

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST-GRADO

**Concentración de Relaxina en suero de mujeres  
embarazadas, a nivel del mar y en la altura**

TESIS

Para optar el Grado de Magíster en Fisiología

AUTOR

Jose Manuel Yampufé Cornetero

**Lima-Perú**

**2010**

## **Agradecimiento**

- *A Dra. Elydía Mújica Albán 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 GENERAL**

### **I. LISTA DE CUADROS Y GRÁFICOS**

### **II. LISTA DE FIGURAS**

### **III. RESUMEN**

#### **CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN**

##### **1.1. Situación Problemática**

##### **1.2. Formulación del Problema**

##### **1.3. Justificación teórica**

##### **1.4. Justificación práctica**

##### **1.5. Objetivos**

###### **1.5.1. Objetivo general**

###### **1.5.2. Objetivos específicos**

#### **CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO**

##### **2.1 Marco filosófico o epistemológico**

##### **2.2 Antecedentes**

##### **2.3 Bases Teóricas**

#### **C APITULO 3. METODOLOGÍA**

#### **CAPITULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **4.1. Análisis, interpretación y discusión de resultados**

##### **4.2. Pruebas de hipótesis**

##### **4.3. Presentación de resultados**

### **IV. CONCLUSIONES**

### **V. RECOMENDACIONES**

### **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **VII. ANEXOS**

## **I. LISTA DE CUADROS Y GRÁFICOS**

### **Tabla N° 1**

**Niveles medios de relaxina pcg/ml en suero de mujeres embarazadas a nivel del mar y en altura en el 3°,4° y 5° mes de gestación.**

### **Tabla N° 2**

**Niveles medios de relaxina pcg/ml en suero de mujeres posparto y recién nacido a nivel del mar y en altura.**

### **Tabla N° 3**

**Evaluación de la normalidad de relaxina en el recién nacido-**

### **Tabla N° 4**

**Prueba de hipótesis para contrastar la media de relaxina entre el recién nacido de altura y msnm.**

### **Tabla N° 5**

**Evaluación de la normalidad de relaxina en madres de recién nacido.**

### **Tabla N° 6**

**Prueba de hipótesis para contrastar la media de relaxina entre madres de recién nacido en altura y msnm.**

### **Grafico 1**

**Relaxina según mes de gestación en altura**

### **Grafico N° 2**

**Relaxina según mes de gestación a nivel del mar**

### **Grafico N° 3**

**Evaluación de la normalidad de relaxina (pcg), msnm.**

### **Grafico N° 4**

**Evaluación de la normalidad de relaxina (pcg) altura.**

### **Grafico N° 5**

**Segundo trimestre del embarazo en altura y nivel del mar**

### **Grafico N° 6**

**Concentración de relaxina de madres dentro de las 24 horas después del parto e hijos nacidos antes de cumplir las 24 horas a nivel del mar.**

### **Grafico N° 7**

**Concentración de relaxina de madres dentro de las 24 horas después del parto e hijos nacidos antes de cumplir las 24 horas en altura.**

**Grafico N° 8**

**El ratio relaxina madre vs hijo a nivel del mar y en altura**

**Grafico N° 9**

**Comportamiento de la relaxina en el segundo trimestre de gestación, tanto a nivel del mar como en altura.**

**Grafico N° 10**

**Comportamiento de la relaxina en la gestante en el segundo trimestre a nivel del mar.**

**Grafico N° 11**

**Concentración de relaxina en el posparto a nivel del mar**

**Grafico N° 12**

**Comportamiento de la relaxina en la gestante en el segundo trimestre en altura.**

**Grafico N° 13**

**Concentración de relaxina en el posparto en altura.**

## **II. LISTA DE FIGURAS**

**Figura N° 1**

**Ciclo reproductor femenino**

**Figura N° 2**

**Concentración hormonal en plasma materno**

### III. RESUMEN

Se estudió los niveles en suero de relaxina en el 3°, 4° y 5° mes de gestación, así como los niveles en suero de mujeres posparto y en recién nacidos dentro de las primeras 24 horas, tanto a nivel del mar como de altura.

El estudio se realizó en 24 mujeres embarazadas (18 a 32 años), en el tercer, cuarto o quinto mes de gestación natural de Cerro de Pasco, (4200msnm) y 20 mujeres embarazadas de la misma edad y estado gestacional nativas del nivel del mar (Lima, 150 m). Asimismo, se estudiaron los niveles en suero de relaxina en 09 mujeres y sus 09 recién nacidos dentro de las siguientes 24 horas después del parto para el grupo de altura, y 20 mujeres con sus 20 recién nacidos dentro de las siguientes 24 horas, a nivel del mar.

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.

Los resultados nos indican que no hay diferencia significativa entre los niveles hormonales de relaxina en el 3°, 4° y 5° mes de gestación en las mujeres del nivel del mar y altura; existiendo una gradual disminución de los niveles en suero del 3° al 5° mes tanto a nivel del mar como en la altura.

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. El radio relaxina madre/relaxina hijo es igual en la altura como en el nivel del mar.

Palabras claves: niveles relaxina, mujeres gestantes, posparto, recién nacido

## SUMMARY

We studied serum levels of relaxin in the 3<sup>th</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> month of pregnancy, women postpartum and newborns within the first 24 hours both at sea level as high altitude.

The study was performed in 24 pregnant women (18 to 32 years) in the third, fourth or fifth month of gestation in (Cerro de Pasco, 4300 m) and 20 pregnant women of the same gestational age at sea level (Lima, 150 m). Also, we studied the serum levels of relaxin in 09 women and 09 newborns within 24 hours postpartum at the high altitude group and 20 women and 20 newborns within 24 hours at sea level.

Relaxin was measured by RIA (Radioimmunoassay), using kits Immunodiagnostic Laboratories (Germany) labeled with I-125 and using the gamma scintillation counter computer in lab of the Institute of Clinical Research at the National University of San Marcos.

The results indicate no significant difference between the hormone levels of relaxin in the 3<sup>th</sup>, 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> month of pregnancy in women at high altitude and sea level, showing a gradual decrease in serum levels of 3<sup>th</sup> to 5<sup>th</sup> month both at sea level and at altitude.

In postpartum women, levels of relaxin in serum were significantly lower in women at high altitude with regard to sea level. The radio mother relaxin / child relaxin is the same at high altitude as the sea level.

Keywords: relaxin levels, pregnant women, postpartum, newborn



## **CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN**

La relaxina es una hormona proteica que actúa sobre el tejido conectivo de órganos y sistemas ayudando a estos en el soporte y desarrollo de sus funciones. Es producida principalmente en diferentes especies animales durante la preñez, por el cuerpo lúteo, placenta, ovario o el útero. El sitio de producción varía según la especie.

Con el presente estudio se abre una línea de investigación sobre los valores en suero de la hormona relaxina en la población peruana tanto a nivel del mar como en altura. El estudio también va a permitir aproximarse a la aseveración de que es la concentración de la hormona la que a determinar el estado de hiperlaxitud y distensibilidad en músculos y tendones.

Los concentraciones encontrados en suero de la hormona relaxina en la gestante peruana, en el posparto y en el recién nacido en altura y a nivel del mar coinciden con lo encontrado en otros estudios con la diferencia que estamos definiendo datos encontrados.

Los trabajos de relaxina en altura son escasos, por lo que es necesario iniciar trabajos de esta hormona y su comparación con el nivel del mar, así como observar su comportamiento.

Este estudio se realizó con poblaciones de gestantes del segundo trimestre del embarazo, en mujeres en posparto y en sus recién nacidos a 4200 msnm de altura y otra población en condiciones similares a 150 msnm .Lima.

Esto servirá como punto de partida para estudios futuros.

### **1.1. Situación Problemática**

En el Perú no existen estudios previos al planteado, lo que hace interesantes embarcarse en un proyecto sobre el comportamiento de la hormona relaxina.

Lo que se ha creído conveniente es determinar los valores en condiciones de embarazo, en el segundo trimestre, inmediatamente después del parto y en su recién nacido, tanto en altura como a nivel del mar.

Por la diversidad geográfica de altura de nuestro país, se elige a Cerro de Pasco la Zona de altitud de inicio, y la ciudad de Lima como referente comparativo del nivel del mar.

### **1.2. Formulación del Problema**

¿Existe diferencia entre los valores normales de relaxina en suero de mujeres jóvenes embarazadas, en el posparto y en el recién nacido a nivel del mar y en la altura?

### **1.3. Justificación Teórica del Problema**

La relaxina actúa sobre el tejido conectivo y sus concentraciones en suero humano han sido poco estudiadas. Se considera importante determinar si efectivamente es en el 3°, 4° y 5° mes de gestación sus valores son los más altos tanto a nivel del mar como en altura.

“Se ha encontrado que la hormona en estudio tiene valores altos en la gestación y sobre todo en el tercer mes y que debe influir en la distensión del tejido conectivo”, 27,29.”Las hormonas y en especial la relaxina cuando llega a niveles altos producen 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 mecanismos medioambientales propios de nuestra sociedad actual.” (30).

#### **1.4. Justificación Práctica**

Este proyecto permite determinar niveles en suero de relaxina para nuestro medio en el segundo trimestre de la gestación, en la posparturienta y en su recién nacido; tanto en altura como a nivel del mar, los mismos que servirán de punto de partida para otros estudios de la hormona. Asimismo, permitirá profundizar los estudios del papel de la relaxina en el tracto reproductivo tanto en la mujer embarazada como no embarazada.

El tener valores referenciales de relaxina en mujeres embarazadas, posparturientas y su recién nacido, permite también realizar estudios sobre el papel que cumple la relaxina en patologías no reproductivas como es el caso de la fibrosis renal, protección cardiovascular, esclerosis, respuesta inmunológica, hiperlaxitud articular en el niño que es una de las patologías con una gran incidencia que se observa en el Hogar Clínica San Juan de Dios de Lima. 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.

#### **1.5. OBJETIVOS**

##### **1.5.1. Objetivo General:**

Establecer los niveles plasmáticos de relaxina en mujeres jóvenes embarazadas, posparturientas y recién nacidos a nivel del mar y en la altura.

##### **1.5.2. Objetivos Específicos:**

1. Establecer niveles en suero de relaxina sérica en mujeres jóvenes embarazada, nativas de altura.

2. Establecer niveles en suero de relaxina sérica en mujeres jóvenes embarazada, nativas del nivel del mar.
3. Establecer niveles en suero de relaxina sérica en posparturientas y sus recién nacidos nativos de altura.
4. Establecer niveles en suero de relaxina sérica en posparturientas y su recién nacidos a nivel del mar.
5. Comparar los valores de relaxina hallados a nivel del mar y en la altura.

## CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Marco Filosófico o epistemológico

La intención del presente trabajo es encontrar valores séricos referenciales tanto a nivel del mar como en altura. Considerando el efecto de la hormona sobre el tejido conectivo, la ampliación de los estudios determinara si las concentraciones de esta hormona definen la hiperlaxitud y distensibilidad del tejido conectivo. Esta premisa tiene como base teórica lo descrito sobre la función endocrina de la hormona. En la labor asistencial en el Hogar Clínica San Juan de Dios, tenemos una estadística del 24 %, del total de pacientes, que padecen del síndrome de hiperlaxitud articular, dentro de lo que podemos incluir un 8% con cadera displásica. También se ha observado dentro de esta población infantil que la madre de un niño con hiperlaxitud ha sufrido situaciones de estrés durante el embarazo.

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 el trabajo realizado se considera que la hormona estudiada tiene valores altos en la gestación y sobre todo en el tercer mes y que es una de las causantes de distensión del tejido conectivo.

### 2.2. Antecedentes y bases teóricas:

La relaxina, es una proteína de 6kDa de la familia de la insulina, con numerosas acciones fisiológicas. (1) expresado en nanogramos (3). En el humano su principal fuente es el cuerpo lúteo y la placenta siendo producida también en pequeñas cantidades por el ovario.

A nivel del **Epitelio germinal**; la superficie de cada ovario está cubierta de una fina capa de células epiteliales que lo forman. Debajo del epitelio germinal se encuentra la **túnica albugínea**, una capa de tejido conectivo densa e irregular, que forma el **Estroma** que es tejido conectivo y que a su vez esta compuesto de dos capas; la corteza o capa exterior que contiene

los folículos ováricos, y la médula o capa interior. La capa de los **folículos ováricos** contienen células sexuales femeninas inmaduras u Oocitos. Cuando el folículo ha madurado, recibe el nombre **de folículo de Graf**, estructura desde donde se expulsa el ovulo. El folículo de Graf ya sin el óvulo se transforma en **cuerpo luteo** joven, él mismo que tiene que madurar para iniciar el proceso de secreción de las hormonas relaxina, inhibina, progesterona, estrógenos. Cuando no se produce fecundación degenera formando el cuerpo albicans, eso ocurre 1 ó 2 días previos a la menstruación, momento en que cesa la producción de relaxina entre otras hormonas. Esto explica porque entre el 15 y 28 días siguientes a la ovulación los valores de relaxina se vean aumentados. Algunos autores señalan que al estar aumentados los valores de relaxina previos a la menstruación condicionan a la distensión de los ligamentos situación propicia para los esguinces en las mujeres deportistas. **En un ciclo menstrual normal el cuerpo luteo dura unos 12 días, después declinan los niveles hormonales y sobreviene la menstruación** (4).Fig 1

**Cuando hay Fecundación** se inician fenómenos propios del embarazo como es la **Implantación del óvulo**, cuyo fluido intersticial que rodea a las células de la mórula converge en una única vesícula, el blastocele, esta cavidad central esta rodeada por una capa esférica de células que darán lugar a dos compartimentos celulares distintos: trofoblasto y embrioblasto. Interesa para fines del trabajo el trofoblasto .

**“Trofoblasto o capa externa de células es en forma de esfera hueca que tapiza el blastocele.** Estas células están implicadas en el proceso de anclaje a las estructuras maternas y son precursores de la placenta. La placentogénesis es un proceso secuencial y complejo. A medida que la placenta madura va adquiriendo distintas funciones nutritivas y secretoras, su estructura definitiva se alcanza a las 12 semanas. **La placenta como órgano endocrino**, es un órgano pluripotente, autónomo y complejo, (tiene hormonas similares a las del hipotálamo e hipófisis), y cuenta con cuatro hormonas, interesa en particular la **Gonadotropina Coriónica (HCG)**, que sintetizada por trofoblastos y detectada en la orina de mujeres embarazadas, es la responsable del mantenimiento y actividad del cuerpo

lúteo (estado primitivo), el mismo que entre otras funciones estimula la producción de relaxina ovárica y prolactina.” (5).

Las primeras funciones de la relaxina, descubiertas en animales fueron: inhibir la contractibilidad espontánea del útero grávido, promover la laxitud cervical y la elongación del ligamento interpúbico en animales estrogenizados (1,6,7). Sin embargo, el rol fisiológico de la relaxina humana no está del todo explicado (1). El descubrimiento de acciones de la relaxina en tejidos no reproductivos como: cerebro, riñón y corazón (8,9,10,11,12) tanto en mujeres como en hombres ha despertado el interés de nuevas investigaciones no solo en el rol fisiológico sino en el posible potencial terapéutico como en la esclerosis, fibrosis renal (14), protección cardíaca (15), respuesta alérgica (16,17 y 18).

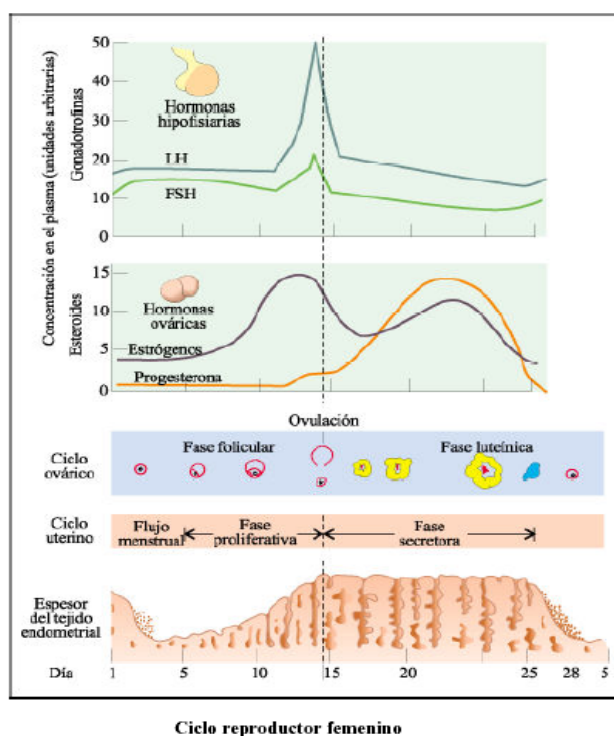
Un rol especial está a cargo de las decidua (13),” es el endometrio, del útero grávido, recibiendo este nombre porque gran parte de la misma es desprendida tras el parto”.

Igualmente “en la fase secretora la relaxina como célula decidualizada del estroma, estimula la actividad de la aromatasa del estroma; generando una ruptura del colágeno. Las células de la decidua se derivan de las células del estroma del endometrio bajo el estímulo de la progesterona. Aparecen al final de la fase lútea y comienzo del embarazo y llegan a tapizar toda la superficie de la pared uterina. Su principal característica histológica es la presencia de pliegues en el epitelio y la distensión de las células con un citoplasma claro; las células desarrollan núcleos agrandados e hipercromáticos; estos cambios son conocidos como la reacción de Arias-Stella. La función de las células deciduales consiste en acumular glucógeno y vacuolas lipídicas, además de ser el sitio de expresión de varias sustancias entre las células se encuentran la prolactina, la relaxina, la renina y los factores de crecimiento similares a la insulina. Estos péptidos no son liberados hacia la circulación y su efecto local.”(19).

“La relaxina relaja el útero para facilitar la implantación del óvulo fecundado. Durante el embarazo la placenta produce mucha más relaxina” (20).

FIG. 1. Fuente: Ciclo reproductor de la mujer

(31)



“**Gonadotropina coriónica humana (hCG)** , 9<sup>o</sup> semana de gestación 100UI/mL) Luego disminuye a aprox. 10 UI/mL, donde se mantiene el resto de la gestación.

FIG. 2. Fuente: Funcionamiento del organismo 2005. Belén Hapon





La relaxina es sintetizada principalmente por el cuerpo lúteo durante el primer trimestre y posteriormente por la placenta (en el varón es secretada por la próstata y estimula la motilidad de los espermatozoides). La relaxina tiene receptores de membrana llamados LGR7 y LGR8, acoplados por proteína Gs a adenilato. Además, estimulan [NO] (18) y otros mediadores. Su sitio de producción es el trofoblasto, cuerpo lúteo, y placenta. Dentro de sus funciones tenemos que:

- Estimula la secreción de hormonas, factores de crecimiento y la angiogénesis en el endometrio.
- Induce remodelación de matriz extracelular miometrial y cervical
- Estimula síntesis hormonal (sinergia con progesterona)
- Inhibe la contracción del músculo liso de la cérvix y miometrio.
- Favorece la adaptación fisiológica de la circulación materna
- Estimula el desarrollo mamario sinérgicamente con estrógenos “(1)

Las concentraciones de relaxina son significativamente más bajas en los embarazos ectópico, una sola concentración  $>33$  pg/mL excluye el diagnóstico de ectópico” (22). Su concentración también baja tiende a disminuir en un porcentaje medio en el cuarto y mucho menor en el quinto.

La reproducción en la altura es una de las funciones fisiológicas que ha requerido mayores mecanismos finos de adaptación del organismo para poder llevarse a cabo en condiciones de hipoxia, lo que se ve reflejado en la normal tasa de fecundidad observada en los nativos de altura. Los mecanismos adaptativos a la altura, permite estudiar si la fisiología de esta hormona es similar en la altura o a nivel del mar y si representa algunas variaciones como consecuencia de la adaptación del eje reproductivo.

La mayoría de trabajos de relaxina en humanos se refieren a su administración en forma exógeno para el estudio de sus efectos en aspectos fisiológicos o fisiopatológicos y casi nada se ha publicado sobre sus niveles plasmáticos y sus variaciones en diferentes estados fisiológicos y fisiopatológicas; esto ha sido consecuencia en parte de la ausencia de métodos sensibles de medir sus valores pequeños en plasma. En nuestro medio, no hay estudios publicados de valores de esta hormona.

Actualmente, hay ya disponible en el mercado kits para su dosaje por RIA y ELISA, lo que nos permitirá ampliar los estudios (20,21).

La relaxina ha sido estudiada en diversos animales, desde ratones, conejos, hasta cerdas y yeguas y más aún durante la preñez, su fuente de producción varía entre las especies: cuerpo lúteo, placenta, ovario, útero, gónadas (23,25,26), apreciándose que a diferencia de los humanos las concentraciones se expresan en nanogramos.

## CAPITULO 3 : METODOLOGIA

### 3.1. Operacionalizacion de las variables

Variable	Definición conceptual	Tipo	Escala de medición	Unidades/categorías /niveles
Relaxina sérica (Variable Dependiente)	Cantidad de relaxina en suero	Cuantitativa	De razón	Picogramos
Nivel de Altitud (Variable Independiente)	Altura en metros sobre el nivel del mar del lugar de estudio.	Cuantitativa	De razón	Msnm

### 3.2. Tipo de estudio

Prospectivo, observacional y explicativo

### 3.3. Población y muestra

La muestra está conformada por 24 mujeres embarazadas (18 a 32 años), entre el tercer y quinto mes de gestación, en el que alcanzarían los valores más altos, nativas de altura Cerro de Pasco: 4200msnm) y 20 mujeres embarazadas de la misma edad y estado gestacional nativas del nivel del mar (Lima, 150m).

La muestra para el grupo de posparturientas, 09 mujeres y sus 09 recién nacidos dentro de las siguientes 24 horas después del parto para el grupo de altura, y 20 mujeres con sus 20 recién nacidos dentro de las siguientes 24 horas, después del parto, a nivel del mar.

### **3.4. Criterios de selección de muestra**

Aleatorio, con la finalidad de establecer valores normales referenciales de relaxina en mujeres jóvenes embarazadas, posparturientas y su recién nacido, a nivel del mar y altura.

### **3.5. Criterios de inclusión:**

Mujeres embarazadas, posparturientas y recién nacidos clínicamente sanos.

Estado gestacional: tercer a quinto mes, entre 18 a 32 años.

Posparturientas no cesareadas y su recién nacido

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, 150msnm) y que hallan residido permanentemente a nivel del mar. (Para el grupo del nivel del mar).

### **3.6 Criterios de exclusión:**

Mujeres no embarazadas.

Mujeres embarazadas que se encuentren en el 1º, 2º, 6º, 7º,8º, mes de gestación y 28 días antes del parto).

Mujeres posparturientas con mas de 24 horas de producido el parto.

Recién nacido que tengan mas de 24 horas de producido el parto y de madres que no correspondan.

Mujeres no nativas de altura (para el grupo de altura)

Mujeres no nativas del nivel del mar (para el grupo del nivel del mar)

Mujeres nativas de altura que no hayan residido en forma permanente en la altura (para el grupo de altura).

Mujeres nativas del nivel del mar que no hayan residido en forma permanente a nivel del mar (para el grupo del nivel del mar).

Mujeres embarazadas que cursen con algún proceso infeccioso, o crónico o que estén en tratamiento por alguna enfermedad.

### **3.7. Materiales para el estudio**

#### **3.7.1. Equipos y materiales de diagnóstico**

Ambiente clínico con camilla de examen médico.  
Hojas de historias clínicas.  
Sistema de extracción de sangre.  
Materiales de laboratorio (tubos, micropipetas etc.).  
Contador de radioactividad gamma  
Espectrofotómetro UV/Visible.  
Congeladora

#### **3.7.2. Medios y Reactivos**

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

### **3.8. Métodos**

#### **3.9. Procedimiento de recolección de datos**

##### **3.9.1. Diagnóstico Clínico**

Con apoyo del Médico asistente y de la Obstetrix, se procede a la entrevista con las gestantes, teniendo en cuenta el consentimiento informado y luego de verificar los datos que se requieren para el estudio, se procede al examen clínico respectivo y determinar el diagnóstico de aptitud.

Se le instruye a la gestante que ha sido seleccionada por cumplir con el perfil requerido para el estudio. Los servicios elegidos fueron

el de Ginecología de EsSalud Cerro de Pasco y al Centro de Salud Perú 3 del Distrito de San Martín de Porres de Lima y el Instituto Materno Perinatal de Lima.

### **3.9.2. Toma de muestra**

A las mujeres seleccionadas, se les realizó una extracción de sangre venosa, en condiciones de ayuno. Para los recién nacidos se hizo la punción en el dedo medio y se extrajo la muestra. Las muestras después de coaguladas se centrifugaron y el suero fue separado y congelado para el análisis respectivo a una T° de -20°C. Cuando se obtuvieron las muestras requeridas fueron clasificadas como correspondía: altura y nivel del mar, por separado y con diferente color de tapa del tubo; roja para altura y celeste para el nivel del mar, y fueron transportadas al laboratorio de procesamiento teniendo cuidado 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.

### **3.9.3. Métodos estadísticos de análisis de la información**

Analizar las diferencias entre valores de relaxina de mujeres a nivel del mar y en altitud, usando prueba t de Student, para muestras independientes.

Análisis de la Asociación entre los valores de relaxina a diferentes niveles de altitud (Medida Eta).

Exploración para identificar los valores normales de relaxina entre las mujeres embarazadas a nivel de mar y en altitud, posparturientas y del recién nacido, empleando gráfico de cajas, evaluando la normalidad y empleando percentiles.

Identificar características relevantes asociadas a las posibles diferencias de valores de relaxina entre las mujeres embarazadas, posparturientas y del recién nacido, a nivel de mar y en altitud empleando análisis multivariante.

Los cálculos y gráficos estadísticos se realizan empleando los softwares: Excel, SPSS y Minitab.

## CAPÍTULO 4. RESULTADOS

**TABLA N°1.- NIVELES MEDIOS DE RELAXINA pg/ml EN SUERO DE MUJERES EMBARAZADAS A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA, EN EL 3°,4° Y 5° MES DE GESTACIÓN.**

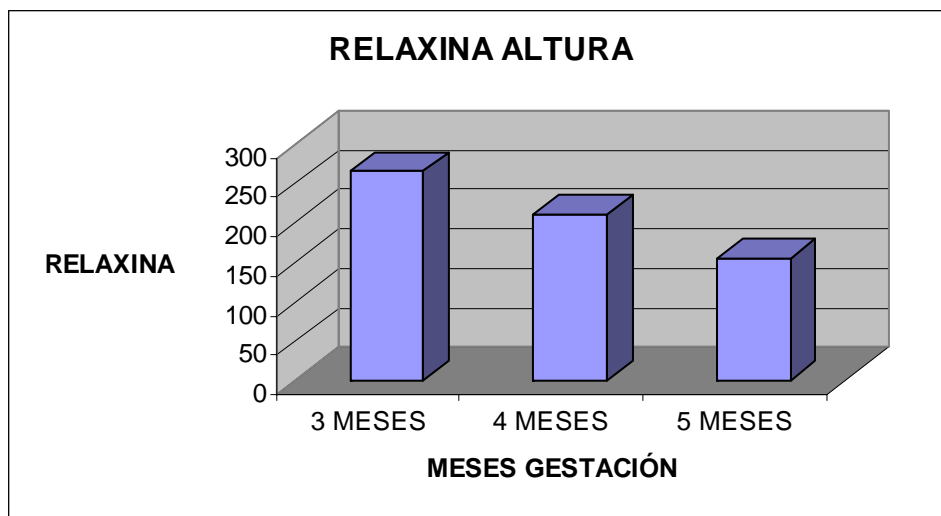
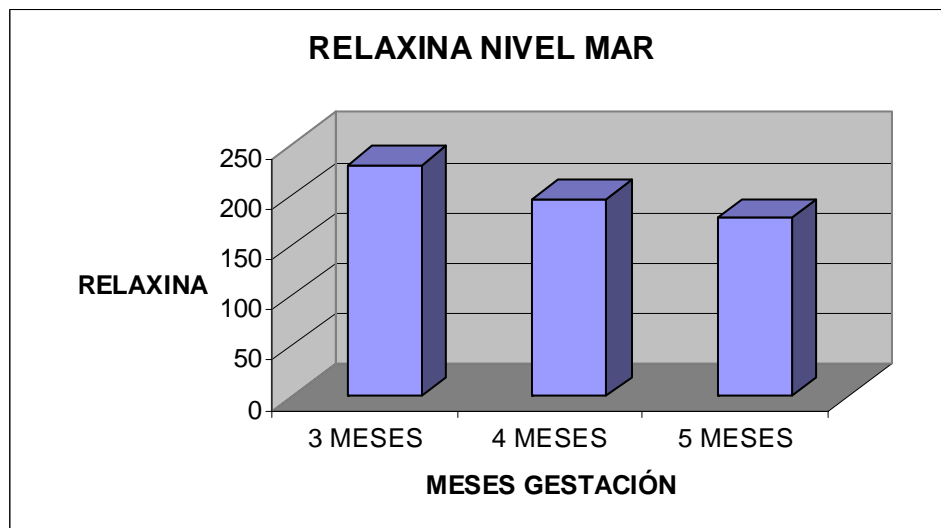
	Relaxina pg/ml	
	Nivel del Mar	Altura
3° Mes N	231.40 ± 13.58 5	257.45 ± 14.89 11
4° Mes N	208.33 ± 16.26 9	210.40 ± 17.26 5
5° Mes N	178.40 ± 15.96 5	155.14 ± 9.53 7

**TABLA N°2.- NIVELES MEDIOS DE RELAXINA pg/ml EN SUERO DE MUJERES POST PARTO Y RECIEN NACIDO A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA**

	Relaxina pg/ml	
	Nivel del Mar	Altura
Mujeres Post -parto N	218.95 ± 14.24 20	178.33 ± 8.62* 9
Recién nacido N	72.40 ± 6.26 20	59.33 ± 7.85 9

\* p< 0.05



**Gráfico N° 1 Relaxina según mes de gestación (Altura)****Gráfico N° 2 Relaxina según mes de gestación (msnm)**

**Tabla N°3.- Evaluación de la Normalidad de Relaxina en RN**

Ubicación		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
RN	Altura	.159	9	.200(*)	.965	9	.850
	MSN	.133	20	.200(*)	.923	20	.114

\* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors

Para ambos grupos cumple la normalidad  $p > 0.05$ , Por tanto se emplea la prueba t-Student para contrastar medias.

**Tabla N°4.- Prueba de hipótesis para contrastar la media de Relaxina entre RN de Altura y MSN**

Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
F	Sig.	T	gl	Sig. (bilat.)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
							Inferior	Superior
0.414	0.525	* -1.216	27	0.234	-13.067	10.7439	-35.111	8.978
		** -1.301	18.29	0.209	-13.067	10.0444	-34.145	8.011

\* Se han asumido varianzas iguales

\*\* No se han asumido varianzas iguales

Con varianzas iguales por que  $p > 0.05$  y se verifica la igualdad de medias de la concentración de Relaxina entre Altura y MSN; asimismo el intervalo de confianza al 95% de probabilidad contiene el valor cero

**Tabla N° 5.- Evaluación de la Normalidad de Relaxina en madres RN**

Ubicación		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Madre RN	Altura	.171	9	.200(*)	.914	9	.346
	MSN	.219	20	.013	.942	20	.260

\* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors

Para Madre de RN Altura cumple la normalidad  $p > 0.05$ , no así para Madre de RN MSN  $p < 0.05$ .

Por tanto no se emplea la prueba t-student para contrastar medias.

**Tabla N° 6.- Prueba de hipótesis para contrastar la media de Relaxina entre madre RN de Altura y MSN**

	Madre RN
U de Mann-Whitney	38.500
W de Wilcoxon	83.500
Z	-2.429
Sig. asintót. (bilateral)	.015
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.013(a)

- a. No corregidos para los empates.
- b. Variable de agrupación: Ubicación

Dado que  $p < 0.05$  y se verifica que hay diferencia de medias de la concentración de Relaxina entre madre RNAltura y de MSN.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos a nivel del mar y en altura muestran valores con diferencia no significativa. Aún teniendo estas características hay diferencias de concentraciones entre el tercer, cuarto y quinto mes. En el tercer mes de gestación en que se alcanzan los picos más elevados, disminuyen progresivamente en el cuarto y quinto mes. Esto coincide con el término de la formación de la placenta. Mientras la placenta esta en formación las concentraciones de la Gonadotrofina corionica humana (HCG) son altas a la 9° semana de gestación, llegando a picos de hasta 100 UI/ml; a partir de allí empieza a disminuir hasta la 12° semana de gestación donde la concentración se empieza a estabilizar llegando a concentraciones de 10 UI/ml, fig. 4 coincidentemente, en ese periodo, hay un incremento en la producción de relaxina (27), una vez que cesa la producción de HCG en grandes cantidades, cae progresivamente también la producción de relaxina, como lo podemos visualizar en nuestros cuadros expuestos.

Otro resultado que amerita análisis es la concentración de relaxina en las madres postparto tanto en altura como a nivel del mar. Visualizamos que la concentración de relaxina en madres postparto a nivel del mar es mayor que en altura. En el momento del parto se produce una hiperventilación transitoria se 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 hipocapnia y acidosis metabólica al momento de nacer y que progresivamente se adapta.

### 4.2. Hipótesis:

Existe diferencia en los niveles de relaxina en suero en mujeres jóvenes embarazadas, posparturientas y recién nacido naturales de la altura con respecto a las del nivel del mar.

#### **IV CONCLUSIONES**

1. Los valores de relaxina en suero de mujeres en la altura al 3°, 4° y 5° mes de gestación fueron respectivamente:  $257.45 \pm 14.89$  pcg/ml,  $210.40 \pm 17.26$  pcg/ml y  $155.14 \pm 9.53$  pcg/ml
2. Los valores de relaxina en suero de mujeres a nivel del mar al 3°, 4° y 5° mes de gestación fueron respectivamente:  $231.40 \pm 13.58$  pcg/ml ,  $208.33 \pm 16.26$  pcg/ml y  $178.40 \pm 15.96$  pcg/ml.
3. No existe diferencia significativa entre los valores de relaxina en suero de mujeres en el 3°, 4° y 5° mes de gestación a nivel del mar y altura.
4. Tanto a nivel del mar como en la altura, se observa una disminución progresiva de los niveles de relaxina del 3° mes al 5° mes de gestación.
5. La concentración de relaxina en madres a las 24 horas post- parto a nivel del mar es  $218.95 \pm 14.24$  pcg/ml y en la altura es  $178.33 \pm 8.62$  pcg/ml. Esta diferencia es significativa ( $p < 0.05$ )
6. La concentración de relaxina a las 24 hrs. de nacidos es  $72.40 \pm 6.26$  pcg/ml a nivel del mar y  $59.33 \pm 7.85$  pcg/ml en la altura. Hay una diferencia no significativa entre ambos valores.
7. El radio relaxina madre y relaxina hijo es igual en la altura que al nivel del mar.

## **V. RECOMENDACIONES**

- 1.- Hacer estudios en otros niveles de altitud y con poblaciones mayores en gestantes, no gestantes y varones. Ello va a permitir ampliar la información sobre valores normales en distintas poblaciones.
- 2.- Desarrollar estudios clínicos en el primer y tercer trimestre tanto en altura como a nivel del mar
- 3.- Desarrollar estudios clínicos en individuos que tengan y que no tengan hiperlaxitud, así como distensibilidad muscular, en instituciones que presenten gran porcentaje de pacientes con las características que hemos mencionado en este trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belen Hapon y Fernando Saravi. Funcionamiento del Organismo.2005. Capitulo:Gestación.pags.1,2,3. [fcm.uncu.edu.ar/medicina/area/fisica](http://fcm.uncu.edu.ar/medicina/area/fisica).
2. Szlachter N. O'Byrne EM.Goldsmith LT, et al.Myometrial-inhibiting activity of relaxin containing extract of human corporea lutea pregnancy .Am J Obstet Gynecol 1980; 136:584-6
3. Sherwood D. Relaxin's Physiological Roles and Other Diverse Actions. Endocrine Reviews. 2004, 25 (2): 205-234
4. Lee HY, Zhao S. Fields P, and Sherwoods OD. Clinical Use of Relaxin to Facilitate Birth: Reasons for Investigating the Premise. Ann. N.Y. Acad. Sci., May 1, 2005; 1041(1): 351 - 366.
5. Placenta Oed.html.[www.javeriana.edu.co/facultades](http://www.javeriana.edu.co/facultades)
6. Rev. Cubana Obstet Ginecol v.29n.3 Ciudad de la habana sep-dic. 2003, [bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29\\_3\\_03/gin01303](http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_3_03/gin01303)
7. Publicaciones científicas. Revistas de Ciencias.com. Escuela latinoamericana de Medicina. Departamento de Embriología. Ciencias Básicas. MSc. Teresa Mayda Alonso Gomez. Dra. Minerva Casilda Donate Pino. Ciudad de la Habana. 2005
8. Ortega HH, Munoz-de-Toro MM, Luque EH, Montes GS. Morphological characteristics of the interpubic joint (Symphysis publica) of rats, guinea pigs and mice in different physiological situations. A comparative study. Cells Tissues Organs . 2003,173:105–114
9. Riano Echenique J, García Estrada EM, González Gil JM. Enfermedad del desarrollo de la cadera. Rev. Cubana Ortop. Traumatol. 2000; 14(1-2):7-11
10. Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Sherwood OD, Ramirez RJ, Moalli PA, Conrad KP. Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. J Clin Invest. 2001, 107:1469–1475
11. Danielson LA, Sherwood OD, Conrad KP. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. J Clin Invest. 1999, 103:525–533

12. 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
13. Williams Obstetricia. Jack A. Pritchard. Paul Macdonald. La placenta y membranas fetales. 2º ed, pág. 106,107.1979-
14. Jeyabalan A, Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, Opett SL, Conrad KP. Essential role for vascular gelatinase activity in relaxin-induced renal vasodilation, hyperfiltration, and reduced myogenic reactivity of small arteries. *Circ Res.* 2003, 93:1249–1257
15. Fisher C, MacLean M, Morecroft I, Seed A, Johnston F, Hillier C, McMurray J. Is the pregnancy hormone relaxin also a vasodilator peptide secreted by the heart? *Circulation* 2002,106:292–295
16. Garber SL, Mirochnik Y, Brecklin CS, Unemori EN, Singh AK, Slobodskoy L, Grove BH, Arruda JAL, Dunea G. Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int.* 2001, 59:876–882
17. D. Banil, S. Nistril, T. B. Sacchi, and M. Bigazzi. Basic Progress and Future Therapeutic Perspectives of Relaxin in Ischemic Heart Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, May 1, 2005; 1041(1): 423 - 430.
18. Masini E, Nistri S, Vannacci A, Bani Sacchi T, Novelli A, Bani D. Relaxin inhibits the activation of human neutrophils. Involvement of the nitric oxide pathway. *Endocrinology* 2003,145:1106–1112
19. [www.encolombia.com/fundamentos-endocrino-gine-capitulo4a](http://www.encolombia.com/fundamentos-endocrino-gine-capitulo4a)
20. [ssa.uncoma.edu.ar/academica/materias/morfo/ARCHIVOPDF2/UNIDAD11/2-Unidad11- Ciclo\\_reproductorFecundacion.pdf](http://ssa.uncoma.edu.ar/academica/materias/morfo/ARCHIVOPDF2/UNIDAD11/2-Unidad11- Ciclo_reproductorFecundacion.pdf).
21. Samuel Yue, Clínica del dolor HealthEast Minnesota- [www.bellezaydietas.com](http://www.bellezaydietas.com) (América LIFESTYLE)
22. Stouall TG, Mc Cord. Tratado de Ginecología de Novak. Edición Interamericana 1998.
23. Srikandakumar, A y B.R Downey (1989) Inducción of ovulation in gilts with cloprostenol. *Theriogenology* 32 (1): 445-450.(B) Dile, J.R y T.J Newby (1989) Dosage response evaluation of luproliol administered to pregnant sows. *Theriogenology* 32 (1): 11-18.(c). Martin, MJ; Didion y C.L. Marker (1989) Effect of gonadotropin



24. Pregnancy.info.net, martes, 28 de Octubre de 2008
25. Mookerjee, N. R. Solly, S. G. Royce, G. W. Tregear, C. S. Samuel, and M. L. K. Tang. Endogenous Relaxin Regulates Collagen Deposition in an Animal Model of Allergic Airway Diseases. *Endocrinology*, February 1, 2006; 147(2): 754 - 761.
26. Renegar RH, Owen III CR. Measurement of plasma and tissue relaxin concentrations in the pregnant hamster and fetus using a homologous radioimmunoassay. *Biol Reprod*. 2002, 67:500–505
27. Enriquez B., Fuentes L., Gutierrez N., León M. Clínica y nuevas tecnologías diagnósticas en el embarazo. 2003, *Rev. Cubana Ginecol*. 29 (3).
28. Immundiagnostik. Manual Relaxin RIA kit, 2000. 22.-
29. Revista, Embarazo. Nro. 122 Orellana G. Pía
30. Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Pág.779
31. Stouall TG, Mc Cord. Tratado de Ginecología de Novak. Edición Interamericana 1998

## ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

#### **“Relaxina en suero de mujeres embarazadas a nivel del mar y en la altura”**

Responsable del Proyecto: Manuel Yampufé Cornetero.  
Maestría en Fisiología – Instituto Nacional de Biología Andina.  
Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

- **OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN:**

*El objetivo del trabajo es estudiar los niveles en suero de relaxina en mujeres jóvenes sanas embarazadas nativas de altura y del nivel del mar. Se practicará un examen clínico completo. Se harán determinaciones de relaxina, hematocrito, glucosa, y colesterol.*

- **CRITERIO DE SELECCIÓN:**

*Se estudiará mujeres jóvenes, sanas, embarazadas entre el tercer y cuarto mes de gestación, voluntarios, naturales de la altura (Huancayo 2800 msnm) y del nivel del mar (Lima, 150 msnm).*

- **RIESGOS Y MOLESTIAS:**

*Usted podrá sentir alguna pequeña molestia causada por la aguja colocada en la vena del antebrazo para la extracción de la muestras de sangre.*

- **BENEFICIOS:**

*Los resultados del examen médico y de los análisis realizados serán entregados a cada uno de los participantes obteniendo de esta manera información sobre su estado de salud.*

- **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:

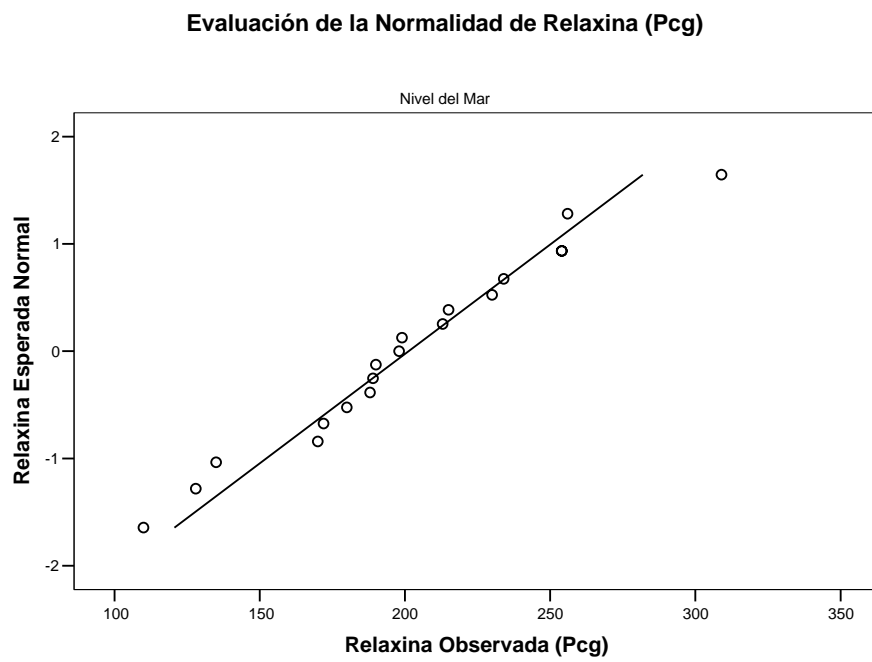
-----  
Firma

Responsable Proyecto:  
Manuel Yampufé C.

DNI:

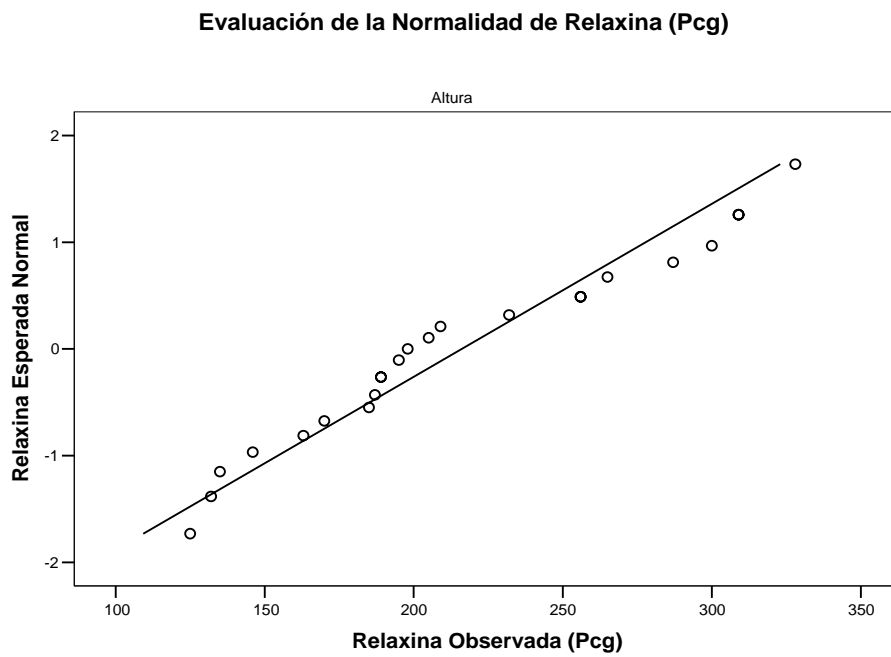
Fecha:

Gráfico N° 3



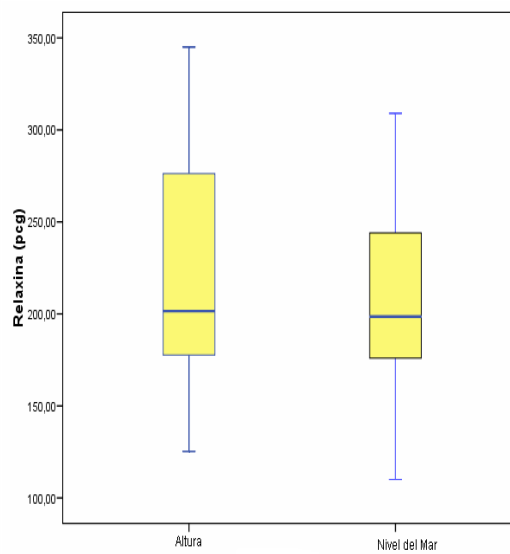
Al analizar el gráfico de Cuantila Normal (Q-Q Plot) para Relaxina en gestantes del segundo trimestre a nivel del mar se observa que no tiene distribución normal de probabilidad.

Gráfico N° 4



Al analizar el gráfico de Cuantila Normal (Q-Q Plot) para Relaxina en gestantes del segundo trimestre en altura se observa que no tiene distribución normal de probabilidad

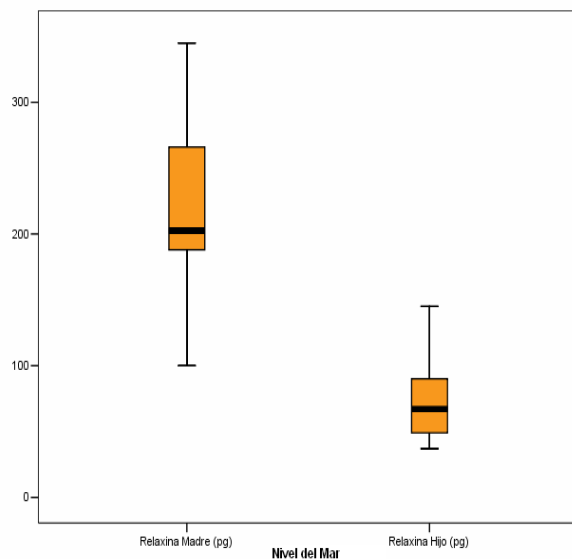
Gráfico N° 5



## SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO EN ALTURA Y NIVEL DEL MAR

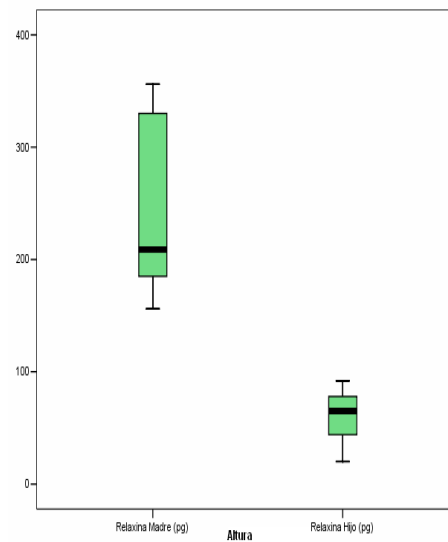
- Los resultados obtenidos, producto del procesamiento de las muestras de **altura**, presentan asimetría positiva y concentran en mediana de 198 Pcg. en todo el segundo trimestre.
- Los resultados obtenidos para el **nivel del mar**, presentan una ligera asimetría positiva con un descenso aproximado con respecto a la altura de 198 pcg. en todo el segundo trimestre.
- En cuanto a la dispersión en altura es mayor la dispersión de la Relaxina, con respecto a nivel del mar.

Gráfico N° 6



**CONCENTRACIÓN DE RELAXINA DE MADRES DENTRO DE LAS 24 HORAS DESPUES DEL PARTO E HIJOS NACIDOS ANTES DE CUMPLIR LAS 24 HORAS, A NIVEL DEL MAR.**

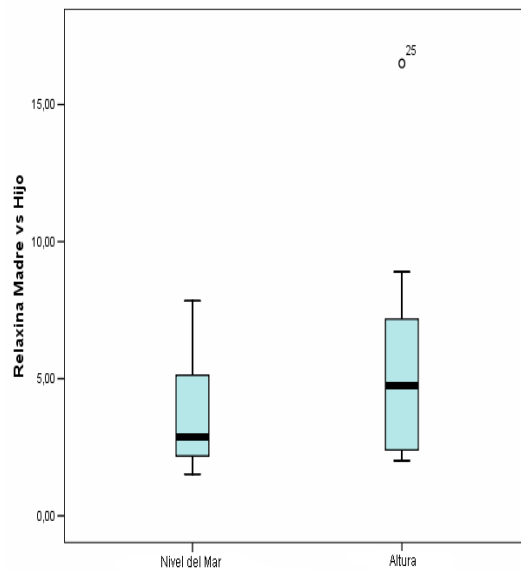
- La concentración de la relaxina en madres, toman valor mediano de 202.5 Pcg. y muestra una asimetría positiva.
- La concentración de relaxina en hijos a nivel del mar, son mucho mas bajos que los de las madres, con tendencia a una ligera asimetría positiva (no muy deformada) y tiene mediana de 67 Pcg aproximadamente.
- La dispersión de Relaxina en madres es mayor que en la de sus recién nacidos.

**Gráfico N° 7**

### **CONCENTRACIÓN DE RELAXINA DE MADRES DENTRO DE LAS 24 HORAS DESPUES DEL PARTO E HIJOS NACIDOS ANTES DE CUMPLIR LAS 24 HORAS EN ALTURA**

- La concentración de la relaxina en madres, toman valor mediano de 209 Pcg. y muestra una asimetría positiva.
- La concentración de relaxina en hijos en altura, son mucho mas bajos que los de las madres, con tendencia a una asimetría negativa, con mediana igual a 65 Pcg..
- La dispersión de Relaxina en madres es mayor que en la de sus recién nacidos

Gráfico N°8

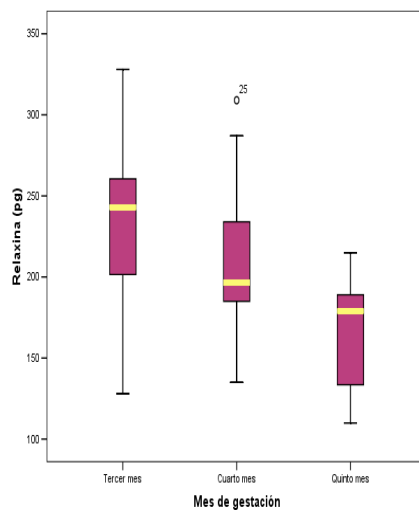


### EL RATIO RELAXINA MADRE VS RELAXINA HIJO A NIVEL DEL MAR Y EN ALTURA.

- A nivel del mar se concentran en valores bajos de Relaxina, con asimetría positiva y tiene mediana 2.87
- En altura los valores ascienden, con tendencia a una ligera asimetría negativa, con un dato atípico que corresponde a la observación 25 y tiene mediana 4.75 .
- Se trata de una madre con alto valor de Relaxina en comparación con su recién nacido.



Gráfico N° 9

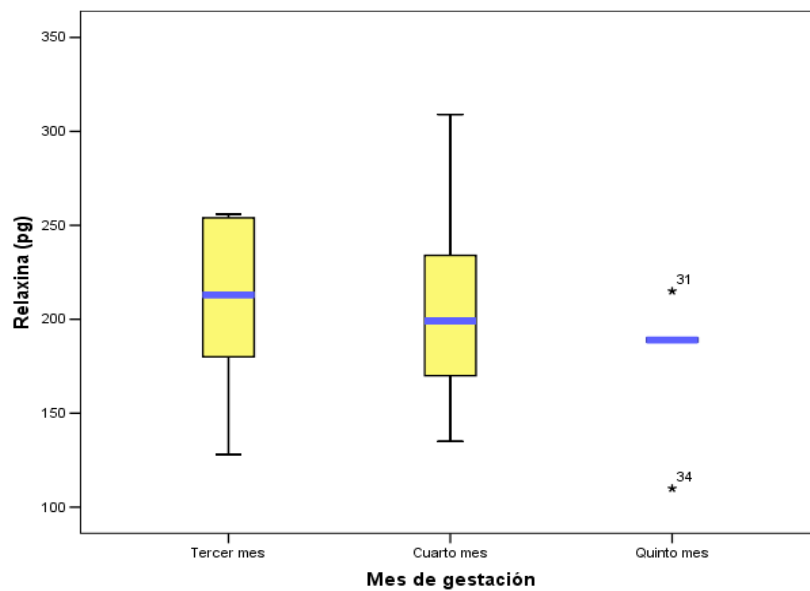


### COMPORTAMIENTO DE LA RELAXINA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACION, TANTO A NIVEL DEL MAR COMO EN ALTURA.

- En el tercer mes hay una tendencia a la asimetría negativa. Sus concentraciones mediana es de 243 pcg.
- En el cuarto mes de gestación la tendencia es a la asimetría positiva, con concentración mediana de 196.50 pcg. Aquí tenemos una observación atípica, la numero 25, con una concentración aproximada de 50 pcg y corresponde a las de altura.
- En el quinto mes la tendencia es a la asimetría negativa con concentración mediana de 179 pcg.

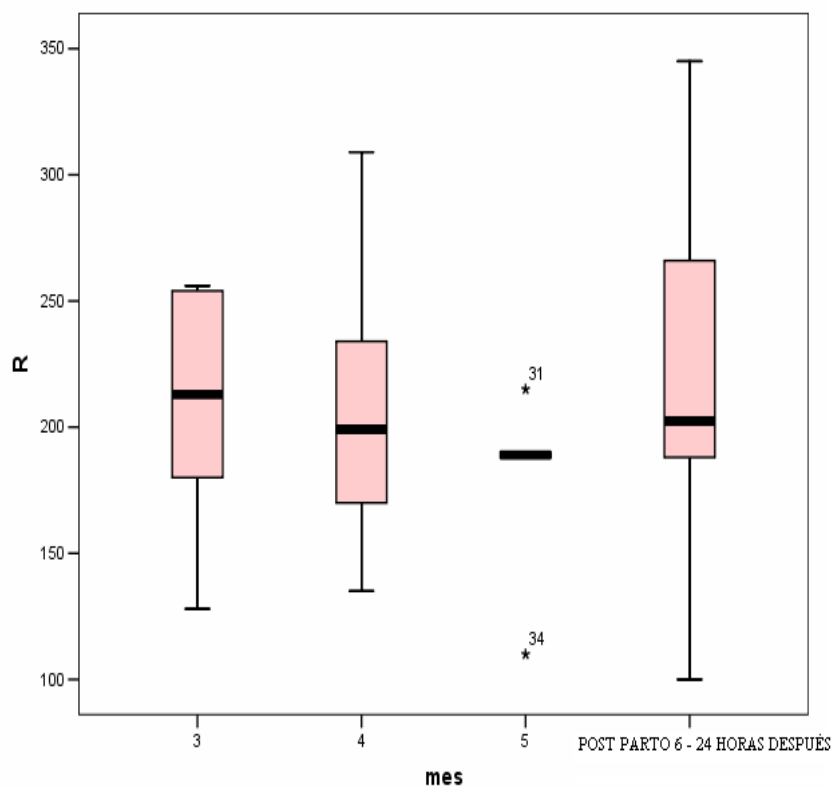
Gráfico N° 10

### COMPORTAMIENTO DE LA RELAXINA EN LA GESTANTE EN EL SEGUNDO TRIMESTRE, A NIVEL DEL MAR



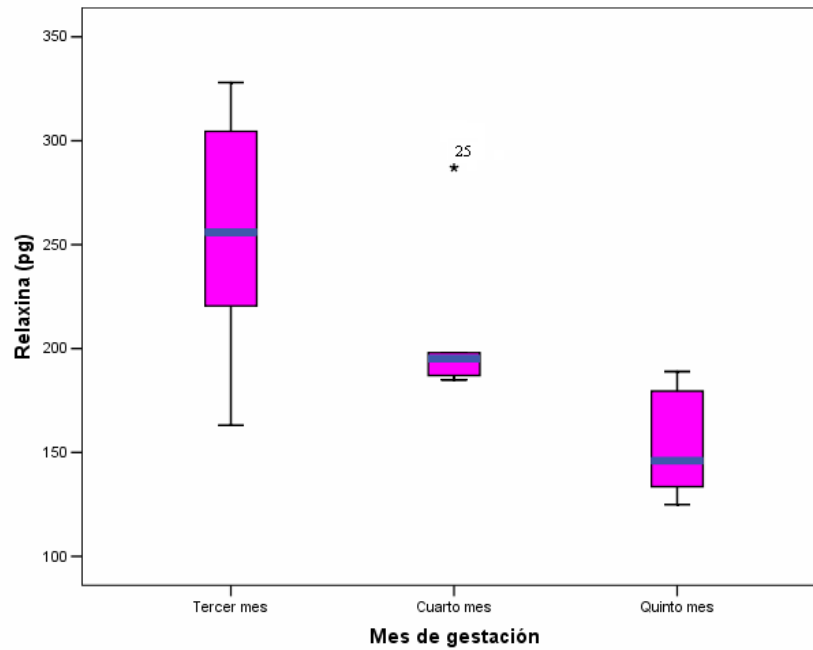
- En el tercer mes, presenta ligera asimetría positiva y tiene concentración mediana igual a 213 Pcg.
- En el cuarto mes, presenta ligera asimetría negativa y tiene concentración mediana 199 Pcg.
- En el quinto mes, presenta valores muy cerca a la mediana que es igual a 189 Pcg.

Gráfico N° 11



En el posparto, a nivel del mar presenta una mediana igual a 202.5 Pcg, teniendo similitud con la del cuarto mes.

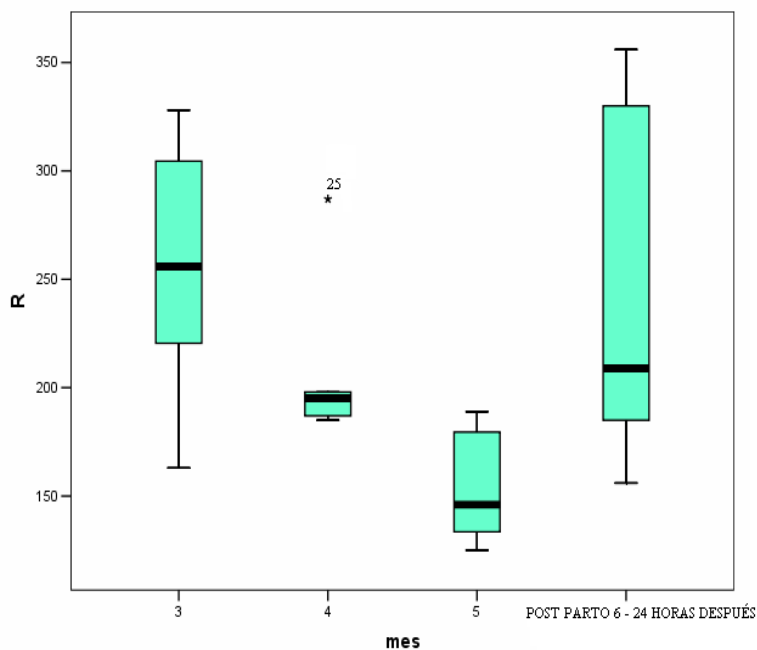
Gráfico N° 12



### COMPORTAMIENTO DE LA RELAXINA EN LA GESTANTE EN EL SEGUNDO TRIMESTRE. EN ALTURA

- En el tercer mes, presenta ligera asimetría positiva con concentración mediana de 256 Pcg.
- En el cuarto mes, presenta valores cercanos a la mediana igual a 195 Pcg.. Con dato atípico de la muestra 25 que concentra 50 Pcg.
- En el quinto mes, presenta asimetría positiva y tiene concentración mediana de 146 Pcg.

Gráfico N°13



- En el posparto, en altura presenta una mediana igual al 209 Pcg, teniendo similitud con la del cuarto mes.
- Al analizar el gráfico de Cuantila Normal (Q-Q Plot) para Relaxina en gestantes del segundo trimestre a nivel del mar se observa que no tiene distribución normal de probabilidad.