiones.

El Síndrome de Hiperlaxitud se presenta cuando existen una serie de síntomas que acompañan a la hiperlaxitud articular. Estos síntomas son muy diversos y se localizan tanto en el aparato locomotor (dolor articular, esguinces, luxaciones y subluxaciones frecuentes, dolor de espalda, lesiones de tejidos blandos como bursitis, epicondilitis, etc.) como fuera de éste (prolapso de la válvula mitral, venas varicosas, piel frágil y delgada, prolapso uterino y/o rectal, etc).

Aunque los síntomas son muy variados y no todas las personas afectadas presentan el mismo grado de severidad, el dolor articular y/o muscular suele ser el síntoma más relevante.

Aproximadamente un 10% de la población tiene hiperlaxitud articular. La prevalencia varía entre los diversos grupos étnicos y es mayor entre las mujeres. Sin embargo, el Síndrome de Hiperlaxitud (hiperlaxitud acompañado de síntomas) afecta solamente a una minoría de las personas con hiperlaxitud articular.

Probablemente sería más correcto hablar de Síndromes de Hiperlaxitud, en plural, para referirnos a una familia de condiciones relacionadas genéticamente que difieren no solamente en la proteína afectada, sino también en el grado de afectación. Así, en un extremo se tendrían enfermedades con complicaciones potencialmente mortales como el Síndrome de Marfan o el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo Vascular (denominado anteriormente tipo IV), y en el otro extremo, a lo que actualmente se denomina en base a la evidencia del Síndrome de Hiperlaxitud Articular (Joint Hypermobility Syndrome, en inglés) y Síndrome de Ehlers-Danlos tipo Hiperlaxitud (denominado anteriormente tipo III).

Hoy en día, la mayoría de los especialistas que estudian estos síndromes consideran que el **Síndrome de Hiperlaxitud Articular** y el **Síndrome Ehlers-Danlos tipo Hiperlaxitud** quizás sean la misma enfermedad.

El Síndrome de Hiperlaxitud Articular es "*una enfermedad invisible*", las personas afectadas tienen una apariencia "normal" y debido a esto puede parecer que se encuentren perfectamente bien, pero a menudo, el dolor severo y la limitación funcional los acompañan día a día. Debido a que los tejidos conectivos son muy frágiles, la probabilidad de padecer cualquier tipo de lesión (luxaciones, fracturas, esguinces, tendinitis...) aumenta, incluso cuando realizan actividades más suaves de la vida diaria. A lo largo del día las personas afectadas deben hacer períodos de reposo incluso después de lo que una persona sin esta enfermedad consideraría un rato muy modesto de actividad física. Actividades cotidianas como bañarse, subir y bajar escaleras, escribir, utilizar el ordenador, la preparación de las comidas, especialmente cortar vegetales, abrir tarros, y otros pueden resultar difíciles en aquellos que presentan un mayor grado de afectación.

Un aspecto que no suele tenerse en cuenta en las consultas médicas y que contribuye al diagnóstico de la enfermedad es que con la edad, la hiperlaxitud disminuye, pero los síntomas y otras complicaciones resultantes de la hiperlaxitud suelen aumentar. Entre estas complicaciones podemos destacar la osteoartritis secundaria, la osteoporosis con las fracturas resultantes, y la pérdida del equilibrio particularmente en personas mayores, que provocará caídas. Si estos factores no se tienen en cuenta será difícil que se puedan prevenir adecuadamente.

Pocos médicos tienen presente al hacer el diagnóstico que la hiperlaxitud no tiene por qué aparecer en todas las articulaciones de la persona afectada, en algunos individuos afecta sólo a algunas de sus articulaciones. Algunos especialistas opinan que incluso si una sola articulación hiperlaxa causa dolor o inestabilidad, el diagnóstico debe seguir siendo Síndrome de Hiperlaxitud Articular (SHA).

El desconocimiento de la enfermedad es muy común lo que suele provocar un retraso, generalmente de años, en el diagnóstico correcto, así como la aplicación de tratamientos inadecuados. Todo ello, unido a otros factores inherentes a esta enfermedad (el dolor, las discapacidades...) ha provocado en no pocos afectados frustración, ansiedad y depresión. Como consecuen-

cia, y a menudo, la depresión y/o ansiedad se ven como la causa de la enfermedad, cuando en realidad son su resultado.

“Para que se produzca un mejor tratamiento de estos síndromes tanto en sus aspectos médicos como psicosociales se debe sensibilizar no sólo a la opinión pública sino también a las autoridades y organismos competentes sobre las múltiples discapacidades y manifestaciones que estos síndromes pueden generar. Estamos convencidos de que saber es comprender y aunque todavía queda un largo camino por recorrer, comprender estas condiciones es avanzar, y el conocimiento ganado puede ayudar a las personas afectadas a convivir con su enfermedad, y en definitiva, a tener una mejor calidad de vida. Se ha documentado que muchos niños con antecedentes de "dolores de crecimiento" son hiperlaxos (Annan JD colabs., 2010; Viswanathan V, Khubchandani RP, 2008; Murray KJ Woo P, 2001), y muchas personas que han sido diagnosticadas con Síndrome de Hiperlaxitud Ligamentaria en su adultez, recuerdan haber tenido dolores de crecimiento durante su infancia (Maillard S KJ Murray, 2003)”. Citado en (Dickstein et al, 2008; Teerlink et al, 2005)

Es concebible que estos dolores estén relacionados con períodos de actividad física desacostumbrada (por ejemplo luego de una clase de educación física intensiva), que produciría el estiramiento excesivo y el microtrauma en los ligamentos, las cápsulas y otros tejidos que rodean las articulaciones (Gedalia colabs. 1996). Citado en (Mc Murray, et al, 2007)

SM Maillard J Payne (2010) citado en (Evgenov, et al, 2007) señalan que los dolores que sufren los niños con Síndrome de Hiperlaxitud Ligamentaria al final del día y durante la noche también pueden relacionarse con espasmos musculares, como resultado del sobreuso de los músculos, que deben esforzarse por controlar las articulaciones hiperlaxas, y que probablemente no se relacionen para nada con el "crecimiento".

Es extremadamente raro que se tenga un Síndrome de Ehlers-Danlos con un trastorno auditivo como única anomalía. A la mayoría de los cirujanos otorrinolaringólogos se les dirá que el paciente tiene Síndrome de Ehlers-

Danlos, pero muy pocos están conscientes de los efectos de esta enfermedad en el oído medio.

El mecanismo de conducción en el oído medio es el sitio principal para las anomalías auditivas en pacientes con Síndrome de Ehlers-Danlos. Como la mayoría de la gente sabe, el sonido impacta la membrana timpánica y es conducido a través del oído medio lleno de aire hasta el oído interno por tres huesecillos conocidos como el martillo, el yunque y el estribo. La hiper movilidad articular entre estos huesos implica que el sonido no se conduce efectivamente a través de la cavidad del oído medio. Sumado a ello, los ligamentos que están unidos a estos huesos también pueden verse afectados por la enfermedad, provocando laxitud completa en el mecanismo conductivo. Esto se presentará como un trastorno auditivo con un comienzo progresivo.

La hipoacusia importante debida al Síndrome de Ehlers-Danlos es rara. En experiencia del autor del artículo, los pacientes generalmente notan la hipoacusia en la mediana edad. Paradójicamente, algunos pacientes tienen conciencia de que escuchan mejor en lugares con ruido de fondo. Esto sucede porque la gente tiende a levantar la voz en lugares como un bar, con un grupo de amigos en una tarde de sábado.

En la revisión, el tímpano se verá normal, y los test revelarán que el oído medio está funcionando normalmente, pero que hay una pérdida de conducción auditiva debida a la pérdida de energía a través del mecanismo de conducción del oído medio. (Dickstein, 2008)

No existe evidencia de que las vitaminas alteren la estructura del colágeno, o a la vez el comportamiento de las articulaciones hiperlaxas. La vitamina C (ácido ascórbico) puede reducir la facilidad para el sangrado, pero no tiene efecto sobre los hallazgos de base en cuanto a hiperextensibilidad de la piel, cicatrización atrófica e hiperlaxitud ligamentaria. En general, se recomienda una dosis de 2 gramos por día para adultos, y una dosis reducida de forma proporcional para niños.

Tampoco ayudan las dietas de exclusión. Aunque algunos tipos de dietas, particularmente las que contienen grandes concentraciones de aceites de pescado, ayudan con los vasos sanguíneos y posiblemente con la inflamación severa, el grado de inflamación en las articulaciones hiperlaxas generalmente no es lo suficientemente severo como para beneficiarse con esto.

Sin embargo, es importante mantener un peso razonablemente bajo, para que las articulaciones, particularmente las de las piernas, no tengan trabajo excesivo. Esto es particularmente importante si las rodillas se hiperextienden o los tobillos tienden a torcerse.

No se debería bajar demasiado de peso, ya que es necesario todo el tono muscular y la fuerza que se pueda adquirir, para ayudar a que las articulaciones no estén tan inestables.

Para llegar al diagnóstico del Síndrome de hiperlaxitud articular, lo más utilizado es lo que propone Beighton, El utiliza una puntuación que va entre 0 y 9 puntos, considerando a un individuo como hiperlaxo si reúne más de 4 puntos. Además se investigará la presencia de los síntomas o alteraciones más frecuentes que forman parte del Síndrome de hiperlaxitud.

Los 5 criterios de Beighton, con una puntuación de 2 puntos cada uno y el último 1, son:

1. Hiperextensión de codos de más de 10°
2. Tocar en forma pasiva el antebrazo con el pulgar, teniendo la muñeca en flexión.
3. Extensión pasiva de los dedos o extensión del dedo meñique a más de 90°.
4. Hiperextensión de las rodillas de 10° o más
5. Tocar el suelo con las palmas de las manos al agacharse sin doblar las rodillas, actualmente o en el pasado.

CAPITULO 3 : METODOLOGIA

3.1.Hipótesis:

Hipotesis General: Los niveles de relaxina en las madres de hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular son mayores que los de las madres cuyos hijos no tienen dicho trastorno.

3.2. Operacionalización de Variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADORES | PUNTOS DE CORTE Y VALOR FINAL |
|---|---|---|--|---|
| Relaxina sérica en madres de hijos con hipotonía e hiperlaxitud articular según altitud. | <ul style="list-style-type: none"> • La relaxina es una hormona peptídica que actúa sobre el tejido conectivo incrementando su distensibilidad en función al número de receptores que encuentre en él. | <ul style="list-style-type: none"> • Es la hormona presente en la madre que tiene como función modificar el tamaño del tejido conectivo de los sistemas y órganos donde está presente. | <ul style="list-style-type: none"> • Niveles séricos de relaxina en madres de hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular a nivel del mar. • Niveles séricos de relaxina en madres de hijos con hipotonía e hiperlaxitud articular a nivel de altura. | <ul style="list-style-type: none"> • Valor Mínimo de Relaxina 209 pcg • Valor Máximo de Relaxina 278 pcg |
| Relaxina de Madre de hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular, y relaxina de los hijos con estas características | <ul style="list-style-type: none"> • Madres cuyos hijos presentan hipotonía muscular e hiperlaxitud articular, e hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular. | <ul style="list-style-type: none"> • Hijos que presentan hipotonía muscular e hiperlaxitud articular a nivel del mar y en altura. | <ul style="list-style-type: none"> • Relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular • Relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud a nivel del mar. • Relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular en altura. • Relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular a nivel del mar y altura. • Relaxina en niños con hiperlaxitud articular a nivel del mar y en altura. • Relaxina en niños sin hiperlaxitud articular a nivel del mar y en altura. | <ul style="list-style-type: none"> • Relaxina en hijos con hiperlaxitud promedio 124 pcg/ml. • Relaxina en hijos sin hiperlaxitud 58.80pcg/ml • Relaxina en hijos con hiperlaxitud en altura 119.19 pcg/ml, y a nivel del mar 141.89 pcg/ml. |

3.3. Tipo de estudio

Observacional, prospectivo, transversal, analítico y explicativo

3.4. Población y muestra

La población en estudio estuvo constituida por 107 madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular, comprendidas en los Departamentos de Lima (nivel del mar), y Cerro de Pasco, Arequipa y Cusco. (Altura).

3.5. Unidad de análisis

Madres de hijos con diagnóstico de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular.

Hijos de 3 a 18 meses con diagnóstico de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular.

3.6. Criterios de selección de muestra

No probabilístico intencional, con la finalidad de establecer valores normales referenciales de relaxina en madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud Articular.

Hijos con diagnóstico médico de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular

3.7. Criterios de inclusión:

Madres de hijos con diagnóstico médico de Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud.

3.8. Criterios de exclusión:

Madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud que estén participando en programas de gimnasia rítmica y ballet.

Madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud que estén consumiendo relajantes musculares.

Madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud que estén sometidas a dietas alimenticias.

Madres de hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud articular que cursen con algún proceso infeccioso, o crónico o que estén en tratamiento por alguna enfermedad.

3.9. Materiales para el estudio

3.9.1. Equipos y materiales de diagnóstico

- ✓ Ambiente clínico con camilla de examen médico.
- ✓ Hojas de historias clínicas de los hijos con Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud.
- ✓ Instrumento de recolección de la información
- ✓ Protocolo para la extracción de sangre.
- ✓ Materiales de laboratorio (tubos, micropipetas etc.).
- ✓ Contador de radioactividad gamma
- ✓ Espectrofotómetro UV/Visible.
- ✓ Congeladora.

3.9.2. Medios y Reactivos

Kit de relaxina para 100 muestras, con período de vencimiento de 90 días.

3.10. Procedimiento de recolección de datos

Los servicios elegidos para la evaluación física fueron el Establecimiento de Terapia Física de EsSalud-Huariaca Cerro de Pasco y Hogar Clínica San Juan de Dios de Lima. Arequipa. Cusco.

El estudio tuvo una duración de 4 años. La mayor inversión de este tiempo fue los viajes y coordinaciones en provincias y la selección de la muestra. Por el tipo de trabajo que desarrollan los fisioterapeutas que trabajan con estos pacientes se tiene un público cautivo y de larga dura-

ción, lo que permite establecer un nivel de confianza con el paciente. El tratamiento tiene una duración aproximada de 4 años

Con apoyo del Médico asistente y del Terapeuta, se realizó una entrevista a las madres de hijos con diagnóstico médico de Hipotonía Muscular e Hiperlaxitud articular, teniendo en cuenta el consentimiento informado, luego se procedió a la extracción de sangre venosa en condiciones de ayuno.

Las muestras después de coaguladas se centrifugó separando el suero que fue congelado a temperatura de -20°C para luego realizar el análisis respectivo.

Las muestras séricas fueron clasificadas como corresponde: altura y nivel del mar, las tapas de los tubos que contienen las muestras de altura fueron marcados con color rojo y para el nivel del mar con color celeste; las muestras fueron transportadas al laboratorio de procesamiento teniendo cuidado en su refrigeración.

Los análisis de Relaxina se hicieron por el método RIA (Radioinmunoanálisis), con el uso de kits de los Laboratorios Immunodiagnostik (Alemania) de relaxina marcada con I-125 y con el uso del equipo Contador de centelleo gamma del laboratorio del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.11. Métodos estadísticos de análisis de la información

Una vez que se recolectó toda la información, se procedió a codificar las encuestas, y valores de los datos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 2015. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS, versión 22.

El análisis realizado fue principalmente descriptivo. Para variables categóricas, los resultados fueron presentados en frecuencias absolutas y porcen-

tuales, según el tipo de datos. Para variables continuas, se emplearon medias y desviaciones estándar. Estos resultados fueron presentados en tablas y gráficos. Se utilizaron tablas de doble entrada para registrar posibles relaciones entre variables. Se utilizó inferencia estadística, para la comparación de las variables. Las variables clínico-epidemiológicas obtenidas de la Ficha de datos. Se investigaron posibles relaciones que se puedan establecer en base a los resultados obtenidos durante la investigación. Se utilizó la prueba de Chi Cuadrado o Prueba Exacta de Fisher para relacionar variables cualitativas. El nivel de significación utilizado fue $\alpha = 0.05$; esto es, toda vez que p sea menor que 0.05, el resultado se consideró estadísticamente significativo.

CAPÍTULO 4. RESULTADO Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

**Tabla 1. Niveles de relaxina materna según presencia de hiperlaxitud articular en los hijos.
Lima, Arequipa, Cerro de Pasco, Cusco. 2015**

| Presencia de hiperlaxitud en los hijos | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|--|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sí | 82 | 201.90 | 109.01 | 174.67 | 229.13 |
| No | 25 | 165,92 | 31.91 | 151.48 | 180.36 |
| Total | 107 | 193.49 | 97.70 | 172.12 | 214.86 |

t = 2,6407 y = 104.95 p = 0,004774 Altamente significativo

Tabla 2. Niveles de relaxina materna según presencia de hiperlaxitud articular en los hijos a nivel del mar

| Presencia de hiperlaxitud en los hijos | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|--|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sí | 49 | 215.54 | 125.91 | 158.57 | 272.51 |
| No | 15 | 162,47 | 31,53 | 145.01 | 180.89 |
| Total | 64 | 203.10 | 113.20 | 171.09 | 235.11 |

t = 2,6879 y = 60.92 p = 0,004645 Altamente significativo

Tabla 3. Niveles de relaxina materna según presencia de hiperlaxitud articular en los hijos en la altura

| Presencia de hiperlaxitud en los hijos | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|--|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Sí | 33 | 181.64 | 74.46 | 152.2 | 211.08 |
| No | 10 | 171,10 | 33,45 | 147,17 | 195,03 |
| Total | 43 | 179.19 | 67.22 | 156.00 | 202.38 |

t =0.6285 y = 34.58 p = 0,2669 No significativo

En las tablas 1 al 3 se presentan los niveles medios de relaxina materna según presencia de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular en los hijos. Se halló que los niveles de relaxina materna son más elevados en las madres cuyos hijos presentaron hipotonía muscular e hiperlaxitud articular (1.22 veces mayor que las madres cuyos hijos no lo presentaban); siendo esta diferencia altamente significativa ($p = 0,004645$). Este hecho se observó tanto en las madres residentes a nivel del mar como en la altura; sin embargo, las diferencias no fueron significativas en la altura ($p > 0.05$).

Tabla 4. Niveles de relaxina materna a nivel del mar y en la altura

| Altitud | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|---------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Nivel del mar | 64 | 203.10 | 123.2 | 168.26 | 237.94 |
| Altura | 43 | 179.19 | 67.22 | 156.00 | 202.38 |
| Total | 107 | 193.49 | 97.70 | 172.12 | 214.86 |
| t = 1,2924 | | y = 104.35 | p = 0,0996 | No significativo | |

Tabla 5. Niveles de relaxina en madres de hijos con hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura

| Altitud | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|---------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Nivel del mar | 49 | 215.54 | 121.91 | 176.14 | 254.94 |
| Altura | 33 | 181.64 | 74.76 | 152.2 | 211.08 |
| Total | 82 | 201.90 | 109.01 | 174.67 | 229.13 |
| t = 1,5593 | | y = 79,42 | p = 0,0615 | No significativo | |

Tabla 6. Niveles de relaxina en madres de hijos sin hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura

| Altitud | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|---------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Nivel del mar | 15 | 162,47 | 31,53 | 144.05 | 180.89 |
| Altura | 10 | 171,10 | 33,45 | 147,17 | 195,03 |
| Total | 25 | 165,92 | 31,91 | 152.48 | 180.36 |
| t = -0,6465 | | gl = 23 | p = 0,2622 | No significativo | |

En las Tablas 4 a 6 se presentan los niveles medio de relaxina materna a nivel del mar y en la altura en forma global y discriminados según presencia de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular. Se observa que los niveles de relaxina materna son mayores en las madres residentes a nivel del mar (apenas 1.13 veces mas que en la altura), sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($P > 0,05$). Al realizar el análisis según la presencia de hijos con hipotonía e hiperlaxitud articular, este comportamiento no es igual en ambos grupos: el nivel medio de relaxina materna en las madres que tienen hijos con hipotonía e hiperlaxitud es mayor en las residentes a nivel del mar (1,19 veces mayor), pero en las madres que no tienen hijos con esta anomalía fue mayor en las residentes en la altura, apenas 1.05 veces (casi nada), no siendo estas diferencias significativas en ambos grupos ($p > 0,05$).

Tabla 7. Niveles de relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular

| Presencia de hiperlaxitud articular | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | | |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Sí | 82 | 124.14 | 113.74 | 95.73 | 152.55 | |
| No | 25 | 58,80 | 15.47 | 51.80 | 65.80 | |
| Total | 107 | 108.87 | 103.50 | 86.24 | 131.50 | |
| t = 5,0510 | | y = 90,01 | | p = 0,000001 | | Altamente significativo |

Tabla 8. Niveles de relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular a nivel del mar

| Presencia de hiperlaxitud articular | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | | |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Sí | 49 | 119.19 | 63.88 | 98.55 | 139.83 | |
| No | 15 | 58,33 | 15,75 | 49.13 | 67.53 | |
| Total | 64 | 99.57 | 60.77 | 82.39 | 116.75 | |
| t = 6,0910 | | y = 60.74 | | p = 0,000000 | | Altamente significativo |

Tabla 9. Niveles de relaxina en niños según presencia de hiperlaxitud articular en la altura

| Presencia de hiperlaxitud articular | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | | |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Sí | 33 | 141.89 | 161.5 | 78.29 | 205.49 | |
| No | 10 | 59.50 | 15,86 | 48,15 | 70,85 | |
| Total | 43 | 122.73 | 145.49 | 72.54 | 172.92 | |
| t = 2,8851 | | y = 33,95 | | p = 0,000000 | | Altamente significativo |

En las Tablas 7 al 9 se presentan los niveles medios de relaxina en los niños según presencia de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular, hallándose que dichos niveles son mayores en los niños con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular (2.11 veces mayor en relación a los que no poseen esta anomalía), siendo la diferencia altamente significativa; esta situación se encuentra tanto a nivel del mar como en la altura, siendo esta diferencia mayor en la altura (2.38 veces más) que a nivel del mar (2.04 veces más).

Tabla 10. Niveles de relaxina en niños a nivel del mar y en la altura

| Altitud | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|---------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Nivel del mar | 64 | 99.57 | 60.77 | 82.39 | 116.75 |
| Altura | 43 | 122.73 | 145.49 | 72.54 | 172.92 |
| Total | 107 | 108.87 | 103.50 | 86.24 | 131.50 |
| t = -0,9876 | | y = 31,95 | | p = 0,1640 | No significativo |

Tabla 11. Niveles de relaxina en niños con hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura

| Altitud | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|---------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Nivel del mar | 49 | 112.19 | 63.88 | 91.55 | 132.83 |
| Altura | 33 | 141.89 | 161.50 | 78.29 | 205.49 |
| Total | 82 | 124.14 | 113.74 | 95.73 | 152.55 |
| t = -1,0048 | | y = 38,81 | | p = 0,1607 | No significativo |

Tabla 12. Niveles de relaxina en niños sin hiperlaxitud articular a nivel del mar y en la altura

| Altitud | Número de casos | Media (pcg/mL) | Desviación estándar (pcg/mL) | Intervalo de confianza del 95% | |
|---------------|-----------------|----------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Nivel del mar | 15 | 58,33 | 15,75 | 49.13 | 67.53 |
| Altura | 10 | 59,50 | 15,86 | 48,15 | 70,85 |
| Total | 25 | 58,80 | 15,47 | 51.80 | 65.80 |
| t = -0,1812 | | gl = 23 | | p = 0,4289 | No significativo |

En las Tablas 10 al 12 se muestran los niveles medio de relaxina en los niños según altitud, tanto en niños con hipo-tonía muscular e hiperlaxitud articular como sin ella, observándose que dichos niveles son más elevados en la altura que a nivel del mar (1.23 veces mayor), tanto en los niños con hiperlaxitud articular como sin ella (1.26 y 1,02 veces más, respectivamente), pero estas diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$).

Tabla 13. Diferencia de niveles de relaxina materna y del hijo según presencia de hiperlaxitud en el hijo a nivel del mar.

| Presencia de hiperlaxitud articular | Número de casos | Madre (A) | Hijo (B) | A – B | t | Grados de libertad | p | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------|----------|--------|-------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| Sí | 82 | 201.90 | 124.14 | 77.76 | 4,469537363 | 162 | 0,0000073337 | Altamente significativo |
| No | 25 | 165,92 | 58,80 | 107,12 | 15,1108253 | 48 | 3,57192 ⁻²⁰ | Altamente significativo |
| Total | 107 | 193.49 | 108.87 | 84.62 | 6,149949609 | 212 | 1,90207 ⁻⁹ | Altamente significativo |

Tabla. Diferencia de niveles de relaxina materna y del hijo según presencia de hiperlaxitud en el hijo a nivel del mar.

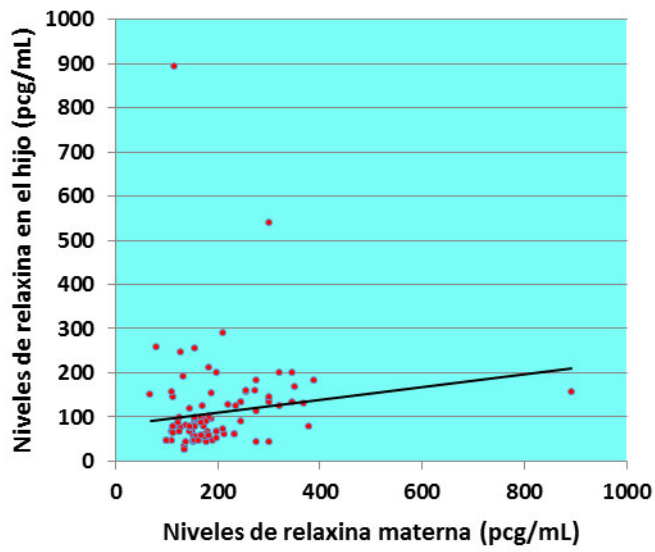
| Presencia de hiperlaxitud articular | Número de casos | Madre (A) | Hijo (B) | A - B | t | Grados de libertad | p | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------|----------|------------|-----------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| Sí | 49 | 215.54 | 112.19 | 103.3 5 | 5.2563965 | 96 | 4.43512 ⁻⁷ | Altamente significativo |
| No | 15 | 162,47 | 58,33 | 104,1 4 | 11.443710 | 28 | 2,2632 ⁻¹² | Altamente significativo |
| Total | 64 | 203.10 | 99.57 | 103.5 3 | 6.0291496 | 126 | 8,48223 ⁻⁹ | Altamente significativo |

Tabla 14. Diferencia de niveles de relaxina materna y del hijo según presencia de hiperlaxitud en el hijo en la altura.

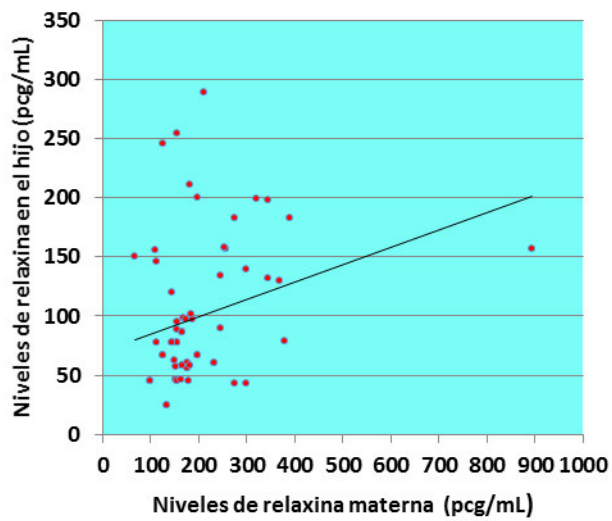
| Presencia de hiperlaxitud articular | Número de casos | Madre (A) | Hijo (B) | A - B | t | Grados de libertad | p | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------|----------|--------|-------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| Sí | 33 | 181.64 | 141.89 | 39.75 | 1.283101775 | 64 | 0,102041732 | No significativo |
| No | 10 | 171,10 | 59,50 | 111.60 | 9.533093416 | 18 | 9,27256 ⁻⁹ | Altamente significativo |
| Total | 43 | 179.19 | 122.73 | 56.46 | 2,310085075 | 84 | 0,011668207 | Significativo |

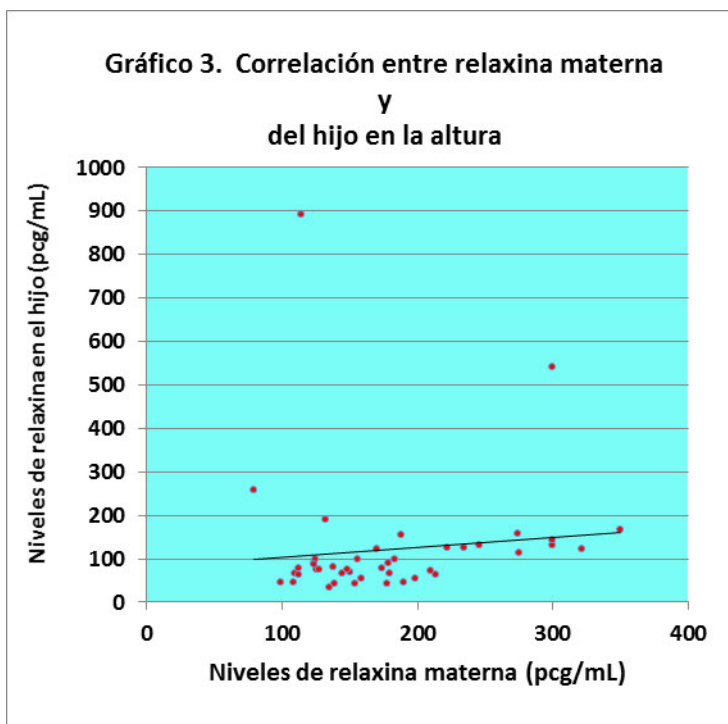
En las Tablas 13 al 15 se presentan las diferencias de los niveles medios de relaxina materna y del hijo, tanto a nivel del mar como en la altura según la presencia de hipotonía muscular e hiperlaxitud articular. Se halló que los niveles medios de relaxina fueron mayores en la madre que en los hijos, ya sea a nivel del mar y en la altura, tanto en los grupos cuyos niños presentaron hipotonía muscular e hiperlaxitud articular o no la presentaron, siendo las diferencias significativas.

Gráfico 1. Correlación entre relaxina materna y del hijo



Gráfica 2. Correlación entre relaxina materna y del hijo a nivel del mar





En las gráficas 1 al 3 se presentan la correlación entre los niveles de relaxina materna y del hijo, tanto a nivel del mar como en la altura. Se observa que existe una correlación lineal positiva entre débil y moderada, siendo mayor y significativa a nivel de mar ($p = 0,0279$).

4.2. Discusión

En el estudio se observó que los niveles medio de relaxina fue mayor en las madres cuyos hijos tuvieron hipotonía e hiperlaxitud articular (201.90 pcg/mL) que en las madres cuyos hijos no tuvieron este trastorno (165.92 pcg/mL), siendo esta diferencia altamente significativa (Tabla 1). Este comportamiento de la relaxina se observó tanto en las madres residentes a nivel del mar (215.54 pcg/mL contra 162.47 pcg/mL) como en la altura (181.64 pcg/mL contra 171.10 pcg/mL), aunque en este último, las diferencias no fueron significativas (Tabla 3).

Cuando se analizó el comportamiento de los niveles medio de la relaxina de las madres residentes a nivel del mar y en la altura, se observó que éste fue mayor a nivel del mar (201.10 pcg/mL) que en la altura (179.19 pcg/mL), aunque las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, el comportamiento en las madres con hijos que presentaban hipotonía e hiperlaxitud

articular no fue igual que en las madres cuyos hijos no presentaban este trastorno. En las madres cuyos hijos presentaron hipotonía e hiperlaxitud articular, el nivel medio de relaxina fue mayor a nivel del mar (215.54 pcg/mL) que en la altura (181.64 pcg/mL), mientras que en las madres cuyos hijos no tenían esta anomalía, ocurrió todo lo contrario: fue mayor en las madres residentes en la altura (171.10 pcg/mL) que a nivel del mar (162.47 pcg/mL), pero en ambos casos, las diferencias tampoco fueron significativas (Tablas 4 al 6).

En relación a los niveles medios de relaxina en los niños según presencia de hipotonía e hiperlaxitud articular, se halló que estos niveles fueron 2.11 veces mayores en los niños hiperlaxos (124.14 pcg/mL) que en los niños sin esta anomalía (58.80 pcg/mL), siendo la diferencia altamente significativa. Al realizarse este análisis según altitud, se observó que este comportamiento de la relaxina se producía tanto a nivel mar como en la altura, siendo esta diferencia mayor en la altura (119.19 pcg/mL y 58.33 pcg/mL, o sea 2.44 veces más) que a nivel del mar (141.89 pcg/mL y 59.50 pcg/mL, o sea 2.04 veces más). Estas diferencias obedecen al fenómeno de adaptación de las hormonas, en el caso de altura estos valores van a progresar lentamente hasta ser superados por los niveles de relaxina a nivel del mar en la fase adulta. (Teerlink, 2005)

En el mismo contexto los valores de relaxina encontrados en las madres hiperlaxas tanto a nivel del mar como en altura; fueron menores que los encontrados en el 3° y 4° mes de gestación para altura y nivel del mar. Así mismo los niveles de relaxina en madres hiperlaxas fueron mayores que en los encontrados en el 5° mes de gestación tanto a nivel del mar como altura . Yampufé (2010).

Esto coincide con el estudio "Concentración de relaxina en suero de mujeres embarazadas, en el posparto y recién nacido a nivel del mar y en la altura"(McMurray, 2007). En las mujeres post parto, los niveles de relaxina en suero fueron significativamente menores en las mujeres de altura con respecto a las del nivel del mar esto se debe a que en el momento del parto se produce una hiperventilación transitoria incrementándose los niveles de

oxígeno por acción de la eritropoyetina, ello repercute a nivel cerebral y por consiguiente la sensibilidad de los centros neuroendocrinos, acelerando los procesos metabólicos y hormonales. Es común ver esta variación a nivel del mar, mas no así cuando se trata de altura donde los niveles hormonales son poco sensibles por los diversos fenómenos de adaptación que ha soportado el individuo, al extremo de que el feto en altura sufre un considerable grado de hipocapnea y acidosis metabólica al momento de nacer y que progresivamente se adapta. (Evgenov, et al, 2007, p.1145). En algunos sitios en y alrededor de las articulaciones, ligamentos y tendones complejo sometido a la resistencia a la tracción y compresión de carga se especializan en tejido fibrocartilaginoso (Tabei, 1991), que contiene los tipos I y II colageno y específicos de proteoglicanos del cartílago. Estos tejidos incluyen determinadas regiones del ligamento metacarpofalángicas y el tendón flexor profundo, la articulación temporomandibular (ATM) su disco, y la sínfisis púbica. Dentro de la sínfisis púbica de varias especies, la hormona relaxina reproductiva induce a la remodelación de la matriz, actividad que ocurre durante el embarazo y el parto, causando una disminución en el contenido del colágeno en parte a través de los mecanismos que caracterizan transformar este tejido en una estructura ligamentosa (Weremowicz, 190). La contribución relativa de la síntesis y degradación de la matriz a la relaxina mediada por estos cambios no es clara, aunque la pérdida de colágeno a través de una mayor proteólisis ha sugerido (Zhang, 1991; Zneimer, 1990), y los estudios en ratones knockout relaxina-han implicado el aumento de actividad de la colagenasa .(Dickstein,2008 ; Teerlink, 2005)

Para comprender la base potencial de la relaxina y los estrógenos, y modulación de la composición de los tejidos fibrocartilaginoso, previamente estudiadas en células aisladas de conejo, en los discos de la articulación temporomandibular (ATM), la relaxina indujo la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), la colagenasa-1 (MMP-1) y stromelysin-1 (MMP-3) en una manera dependiente de la dosis, pero tuvo poco efecto en la expresión del tejido inhibidor de la metaloproteinasa-1 (TIMP -1) O TIMP-2 (Teerlink, 2005) . En las células cebadas con β -estradiol la relaxina de máxima concentración, necesaria para la inducción de la colagenasa-1 y stromelysin-1

es 90-99% menor que la de las células unprimed. En particular, la respuesta específica de la MMP y de la relaxina en el fibrocartílago, no es el mismo que en la sinoviocitos de ATM. Estos hallazgos sugieren que la relaxina, por la orientación fibrocartilagenosa, podría predisponer a las mujeres a las enfermedades musculoesqueléticas en los fibrocartílagos de las articulaciones.

Una de esas enfermedades es el trastornos de la ATM, que afecta a unos 11 millones de adultos en los EE.UU. (McMurray, 2007; Evgeno,2007) , en su mayoría mujeres, con una relación mujer: hombre de 2:1 a 6:1 . A diferencia de otras enfermedades similares de las articulaciones, los trastornos de la ATM se producen principalmente en las mujeres en edad reproductiva ¹⁰⁴. Teniendo en cuenta la distribución por edad y sexo de estos trastornos y la relaxina inducidos por la pérdida de macromoléculas en la matriz de la sínfisis púbica fibrocartilaginosa (Frey , et al, 2008) y células aisladas de fibrocartílago de ATM (Frey , et al, 2008), hemos propuesto que la relaxina compromete la integridad del tejido fibrocartilaginoso mediante el aumento de la degradación de sus matrices directamente a través de la inducción de MMPs específicas. Sin embargo, a pesar de que la relaxina causa una pérdida de proteoglicanos y colágeno en órganos reproductivos (The Soluble Guanylate Cyclase Activator Cinaciguat ,2008) , y también aumenta MMP expresión en tejidos específicos The Soluble Guanylate Cyclase Activator Cinaciguat ,2008) , la inducción de MMPs por relaxina no se ha demostrado en conjunto en tejido fibrocartilaginoso o su inducción de MMPs así como no se ha vinculado a la pérdida de la matriz de macromoléculas en cualquier tejido.

En este estudio se determinó los efectos de la relaxina, con o sin β -estradiol en la modulación de MMPs, y evaluaron la contribución de estas proteasas a los cambios en el colágeno y glicosaminoglicanos (GAG) contenido en los explantes del disco fibrocartilaginoso. Nuestros resultados son consistentes con la hipótesis de que la relaxina mediada por la inducción de MMPs está asociada a la pérdida de la matriz de macromoléculas que puedan comprometer la función de tejidos y biomecánica y podría dar lugar a enfermedad común.

El embarazo y el parto en los humanos representan un grupo único de problemas particularmente para las membranas fetales las cuales forman un continente biomecánico ajustable al crecimiento y movimientos del feto dentro de un bípedo erguido. Quizá la evolución de esta postura ha llevado a una dificultad relativa para el nacimiento en nuestra especie (American Heart Association Scientific Sessions, 2007). La postura erguida es significativa para las membranas fetales y representa para ellas un mayor reto mecánico que en otras especies.

Durante el embarazo existe la necesidad que las membranas fetales sean lo suficientemente fuertes y elásticas para soportar un estiramiento del doble de su tamaño al momento del término del embarazo (American Heart Association Scientific Sessions, 2007) y simultáneamente resistir los movimientos fetales vigorosos. Por otro lado, la construcción de una estructura gruesa pero elástica, como son los tejidos elásticos normales, pudieran prevenir la necesidad de una ruptura programada de las membranas, lo cual es un evento normal durante la primera etapa del trabajo de parto. Para la mayoría de los embarazos, el trabajo de parto comienza a las 38-42 semanas de gestación en presencia de membranas intactas. La ruptura a término antes de la aparición de contracciones uterinas regulares ocurre en cerca de 2 % - 18 % de los embarazos (Danielson, 1999). Esto puede ser una imprecisión fisiológica de la sincronización con algunas consecuencias adversas. En marcado contraste, la ruptura prematura en embarazos pretérminos precede en un 30 % - 40 % de todos los partos y conlleva riesgos significativos para el producto. Es un evento patológico raro y no existe en otros vertebrados. Además, la comprensión de los componentes estructurales básicos de las membranas fetales humanas, y cómo ellos se adaptan a las necesidades de cambio cuando el contenido uterino aumenta, es fundamental para el eventual control de este gran problema de salud. También nos hace preguntar sobre lo apropiado de los modelos animales para los estudios del embarazo y el parto en los humanos¹⁰⁷. Las membranas fetales humanas son tejidos relativamente accesibles, durante ciertos momentos del embarazo. Usar muestras de tejidos pretérminos los cuales son patológicos puede representar una desventaja, pero esto es opacado por la relevancia clínica de los datos obte-

nidos. Sin embargo, esta revisión se enfoca tanto como es posible en el conocimiento actual de los principales componentes de la matriz extracelular de las membranas fetales en embarazos a término en humanos.

La relaxina es una hormona que se produce mayormente en el cuerpo lúteo; el incremento en su concentración, distiende el tejido conectivo. Asimismo cuando se suman otras hormonas sexuales femeninas como los estrógenos, distienden aún más el tejido conectivo. Esto explicaría que es el sexo femenino posee mayor laxitud que el sexo masculino. Existen antecedentes de estudios realizados en el Hogar Clínica San Juan de Dios de Lima y Cusco en madres de niños que presentan displasia de cadera e hiperlaxitud, cuyos valores de relaxina son altos.

En la práctica también se puede observar que la simbiosis, relaxina-hormona sexual femenina afecta a los hijos cuyas madres han sido sometidas a tratamientos hormonales para poder concebirlos.

III. CONCLUSIONES

- 1 Los niveles de relaxina en las madres de hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular son mayores que en las madres cuyos hijos no tienen dicho trastorno; este hecho se observa tanto a nivel del mar como en la altura, aunque en este último la diferencia no fue significativa.
- 2 Los niveles de relaxina en las madres residentes en la altura son más elevados que en las residentes a nivel del mar, tanto en las que tienen hijos con hipotonía muscular e hiperlaxitud como sin ellas, aunque en todos los casos las diferencias no son significativas.
- 3 Los niveles de relaxina en las madres son más elevadas que en los hijos, tanto a nivel del mar como en la altura.
- 4 Los niveles de relaxina en los niños con hipotonía muscular e hiperlaxitud articular son más elevados que en los niños sin dicho trastorno, tanto a nivel del mar como en altura.

- 5 Existe una correlación lineal positiva débil a moderada ente los niveles de relaxina de la madre y sus correspondientes hijos, siendo ésta mayor a nivel del mar que en la altura.

IV. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios en otros niveles de altitud por regiones, con mayor número de población en mujeres y varones adultos para ampliar la información sobre valores normales de relaxina en distintas poblaciones.
2. Incluir la evaluación de los niveles de hormona relaxina en el Protocolo de exámenes auxiliares de la gestante y del Programa Madre-Niño.
3. Los profesionales del área de Terapia Física deben diseñar estrategias de intervención física y funcional para las personas con diagnóstico de hipotonía e hiperlaxitud articular.
4. Implementar estrategias de sensibilización para la población, autoridades y organismos competentes sobre las múltiples discapacidades y manifestaciones que pueden generar estos síndromes.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Heart Association Scientific Sessions. (2007). Oral Presentation - Pharmacodynamic Profile of a Novel Natriuretic Peptide, CD-NP, as Compared to C-Type Natriuretic Peptide. November 6, , AOP.60.1 Heart Failure: Neurohormonal Modulation 10:00 - 10:15 am (EST).

Anderson, M.L. and Long, J.A. (1978), Localization of relaxin in the pregnant rat. Bioassay of tissue extracts and cell fraction studies. Biol. Reprod..

Asociación de Síndrome de Hiperlaxitud del Reino Unido (HMSA) (2011). Do vitamins and diet help?. Prof. Howard Bird, en "A guide to living with the Hypermobility Syndrome".

Backers A, Stevenaert A, Foidart JM, Hennen G and Franckne F. (1990). Placental and Pituitary growth hormone secretion during pregnancy in acromegalic women. J Clin Endocrinol Metab.

Balduini FC, Tetzlaff J. (1982). Historical perspectives on injuries of the ligaments of the ankle. Clin Sports Med.

Banil D., S. Nistril, T. B. Sacchi, and M. Bigazzi. (2005). Basic Progress and Future Therapeutic Perspectives of Relaxin in Ischemic Heart Disease. Ann. N.Y. Acad. Sci.

Beat Hintermann, MD, Markus Knupp, MD, Geert I. (2006). Pagenstert, MD. Deltoid ligament injuries: diagnosis and management. Foot & Ankle Clin N Am.

Becker GJ, Hewitson TD (2001). Relaxin and renal fibrosis.

Belen H ; Fernando S. Funcionamiento del Organismo.2005.Capitulo:Gestación.pags.1,2,3.
fcm.uncu.edu.ar/medicina/área/física.

Best & Taylor.(2001) Bases Fisiológicas de la Práctica Médica.

Bird, H. (2010). Pharmacotherapy in Joint Hypermobility Syndrome (en el libro "Hypermobility, Fibromyalgia and Chronic Pain", R. Grahame, R. Keer, A J. Hakim, P. Beighton (Eds.), Churchill Livingstone, 310pp, Sept. 2010)

Bradshaw KD and Cam BR.(1986). Placental sulfatase deficiency. maternal and fetal expression of steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. *obstet Gynecol Survey*.

Bryant-Greenwood GD, Rutanen EM, Partanen S, Coelho TK, Yamamoto SY. (1993).Sequential appearance of relaxin, prolactin and IGFBP-1 51 during growth and differentiation of the human endometrium. *Mol Cell Endocrinol*.

Cheach,S.H. and Sherwood,O.D. (1981), Effects ofrelaxin on in vivo uterine contract1ons in conscious -- and unrestrained estrogen-treated and steroid-untreated ovariectomized rats. *Endocrinology* 109:2076-2083.

Christensen JC, Dockery GL, Schuberth JM. (1986). Evaluation of ankle ligamentous insufficiency using the Telos ankle stress apparatus. *J Am Podiatr Assoc*.

Davis JR. (1990). Prolactin and related peptides in Pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 4: 273, 1990.

Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest.* 1999, 103:525–533

Deborah A. Faryniarz, Madhu Bargava, Caudette Lajam, Erik T. Attia, Jo A. Hannafin. (1996). Quantitation of estrogen receptors and relaxin binding in human anterior cruciate ligaments fibroblasts. *In vitro Cell. Dev. Biol.* Timothy E. Cooney, Justine M. Schober, John D. Lubahn, Elisa M.

Dickstein K, Cohen Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA. (2008). Strömberg A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*

Dschietzig T, Bartsch C, Richter C, Laule M, Baumann G, Stangl K. Relaxin, a pregnancy hormone, is a functional endothelin-1 antagonist. *Circ Res.* 2003, 92:32–40

Downing,S.J. and Sherwood.O.D. (1985), The physiological role of relaxin in the pregnant: rat. II. The influence of relaxin on uterine contractile activity. *Endocrinology*

Downing,S.J .. Bradshaw,J.M.C. and Porter,D.G. (1980), Relaxin improves the coordination of rat myometrial activity in vivo. *Biol. Reprod.*

Enciclopedia Wikipedia. Disponible en:<https://es.wikipedia.org/wiki/Relaxina>

Enriquez B., Fuentes L., Gutierrez N., León M. Clínica y nuevas tecnologías diagnósticas en el embarazo. 2003, *Rev. Cubana Ginecol.* Escuela latinoamericana de Medicina. Departamento de Embriología. Ciencias Básicas. MSc. Teresa Mayda Alonso Gomez. Dra. Minerva Ca-

silda Donate Pino. Ciudad de la Habana. 2005 Publicaciones científicas.
Revistas de Ciencias.com

Evain-Brion D, Alsat E, Midesse V, Dodeur M, Scippo ML, Hennen G and Frankenne F. (1990). Regulation of growth hormone secretion in human trophoblastic cells in culture. *Horm Res* 33:256, 1990.

Evgenov O, Kohane D, Bloch K, Stasch JP, Volpato J, Bellas E, (2007). Evgenov N. Inhaled Agonists of Soluble Guanylate Cyclase Induce Selective Pulmonary Vasodilation. *Am J Respir Crit Care Med*

Evgenov O, Pacher P, Schmidt P, Haskó G, Schmidt H W, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Disc* 2006; 5:755-768.

Frankenne F, Scippo ML, Van Beeumen J, Igout A and Hennen G. (1990). Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-Vgene expression product. *J Clin Endocrinol Metab*.

Fisher C, MacLean M, Morecroft I, Seed A, Johnston F, Hillier C, McMurray J. (2002) Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? *Circulation*.

Frey R, Mück W, Unger S, Artmeier-Brandt U, Weimann G, Wensing G. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Tolerability and Safety of the Soluble Guanylate Cyclase Activator Cinaciguat (BAY 58-2667) in Healthy Male Volunteers. *Journal Clinic Pharmac* 2008;48:1400.

Garber SL, Mirochnik Y, Brecklin CS, Unemori EN, Singh AK, Slobodskoy L, Grove BH, Arruda JAL, Dunea G. (2001). Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int*.

Garrick JG. (1997) The frequency of injury, mechanism of injury, and epidemiology of ankle sprains. *Am J Sports Med*

Griffith J, Brockwell J. (2003).Diagnosis and imaging of ankle instability. Foot Ankle Clin North Am..

Grath G. (1960).Widening of the ankle mortise. A clinical and experimental study. Acta Orthop Scand.

Golos,T.G., Weyhenmeyer,J.A. and Sherwood,O.D.(1984), Immunocytochemical localization of relaxin in the ovaries of pregnant rats. Biol. Reprod.

Guma M. Olive A.(2001) .Una estimación de la laxitud articular en consulta externa. España. Rev Esp Reumatol

Hernandez ,S. (2012) Metodología de la investigación científica.

Hintermann B, Valderrabano V, Boss AP, et al. (2004). Medial ankle instability: an exploratory, prospective study of 52 cases. Am J Sports Med.

Jaffe RB. (1986).Protein hormones of the placenta, decidua, and fetal membranes. En Yen S and Jaffe R "Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management", W.P. Saunders Co., Philadelphia

Jason L. Dragoo, MD, Tiffany N. Castillo, MD, Hillary J. Braun, BA. (2011). Prospective correlation between serum relaxin concentration and ACL tears among elite collegiate female athletes. The American Journal of Sports Medicine.

Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Opett SL, Conrad KP. (2003). Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. Circ Res.

Jones,S.A. and Summerlee.A.J.S. (1986), Relaxin -- acts centrally to inhibit oxytocin release during parturition: an effect that is reversed by naloxone. J.

Josimovich JB and Venning E H.(1975). Hormonal physiology of the placenta: polypeptide and steroidal hormones. En Gold JJ "Gynecologic Endocrinology", Harper & Row Publishers, Inc., Hagerstown, Maryland,

Kahan R. (1959).Talar tilt following ankle injury. J Am Podiatry Assoc.

Keriles,L.P. and Anderson,L.L. (1979), Effect ofrelaxin on cervical dilatation, parturition and lactation in the pig. Biol. Reprod.

Kelly MP, Molo MW, Maclin VM, Binor Z, Rawlins FIG and Radwanska, E. (1999). Human chorionic gonadotrophin rise in normal and vanishing twin pregnancies. Fertil Steril.

Kern A., Bryant-Greenwood G.D. (2009). Mechanisms of relaxin receptor (LGR7/RXFP1) expression and function. Ann New York Academy Science.

Kiso U, Henschen A, Bohn H, Heimburger N, Radtke KP, Lecnader I and Astedt B. (1991). Identity between the placental protein PP10 and the specific plasminogen activator inhibitor of placental type PAI-2, Biochim Biophys Acta.

Knuppel RA and Goodlin RC. (1987). Maternal-placental-fetal unit; fetal & early neonatal physiology. En Pernoll ML and Benson RC "Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, Appleton & Lange, Norwalk/Los Altos.

Konieczkoc. (2009). Relaxin's involvement in extracellular matrix homeostasis. Fifth International Conference: Ann. N.Y. Acad. Sci.

Lackritz RM: Prostaglandins in pregnancy. (1981).En Sciarra JJ-. Gynecology and Obstetrics, Vol. 5 Endocrinology, Infertility, Genetics. Harper & Row, Publishers, Inc, Hagerstown,

Lennan.A.H .. Green.R.C .. Bryant-Greenwood,G.D., Greenwood,F.C., and Seamark.R.F. (1980), Ripening of -- human cervix and induction of labour with purified porcine relaxin. *The Lancet* 2:220-223.

Leslie B. Dowling, DPM, MBA, Matrona Giakoumis, DPM, Jay D. Ryan, DPM. (2014). Narrowing the Normal Range for lateral ankle ligament stability with stress radiography. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*.

Lowman HB, Cunningham BC and Wells JA. (1991). Mutational analysis and protein engineering of receptor-binding determinants in human placental lactogen. *J Biol Chem* .

Maillard S, Murray KJ. Hypermobility syndrome in children. En: Keer R, Grahame R, editors. *Hypermobility syndrome: recognition and management for physiotherapists*. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2003 (cap. 4).

Masini E, Nistri S, Vannacci A, Bani Sacchi T, Novelli A, Bani D. (2003)Relaxin inhibits the activation of human neutrophils. Involvement of the nitric oxide pathway. *Endocrinology*
ssa.uncoma.edu.ar/academica/materias/morfo/ARCHIVOPDF2/UNIDAD1
1/2-Unidad11- **Ciclo_reproductorFecundacion**.pdf.

Mersol Barg MS, Miller KF, Choi CM, Lee AC and Kim (1990).Inhibin suppresses human chorionic gonadotropin secretion in term, but not first trimester, placenta. *J Clin Endocrinol Metab*.

Merz WE, Erlewein C, Licht P and Harbath P. (1991). The secretion of human chorionic gonadotropin as well as the alpha-and beta messenger ribonucleic acid levels are stimulated by exogenous gonadoliberin pulses applied to first trimester placenta in a superfusion culture system. *J Clin Endocrinol Metab* .

McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G. (2007). Outcomes in Patients With Acute Heart Failure: The Effects of Tezosentan on Symptoms and Clinical VERITAS Randomized Controlled Trials. *JAMA*

Midesse V, Alsat E, Fondacci C and Evain-Brion D. (1990). Epidermal growth factor receptors in cultured human trophoblast cells from first -and third - trimester placentas. *Horm Res*.

Mookerjee I, Solly N, Royce S, Tregear G, Samuel C, Tang M (2006). «Endogenous relaxin regulates collagen deposition in an animal model of allergic airway disease». *Endocrinology* . [doi10.1210/en.2005-1006](https://doi.org/10.1210/en.2005-1006)
PMID16254028

Murray K. J. , Woo P. (2001). Benign joint hypermobility in childhood. *Rheumatology* 2001; 40: 489-491

Nickel BE and Cattini PA . (1991). Tissue-specific expresion and thyroid hormone regulation of the endogenous placental growth hormone variant and chorionio somatomam motropin genes in a human choriocarcinoma call line. *Endocrinology*

Nigg BM, Skarvan G, Frank CB, et al. (1990). Elongation and forces of ankle ligaments in a physiological range of motion. *Foot Ankle*.

Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Sherwood OD, Ramirez RJ, Moalli PA, Conrad KP. (2001) Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest*.

Orellana G. Pía. (2001).*Revista, Embarazo*. Nro. 122

Ortega HH, Munoz-de-Toro MM, Luque EH, Montes GS. (2003). Morphological characteristics of the interpubic joint (Symphysis pubica) of rats, guinea pigs and mice in different physiological situations. A comparative study. *Cells Tissues Organs*

Pacheco J y Gamarra A . (2009). El segundo gemelar evanescente. En publicación.

Pearson, K. E. Burgess and G. L. Onambélé. (2011). Serum relaxin level affect the in vivo properties of some but not all tendons in normally menstruating young women. *Exp Physiol*.

Pérez LM, Mesa A, Calzado C R y Pérez Ch C. (2003) Displasia del desarrollo de la cadera en la atención primaria. Cuba, *Rev Cubana Ortop Traumatología*.

Peterson H.(1996). Growing pains, *Pediatr Clin North Am*

Ran SG and Braunstein GD. (1991). Decidua produces a protein that inhibits choriogonadotrophin release from human trophoblasts. *J Clin Invest*.

Rasmussen O. (1985). Stability of the ankle joint: analysis of the function and traumatology of the ankle ligaments. *Acta Orthop Scand*.

Rev. Cubana Obstet Ginecol v.29n.3 Ciudad de la habana sep-dic. 2003, bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_3_03/gin01303

Riano Ee J, García EM, González GM. (2000). Enfermedad del desarrollo de la cadera. *Rev. Cubana Ortop. Traumatol*.

Rubin G,WittenM (1960). The talar-tilt angle and the fibular collateral ligaments: a method for the determination of talar tilt. *J Bone Joint Surg Am*.

Samaan NA, Schultz PM and Pharn FK. (1990). Insulin-like growth factor I/ and non supresfbie insulin-like activity levels in newborns. *Amer J Obstet Gynecol*.

Samuel, C.S., E.N. Unemori, I. Mookerjee. (2004), Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation, and collagen production and reverses cardiac fibrosis in vivo. *Endocrinology* .

Shapiro R and Vallee BL. (1991). Interaction of human placental ribonuclease with placental ribonuclease inhibitor. *Biochemistry* .

Sherwood D. Relaxin's (2004), Physiological Roles and Other Diverse Actions. *Endocrine Reviews*.

Sherwood, O.D. , Crnekovic, V.E. (1979), Development of homologous radioimmunoassay for rat relaxin. -- *Endocrinology*

Sherwood, O.D., Downing, D.J., Golos, T.G., Gorson, W. L. and Tarbell, M.K. (1983), Influence of light-dark cycle on antepartum serum relaxin and progesterone immunoreactivity levels and on birth in the rat. *Endocrinology* .

Sherwood, O.D. and Rutherford, J.E. (1981). Relaxin immunoreactivity levels in ovarian extracts obtained from rats during various reproductive states and from cycling pigs. *Endocrinology*.

Schmidt, C.L. .. Sarosi, P., Steinetz, B.G., O'Byrne, E.M Tyson, J.E., Horvath, K., Sas, M., and Weiss, G. (1984), - Relaxin in human decidua and term placenta. *Europ. J. - Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*

Stewart DR, Celniker AC, Taylor CA Jr, Cragun JR, Overstreet JW, Lasley BL. (1990). Relaxin in the peri-implantation period. *J Clin Endocrinol Metab.*

Summerlee, A.J.S., O'Byrne, K.T., Paisley, A.C., Brezee, M.F. and Porter, D.G. (1984). Relaxin affects the central control of oxytocin release. *Nature* .

Szekeres-Bartho J. (1990). Endocrine regulation of the immune system during pregnancy. *Arch Immunol Ther Exp Warsz.*

Tabei T, Ochiai K, Terashima y and Takanashi N. (1991). Serum levels of inhibin in maternal and umbilical blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*

Teerlink JR, McMurray JJ, Bourge RC, et al; VERITAS Investigators. (2005). Tezosentan in patients with acute heart failure: design of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Study (VERITAS). *Am Heart J*

The Soluble Guanylate Cyclase Activator Cinaciguat (BAY 58-2667) (2008). Has a Favourable Safety Profile and Improves Cardiopulmonary Haemodynamics in Acute Decompensated Heart Failure. Abstract Presented at HF2008. By Chris Berrie. Italy

Unemori, E.N. & Amento E.P.. (1990) Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human dermal fibroblasts. *Biol. Chem.*

Unemori, E.N., S. Beck, W.P. Lee. (1993) Human relaxin decreases collagen accumulation in vivo in two rodent models of fibrosis. *J. Investig. Dermatol.*

Vitellas KM, Mueller CF, Blau NA, Verner JJ, Zuelzer WA. (1995). The role of stress radiographs for the severe ankle sprains: a 7-year prospective study. *Emerg Radiol.*

Weiss G (febrero de 1989). «Relaxin in the male». *Biol. Reprod.* . [doi:10.1095/biolreprod40.2.197](https://doi.org/10.1095/biolreprod40.2.197). [PMID 2497805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2497805/)

Weremowicz S, Fox EA, Morton CC and Vallee BL . (1990). The placental ribonuclease inhibitor (RNH) gene is located on chromosome subband

Yampufé J.M. (2010). Concentración de relaxina en suero de mujeres embarazadas, en el posparto y recién nacido a nivel del mar y en la altura. Tesis

Zhang CL, Cheng LR, Wang H, Zhuang LZ and Huang WQ. (1991). Neuropeptides, and neurotransmitters in human placental villi. *Neuroendocrinology*..

Zneimer SM, Crawford D, Schneider NR and Beutler B. (1990). Mapping of the human ribonuclease inhibitor gene (RNH) to chromosome 1 1p 15 by in situ hybridization. *Genomics*

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“NIVELES DE RELAXINA EN MADRES DE HIJOS CON HIPOTONIA MUSCULAR E HIPERLAXITUD ARTICULAR”

Responsable del Proyecto: Manuel Yampufé Cornetero.
Doctorado en Ciencias de la Salud – Instituto Nacional de Biología Andina.
Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

- **OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN:**
El objetivo del trabajo es establecer los niveles plasmáticos de relaxina en madres de hijos con Hiperlaxitud Articular a nivel del mar y en la altura. Se tomará una muestra de sangre para determinar la hormona relaxina.
- **CRITERIO DE SELECCIÓN:**
Madres de hijos con diagnóstico de Hiperlaxitud Articular.
Naturales del nivel de altura (Cerro de Pasco: encima de 4200 msnm) y que hallan residido permanentemente en la altura (para el grupo de altura).
Naturales del nivel del mar (Lima, 101msnm) y que hayan residido permanentemente a nivel del mar. (Para el grupo del nivel del mar).
- **RIESGOS Y MOLESTIAS:**
Usted podrá sentir alguna pequeña molestia causada por la aguja colocada en la vena del antebrazo para la extracción de la muestra de sangre.
- **BENEFICIOS:**
Los resultados del estudio serán beneficiosos para su hijo que tiene Hiperlaxitud Articular.
- **CONFIDENCIALIDAD:**
Los datos serán completamente confidenciales y todos los nombres serán codificados. Los resultados serán usados para el manejo estadístico y para la difusión científica.
- **RETIRO:**
La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La voluntaria tiene derecho a elegir no participar o retirarse en cualquier momento.

CONSENTIMIENTO

He leído (o alguien me ha leído) la información en el formulario de consentimiento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas que han sido satisfactoriamente contestadas por lo que firmo el acuerdo de participar voluntariamente en este estudio.

Firma
Nombre de la Participante:

DNI :
Fecha:

Firma
Responsable Proyecto:
Manuel Yampufé C.
DNI:
Fecha:

