

**¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE DISPLASIA CONGÉNITA DE CADERA Y LA
HORMONA RELAXINA DURANTE LA GESTACIÓN Y EL PARTO?**

**Andrea Xilene Matamoros Quintero
Julia Daniela Gutiérrez Cardozo
Valentina Villamil Medina
David Felipe Rubiano Chavez**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2022**

¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE DISPLASIA CONGÉNITA DE CADERA Y LA HORMONA RELAXINA DURANTE LA GESTACIÓN Y EL PARTO?

**Andrea Xilene Matamoros Quintero
Julia Daniela Gutiérrez Cardozo
Valentina Villamil Medina
David Felipe Rubiano Chavez**

**Directores:
Ricardo Ari Duarte Forero
Catalina Valencia Mayer**

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2022**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos

Agradecemos a quienes nos orientaron y nos ayudaron a realizar este trabajo; a nuestros asesores por su paciencia, dedicación y capacidad de enriquecer nuestra investigación con sus aportes. También a nuestras familias por su apoyo incondicional.

Tabla de contenido

Resumen	6
Abstract	7
Tipo de estudio	8
Problema	9
Planteamiento del problema	10
Justificación	12
Objetivos	13
<i>Objetivo general</i>	13
<i>Objetivos específicos</i>	13
Marco teórico	14
Displasia congénita de cadera	14
<i>Definición</i>	14
<i>Etiología</i>	14
<i>Epidemiología</i>	15
<i>Clasificación según Doyle y Bowen</i>	16
<i>Embriología</i>	17
<i>Histología</i>	19
<i>Clasificación ecográfica según Graf</i>	22
Relaxina	23
<i>Generalidades</i>	23
<i>Señalización</i>	23
<i>Funciones</i>	24
Hipótesis sobre las concentraciones séricas de hormona relaxina y su relación con la displasia congénita de cadera	25
Metodología	26
<i>Tipo de estudio</i>	26
<i>Pregunta PICO (categoría etiología)</i>	26
<i>Términos MESH y DECS</i>	26
<i>Parámetros de búsqueda (filtros):</i>	26
<i>Algoritmos de búsqueda</i>	27
Elegibilidad	29
<i>Criterios de inclusión</i>	29
<i>Criterios de exclusión</i>	30
Descripción detallada de los artículos obtenidos paso a paso	30

<i>Resultados</i>	31
<i>Discusión</i>	33
<i>Conclusiones</i>	36
<i>Recomendaciones</i>	36
<i>Glosario</i>	37
<i>Referencias</i>	38

Resumen

La Displasia Congénita de Cadera (DCC) es una malformación de la articulación coxofemoral propia del recién nacido, cuya incidencia aumenta al sumarse factores de riesgo; la cual tiene implicaciones en la calidad de vida en los adultos debido a su curso progresivo y degenerativo. Varios autores han descrito las causas de esta patología multifactorial, entre las cuales se encuentra la hormona relaxina. El doctor Hisaw, fue uno de los primeros investigadores en plantear una posible asociación entre la DCC y la hormona relaxina, pues descubrió que, durante el parto, la relaxina relaja los ligamentos pélvicos de la madre. Por tanto, esta posible asociación ha sido fuente de algunos estudios.

Teniendo en cuenta lo anterior, la presente revisión narrativa con herramientas de sistemática tiene como objetivo principal identificar si existe una asociación entre DCC y la hormona relaxina durante la gestación y el parto. Para tal fin, se realizó una búsqueda de la literatura mediante herramientas como: Normalización de términos, criterios de inclusión y exclusión, parámetros y algoritmos de búsqueda en las siguientes bases de datos: PUBMED, EMBASE y SCOPUS, y método bola de nieve; obteniendo como resultado 5 artículos de baja calidad, con los cuales no se puede dar respuesta a nuestra pregunta problema. Sin embargo, la escasa investigación existente frente al tema no permite descartar una posible asociación entre las dos variables, por lo que recomendamos realizar futuras investigaciones para confirmar o descartar la hipótesis planteada.

Palabras clave: Displasia Congénita de Cadera, hiperlaxitud articular, hormona relaxina, receptor de relaxina, gestación, parto.

Abstract

Congenital Hip Dysplasia (CHD) is a malformation of the coxofemoral joint typical of the newborn, whose incidence increases when added to risk factors; which has implications in the quality of life in adults due to its progressive and degenerative course. Several authors have described the causes of this multifactorial pathology, among which is the relaxin hormone. Dr. Hisaw was one of the first researchers to suggest a possible association between CHD and the hormone relaxin, since he discovered that, during childbirth, relaxin relaxes the mother's pelvic ligaments. Therefore, this possible association has been the source of some studies.

Taking into account the above, the main objective of this narrative review with systematic tools is to identify if there is an association between CHD and the hormone relaxin during pregnancy and childbirth. For this purpose, a literature search was carried out using tools such as: Standardization of terms, inclusion and exclusion criteria, parameters and search algorithms in the following databases: PUBMED, EMBASE and SCOPUS, and the snowball method; obtaining as a result 5 articles of low quality, with which it is not possible to answer our problem question. However, the little existing research on the subject does not rule out a possible association between the two variables, so we recommend future researchers to confirm or rule out the hypothesis.

Key words: Congenital Hip Dysplasia, joint hypermobility, relaxin hormone, relaxin receptor pregnancy, pregnancy, childbirth.

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, tipo narrativo con herramientas de revisión sistemática.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre Displasia Congénita de Cadera y la hormona Relaxina durante la gestación y el parto?

Planteamiento del problema

La Displasia Congénita de Cadera (DCC) es una malformación congénita de la articulación coxofemoral con curso progresivo degenerativo cuya población afectada es la pediátrica, aunque puede impactar en la vida adulta (1). El 80% de los pacientes con DCC son mujeres, la proporción niñas:niños es de 6:1 (2). La frecuencia es muy variable desde el aspecto geográfico y racial (3), es mayor en nativos americanos y en caucásicos (escandinavos) y es muy baja en africanos y sus descendientes, al igual que en los asiáticos (2). Para el 2012 su incidencia global oscila de 1 a 4 por cada 1.000 nacidos vivos aunque puede aumentar a 20,7 por cada 1.000 nacidos vivos al asociarse a factores de riesgo (3). Su prevalencia oscila entre 0,8 a 1,6 casos por cada 1.000 nacidos vivos (4). El antecedente familiar aumenta de 3 a 4 veces la probabilidad de desarrollar la malformación (5).

La Displasia Congénita de Cadera no sólo afecta a la población pediátrica, sino también perjudica a los adultos no tratados, inadecuadamente tratados, o tardíamente diagnosticado (2); ocasiona retraso en la marcha, dolor crónico y discapacidad, que al ser diagnosticada y atendida oportunamente, tiene un pronóstico favorable para la función motora y la calidad de vida (1); además de evitar ciertas complicaciones como necrosis de la cabeza de fémur o una inadecuada formación de la cavidad acetabular (6). La DCC es una patología multifactorial, asociada a factores mecánicos (de posición y espacio intrauterino), factores hormonales (estrógeno, progesterona y relaxina), factores genéticos y socioculturales (7). El 80% de los pacientes no tratados tempranamente van requerir una prótesis de cadera hacia la cuarta década de la vida y cada diez años necesitarán una nueva artroplastia total de cadera (2).

Existen dos hipótesis que relacionan la asociación entre la Displasia Congénita de Cadera y la hormona relaxina (8). La primera sugiere que el exceso de hormona relaxina circulante influye directamente sobre la laxitud de los ligamentos fetales (8)(9). La segunda hipótesis explica una mayor incidencia de DCC con concentraciones más bajas de relaxina (8)(10).

En conclusión, las funciones de la hormona relaxina no han sido definidas en su totalidad, lo cual la convierte en un foco de estudios posteriores (8). La cadera fetal tiene receptores de relaxina, por lo tanto, existe la posibilidad de que dicha hormona altera la morfología de la articulación coxofemoral (8). Entonces, ¿Existe asociación entre Displasia Congénita de Cadera y la hormona Relaxina durante la gestación y el parto?

Justificación

La Displasia Congénita de Cadera es un tema importante que le interesa principalmente a especialistas en pediatría, obstetricia y ortopedia, quienes podrían utilizar estos conocimientos para dirigir mejor los recursos quirúrgicos, farmacológicos (en especial la administración de la hormona relaxina exógena) y acrecentar hacia un futuro la detección temprana de la DCC (8).

Se plantea esta revisión narrativa con herramientas de revisión sistemática de la literatura que pretende identificar la asociación entre DCC y la hormona Relaxina durante la fecundación, el primer trimestre de gestación y el parto; de manera que se obtenga una mayor comprensión del origen de esta enfermedad degenerativa de la cadera. Igualmente, se recopila información teórica basada en la evidencia científica de dichas variables en el presente documento para mayor facilidad de estudio.

Objetivos

Objetivo general

- Identificar la asociación entre Displasia Congénita de Cadera y la hormona Relaxina durante la gestación y el parto.

Objetivos específicos

- Caracterizar los elementos asociados entre Displasia Congénita de Cadera y la hormona Relaxina durante la gestación.
- Caracterizar los elementos asociados entre Displasia Congénita de Cadera y la hormona Relaxina durante el parto.

Marco teórico

Displasia congénita de cadera

Definición

Es una enfermedad articular degenerativa de origen congénito que consiste en la deficiente formación de la articulación coxofemoral (11), en donde compromete progresivamente la morfología del acetábulo, la cápsula articular y el fémur proximal, junto con sus músculos y ligamentos (2). Esta patología afecta a la población pediátrica, especialmente a recién nacidos y a niños menores de 2 años (11).

Etiología

La Displasia Congénita de Cadera es una malformación multifactorial, estarían implicados tanto factores ambientales como genéticos. En cuanto a la herencia, Carter y Wilkinson (1964) postularon la existencia de dos sistemas genéticos responsables de la etiología de la displasia congénita de cadera: uno poligénico (relacionado con la displasia del acetábulo) y el otro autosómico dominante que controla la formación de la cápsula alrededor de la articulación coxofemoral (12). De acuerdo a la heterogeneidad genética, la displasia de desarrollo de la cadera tiene dos fenotipos: Displasia de desarrollo de la cadera tipo 1 y displasia de desarrollo de la cadera tipo 2. La displasia de desarrollo de la cadera tipo 1 se ha relacionado con mutaciones en el gen DDH1 y la tipo 2 con mutaciones en el gen DDH2 (13).

Otros posibles factores ambientales asociados a esta malformación son: Mujeres primigestantes, género femenino, nacimiento por cesárea, niños postérmino, raza blanca, bajo peso al nacer, agentes teratogénicos, retroversión acetabular, anteversión femoral, pie equino varo congénito y disminución de la longitud de algunos de los miembros inferiores (6).

Epidemiología

La Displasia Congénita de Cadera es muy frecuente, el 80% de los pacientes con DCC son mujeres, la proporción niñas:niños es de 6:1 (2). La frecuencia es muy variable desde el aspecto geográfico y racial (3), es mayor en nativos americanos y en caucásicos (escandinavos) y es muy baja en africanos y sus descendientes, al igual que en los asiáticos (2). Para el 2012 su incidencia global oscila de 1 a 4 por cada 1.000 nacidos vivos aunque puede aumentar a 20,7 por cada 1.000 nacidos vivos al asociarse a factores de riesgo (3). Su prevalencia oscila entre 0,8 a 1,6 casos por cada 1.000 nacidos vivos (4).

En Colombia, la DCC se presenta con gran frecuencia en los departamentos de Cundinamarca, Boyacá, Nariño y Santanderes (2). Lamentablemente, la exacta incidencia y prevalencia de la enfermedad en Colombia (especialmente en las áreas en donde se presenta con mayor frecuencia) son desconocidas, debido a la escasa información dentro de nuestro sistema de salud (2).

La Displasia Congénita de Cadera es un problema de salud pública porque no solo afecta la calidad de vida de la población pediátrica, sino también perjudica a los adultos no tratados, inadecuadamente tratados, o tardíamente diagnosticados, lo cual se traduce en grandes costos para el sistema de salud (2). El 80% de los pacientes no tratados tempranamente van requerir una prótesis de cadera hacia la cuarta década de la vida y cada diez años necesitarán una nueva artroplastia total de cadera (2).

Clasificación según Doyle y Bowen

Doyle y Bowen proponen cinco tipos de displasia congénita de cadera de acuerdo a la morfología y posición del acetábulo y de la cabeza femoral (11):

●Tipo I: Acetábulo mal direccionado. Persiste en posición anterior y lateral. Por tanto, las fuerzas correctivas que se ejercen por la parte proximal del fémur para corregir el acetábulo no existen y, al llegar a la adultez, se presenta entre 15 a 30° de anteversión y aproximadamente 45° caudalmente. Los estímulos para el crecimiento del acetábulo disminuyen por la carencia de dichas fuerzas concéntricas generadas por la cabeza del fémur, haciendo que el acetábulo sea poco profundo, engrosado y oblicuo (11).

●Tipo II: Acetábulo poco profundo. Secundario al deterioro del crecimiento del labrum se presenta reducción en la profundidad del acetábulo. La laxitud capsular posibilita que la cabeza femoral se deslice hacia afuera y refuerza la malformación acetabular de manera alargada, abierta y discordante con la cabeza del fémur; ocasionando mayor inestabilidad articular (11).

●Tipo III: Falso acetábulo. Consiste en fibrocartílago ectópico recubriendo la cavidad, la cual es consecuencia de la constante estimulación mecánica de la cabeza femoral luxada contra el ilium (11).

●Tipo IV: Acetábulo lateralizado. Existen dos presentaciones. La primera consiste en la ampliación del acetábulo medial y osificación de la cavidad a causa de subluxación lateral permanente. La segunda aparece por un cierre prematuro del cartílago trirradiado. Ambas generan hipertrofia de los tejidos blandos periacetabulares, lo cual reduce la profundidad del acetábulo y la fijación de posición lateralizada de la cabeza femoral (11).

●Tipo V: Deformidad femoral. Dicha deformidad puede encontrarse en cualquier segmento del hueso femoral, dentro de las deformidades más comunes se encuentran la anteversión del cuello femoral, la detención del crecimiento de la fisis de la cabeza femoral, la divergencia entre trocánter mayor y la cabeza femoral, la pérdida de la esfericidad de la

cabeza del fémur. Todo esto se relaciona directamente con una disminución importante en la estabilidad de la articulación de la cadera (11).

Embriología

Embriología de las extremidades inferiores:

La formación de las extremidades inferiores es un proceso de evaginación del ectodermo superficial o epitelial ubicado a nivel de los somitas 1 a 5 lumbares y 1 y 2 sacros, entre los días 26 y 28 más o menos de vida intrauterina (14).

Dicha formación puede dividirse en dos fases, la fase inicial y la fase final. La fase inicial consiste en la configuración de las yemas de las extremidades o elevaciones de la pared corporal ventrolateral, hacia el final de la cuarta semana (14). La fase final consiste en la condricificación, osteogenia y miogénesis de la extremidad (14). Al final de la quinta semana, aparecen los primeros centros de condricificación (14). En la sexta semana todo el esqueleto de la extremidad es cartilaginoso y, en la séptima semana, inicia la osteogenia de los huesos largos por medio de la aparición de los centros de osificación primarios (14).

Por último, las extremidades inferiores rotan 90° de lateral hacia medial, de manera que los músculos extensores queden ubicados en la parte anterior y los dedos pulgares hacia media (14).

Embriología de la cadera

La formación de la cadera es el resultado del balance complejo entre el crecimiento del acetábulo y el crecimiento femoral proximal. Este proceso puede dividirse en dos fases, la fase embrionaria y la

fase fetal; la embrionaria se despliega entre las semanas cuarta y octava, la fetal desde la octava hasta el nacimiento (14).

La fase embrionaria puede subdividirse a su vez en dos subfases, la formación de la articulación coxofemoral y la osificación del isquion, ilion y pubis. Una vez la extremidad inferior cartilaginosa se ha formado, el acetábulo comienza su formación en la sexta semana, con una depresión proximal superficial de la cabeza del fémur (14). El primer paso para la formación de la articulación coxofemoral es la interrupción de la proliferación de los condrocitos, los cuales se compactan y conforman la denominada interzona, la cual es una cavidad donde se va a formar la articulación propiamente dicha (14). La condensación del cartílago u osificación aparece primeramente en ilion, luego en pubis y finalmente en isquion (14). Continuamente estos tres huesos se unen mediante los centros de condricación y posterior osificación en el siguiente orden: primero ilion e isquion, segundo ilion y pubis, tercero pubis e isquion (14).

En cuanto a la conformación del tejido conjuntivo, en la octava semana se da inicio a la formación de los ligamentos de la cadera. Las células adyacentes a la cabeza femoral identifican su futuro sitio como ligamento teres y ligamento acetabular transverso en la fosa acetabular. Mediante los centros de condricación localizados en ilion, isquion y pubis, los ligamentos iliofemoral, isquiofemoral y pubofemoral se forman (14).

De la fase fetal cabe resaltar el posicionamiento de las tres láminas del fémur proximal: La lámina de crecimiento longitudinal del cuello, la lámina de crecimiento del trocánter mayor y el istmo femoral del cuello. Su expansión proporcional es la que determina el correcto crecimiento de la cadera humana (14).

Histología

Histología del cartílago

El cartílago es un tejido avascular compuesto por condrocitos y matriz extracelular; dicha matriz extracelular es sólida, firme, maleable y/o elástica (15). La viabilidad del tejido cartilaginoso se mantiene debido a que en la matriz extracelular se encuentran los Glucosaminoglucanos y el colágeno tipo II, los cuales permiten la difusión de sustancias vitales entre los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo circundante y los condrocitos dispersos dentro de la misma matriz (15). Por ello, en el cartílago articular se producen cambios transitorios y regionales del contenido acuoso durante el movimiento y cuando la articulación se somete a compresión (15). La gran hidratación y el movimiento acuoso son factores que le permiten a la matriz cartilaginosa responder a cargas variables y contribuye a la capacidad del cartílago para soportar pesos (15).

En el cartílago ocurre una interacción entre la red de fibrillas colágenas resistentes a la tensión y los proteoglucanos muy hidratados, los cuales soportan el peso del organismo (15).

En la articulación coxofemoral hay dos tipos de cartílago:

Cartílago Hialino: Se encuentra en la parte del acetábulo (ceja cotiloidea) y cabeza del fémur (15). Provee una superficie de baja fricción, participa en la lubricación de las articulaciones sinoviales y distribuye las fuerzas aplicadas al hueso subyacente. Además, provee un molde para el esqueleto en desarrollo del feto (15). Se caracteriza por una matriz que contiene moléculas de colágeno tipos II, VI,

IX, X y XI, glucosaminoglucanos, proteoglucanos (hialuronano, condroitín sulfato y queratán sulfato) y proteínas multiadhesivas (15).

Como ya se ha mencionado en la embriología de la cadera, el cartílago hialino es precursor del proceso de osificación endocondral; por esto, cuando el cartílago es reemplazado por hueso, un resto de tejido cartilaginoso perdura en el límite entre la diáfisis y la epífisis para permitir que el hueso crezca a lo largo (placa epifisaria de crecimiento o disco epifisario) (15).

Cartílago Fibroso: Ubicado en la cadera existe cartílago fibroso en: Cuello del fémur, ligamento transversal y rodete acetabular / cotiloideo, igualmente los sitios específicos de inserción en los huesos de la cadera de los tendones se caracterizan por tener cartílago fibroso que soporta fuerzas de compresión, distensión y amortiguación (15). Se caracteriza por abundancia de fibras colágenas tipo I y tipo II, y el mismo material de la matriz de cartílago hialino (15). En la articulación de una cadera sana puede encontrarse mayor cantidad de colágeno tipo I que de tipo II (15).

Este último es una combinación de condrocitos, tejido conjuntivo denso modelado y cartílago hialino (15). Su apariencia es similar al de los condrocitos del cartílago hialino, con menor cantidad de matriz asociada a ellos y sin pericondrio alrededor del tejido como sucede en los cartílagos hialino y elástico (15).

En conclusión, en la luxación congénita de cadera o cualquier otra malformación relacionada a este tipo, se va a encontrar mayor cantidad de colágeno tipo II en el cartílago fibroso (15).

Histología del hueso

El hueso es un tejido conjuntivo caracterizado por poseer una matriz extracelular mineralizada que se encarga del sostén y la protección; además, en este tejido se deposita calcio y fosfato, los cuales pueden ser captados por la sangre de acuerdo al requerimiento necesario en la regulación homeostática de la calcemia (16).

El hueso histológicamente está compuesto por células Osteoprogenitoras, Osteoblastos, Osteocitos, Células de revestimiento óseo y Osteoclastos (16). Además la matriz extracelular está ricamente conformada por Colágeno tipo I, III, V, XI y XIII, macromoléculas de proteoglicanos, glucoproteínas multiadhesivas, proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas y factores de crecimiento y citocinas (16)

En la displasia de cadera, la arquitectura normal y el correcto funcionamiento de las células mencionadas se alteran desde el desarrollo intrauterino (16).

Clasificación ecográfica según Graf

Dentro de los apoyos diagnósticos de la Displasia Congénita de Cadera se encuentra la clasificación ecográfica según Graf. Dicha clasificación se determina de acuerdo a la medición de dos ángulos (alfa y beta) formados por tres líneas imaginarias (la línea del techo óseo, la línea de base y la línea del techo del cartílago). Estas últimas son trazadas desde el borde lateral del acetábulo, la parte inferior del acetábulo y el labrum acetabular. Una vez trazadas estas líneas se determinan el ángulo del techo óseo (o ángulo alfa) y el ángulo del techo del cartílago (o ángulo beta) (17).

De acuerdo a los valores de los ángulos mencionados anteriormente, la clasificación de Graf consta de 4 grupos:

- Grupo I (cadera madura): Ángulo alfa $> 60^\circ$ y ángulo beta $< 55^\circ$.
- Grupo II (cadera inmadura / osificación retrasada): Ángulo alfa entre $44^\circ - 60^\circ$ y ángulo beta entre $55^\circ - 77^\circ$. Este grupo se caracteriza porque presenta un reborde acetabular aumentado dado por un aumento del cartílago hialino, provocando una posición concéntrica. Se subdivide en: Grupo IIa (inmadurez fisiológica hasta los tres meses de edad), y el grupo IIb (cadera displásica a partir de los tres meses de edad).
- Grupo III (caderas subluxadas): Ángulo alfa $< 43^\circ$ y ángulo beta $> 77^\circ$. Describe un retraso importante de la osificación. Se subdivide en: Grupo IIIa (cabeza femoral desplazada sin anomalías estructurales y presencia de un cartílago hialino normal con ecogenicidad normal) y el grupo IIIb (cabeza femoral tiene anomalías estructurales por alteración del cartílago hialino y presencia de ecogenicidad disminuida).
- Grupo IV (completa luxación): Ángulo alfa $< 37^\circ$ (18).

Relaxina

Generalidades

La hormona relaxina es una hormona proteica la cual pertenece a la familia de las hormonas insulina-relaxina. Es secretada por el cuerpo lúteo, la placenta, útero, glándulas mamarias y ovarios, este último produce pequeñas cantidades de la hormona (19). Además se sintetiza en la próstata (19)(20). Esta hormona, es una proteína de 6 kDa de la familia de la insulina (20), cuya estructura esta conformado por dos cadenas peptídicas unidas por puentes disulfuro, dichas cadenas contienen 24 y 29 aminoácidos respectivamente (21).

Hisaw descubrió las modificaciones efectuadas por esta hormona en la cintura pélvica, específicamente relacionada con el proceso de inducción a la relajación de los ligamentos pelvianos, lo cual se ha presentado en muchas especies de mamíferos para facilitar el nacimiento de sus crías (19). Dicho estudio identificó la familia peptídica de la relaxina en los seres humanos, conformada por Relaxina-1 (H1), Relaxina-2 (H2), Relaxin-3 (H3), y los péptidos similares a la Relaxina INSL (INSL 3, INSL 4, INSL 5 e INSL 6); los cuales son capaces de interactuar con el receptor de Relaxina LGR7, también llamado RXFP1 (19). Igualmente los receptores de relaxina se relacionan con la insulina mediante el factor de crecimiento similar a la insulina IGF-I y IGF-II y factores relaxina insulínicos I y II, estos últimos también llamados INSL4 y INSL 6 respectivamente (21).

Señalización

Como se mencionó anteriormente, la relaxina ocupa un papel clave en el proceso fisiológico de la vasodilatación, es por esto que hay que tener presente que la unión de la relaxina libre con su receptor RXFP1 activa las vías de señalización de las kinasas (Erk, PI3K, AKT) y, la transcripción génica que se encarga de formar 3 elementos proteicos: El Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), la Óxido Nítrico Sintasa (NOS) y las Metaloproteinasas de Matriz (MMPs). Los elementos proteicos VEGF y NOS más las vías de señalización de la kinasa, forman óxido nítrico, para por fin dar inicio a la vasodilatación y consecuente funcionalidad a los sistemas del cuerpo que trabajan con esta hormona (19).

Funciones

La hormona relaxina es secretada tanto en mujeres, como en hombres. Sus funciones se clasifican en procesos de tipo reproductivos y no reproductivos, éstas se explicarán con más detalle a continuación

(19): En procesos reproductivos está relacionada tanto en el ciclo menstrual como en la gestación, especialmente durante el primer trimestre y el parto, pues participa en la implantación, ovulación, además de la maduración y dilatación del cérvix, inhibición de las contracciones uterinas y relajación de la sínfisis púbica (19)(21), en el desarrollo de la glándula mamaria y, en el hombre aumenta la movilidad de los espermatozoides y la penetración de los espermatozoides en los óvulos para la fecundación. Por otro lado, en los procesos no reproductivos juega un papel importante en la fibrosis, curación de heridas, protección cardiaca, renal y ligamentosa (19)(20). Esta última, debida a la unión de la relaxina liberada con su respectivo receptor, lo que genera la formación de elementos proteico Metaloproteinasas de Matriz (MMPs), que junto con la acción del óxido nítrico, concede mayor capacidad elástica a los ligamentos, pues las MMPs inhiben la formación de fibrosis y de deposiciones de colágeno, rompiendo sus hebras de unión (19).

Hipótesis sobre las concentraciones séricas de hormona relaxina y su relación con la displasia congénita de cadera

Han surgido dos hipótesis por parte de autores distintos en cuanto a la relación de la hormona relaxina y la displasia congénita de cadera, ambas tienen en cuenta la concentración de la hormona en el suero de neonatos con DCC y aquellos que nacieron sanos; la primera de las hipótesis pretende mostrar que concentraciones más elevadas de la hormona ejerce un acción directa sobre los ligamentos fetales haciéndolos más laxos teniendo presente que la hormona relaxina tiene un papel importante en el metabolismo del tejido conectivo. Borthwick et al. (9) citado por Rhodes et al. (8 p 377) en su estudio comparó el suero del cordón umbilical de bebés con DCC y aquellos que no la padecían obteniendo resultados de 28,7 contra 19,8 pg/ ml dejando abierta una posibilidad de relacionar a la hormona con la

patología, sin embargo el trabajo se realizó en una muestra de 24 neonatos perdiendo aceptación estadística (8)(23).

La segunda hipótesis se opone a la anteriormente mencionada sugiriendo que niveles más bajos de hormona relaxina estarían estrechamente relacionados con la aparición de DCC. Forst et al. (10) en su estudio analizó a 90 recién nacidos, a quienes se les midió niveles de la hormona, se les realizó sonografía y clasificación de Graf para DCC obtuvieron como resultado que neonatos con malposición de cadera eran aquellos que tenían niveles más bajos de concentración de hormona relaxina en suero de cordón umbilical, así mismo presentaban otras anomalías en articulaciones de miembros inferiores y tenían antecedentes familiares de DCC (10).

McLennan (9) indicó que la incidencia de DCC en hijos con madres diagnosticadas con síndrome de articulación pélvica y relajación de cintura pélvica es mayor; en su estudio sugiere que las mujeres con las patologías anteriormente nombradas podrían tener mayor susceptibilidad a la acción de la hormona relaxina junto a los estrógenos y progesterona; sin embargo no se menciona la cuantificación de las concentraciones séricas de relaxina (9).

Metodología

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, revisión narrativa con herramientas de revisión sistemática.

Pregunta PICO (categoría etiología)

P: Pacientes en proceso de parto

I: Hormona relaxina

O: Displasia congénita de cadera /Luxación congénita de cadera

Términos MESH y DECS

La tabla 1 muestra los términos MESH y DECS de cada una de las variables.

Parámetros de búsqueda (filtros): Estudios de casos y controles o cohortes, además de estudios experimentales en animales.

Algoritmos de búsqueda

PUBMED: ("relaxin"[MeSH Terms] OR "relaxin"[All Fields] OR "relaxin s"[All Fields] OR "relaxins"[All Fields] OR ("relaxin"[MeSH Terms] OR "relaxin"[All Fields] OR "relaxin b"[All Fields]) OR ("relaxin receptors"[Supplementary Concept] OR "relaxin receptors"[All Fields] OR "relaxin receptor"[All Fields]) OR ("rln2 protein human"[Supplementary Concept] OR "rln2 protein human"[All Fields] OR "h2 relaxin human"[All Fields]) OR ("rln2 protein human"[Supplementary Concept] OR "rln2 protein human"[All Fields]) OR ("rln3 protein human"[Supplementary Concept] OR "rln3 protein

human"[All Fields]) OR ("rln3 protein human"[Supplementary Concept] OR "rln3 protein human"[All Fields])) AND ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "hip"[All Fields] AND "dislocations"[All Fields]) OR "congenital hip dislocations"[All Fields] OR ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocations"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "hip dislocations congenital"[All Fields]) OR ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "hip"[All Fields] AND "displacement"[All Fields]) OR "congenital hip displacement"[All Fields]) OR ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "hip"[All Fields] AND "dysplasia"[All Fields]) OR "congenital hip dysplasia"[All Fields]) OR ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("dysplasias"[All Fields] AND "congenital"[All Fields] AND "hip"[All Fields])) OR ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields] AND "hip"[All Fields])) OR ("hip dislocation, congenital"[MeSH Terms] OR ("hip"[All Fields] AND "dislocation"[All Fields] AND "congenital"[All Fields]) OR "congenital hip dislocation"[All Fields] OR ("dysplasia"[All Fields] AND "congenital"[All Fields] AND "hip"[All Fields]) OR "dysplasia congenital hip"[All Fields]))

EMBASE: ('deliveries, obstetric' OR (deliveries, AND obstetric) OR 'obstetric deliveries' OR (obstetric AND deliveries) OR 'obstetric delivery'/exp OR 'obstetric delivery' OR (obstetric AND ('delivery'/exp OR delivery))) OR 'preterm infants' OR (preterm AND ('infants'/exp OR infants)) OR 'neonatal prematurity' OR (neonatal AND ('prematurity'/exp OR prematurity))) AND ('relaxin'/exp OR relaxin OR 'relaxin b' OR (('relaxin'/exp OR relaxin) AND b) OR 'relaxin receptor'/exp OR 'relaxin receptor' OR (('relaxin'/exp OR relaxin) AND ('receptor'/exp OR receptor)) OR 'h2 relaxin, human' OR (h2 AND relaxin, AND ('human'/exp OR human)) OR 'relaxin h2, human' OR (('relaxin'/exp OR relaxin) AND h2, AND ('human'/exp OR human)) OR 'relaxin 3, human' OR (('relaxin'/exp OR relaxin) AND 3, AND ('human'/exp OR human)) OR 'relaxin 3 protein, human' OR (('relaxin'/exp OR relaxin) AND 3 AND protein, AND ('human'/exp OR human))) AND (((('deliveries, obstetric' OR 'obstetric deliveries' OR 'obstetric delivery'/exp OR 'obstetric delivery' OR 'preterm infants' OR 'neonatal prematurity') AND ('relaxin'/exp OR relaxin) OR 'relaxin b' OR 'relaxin receptor'/exp OR 'relaxin receptor' OR 'h2 relaxin, human' OR 'relaxin h2, human' OR 'relaxin 3, human' OR 'relaxin 3 protein, human') AND 'congenital hip dislocations' OR 'dislocations, congenital hip' OR 'hip dislocations, congenital' OR 'congenital hip dislocation'/exp OR 'congenital hip dislocation' OR 'congenital hip displacement' OR 'congenital hip displacements' OR 'displacements, congenital hip' OR 'hip displacements, congenital' OR 'congenital hip dysplasia'/exp OR 'congenital hip dysplasia' OR 'congenital hip dysplasias' OR 'dysplasias, congenital hip' OR 'hip dysplasias, congenital' OR 'dislocation, congenital hip' OR 'displacement, congenital hip' OR 'dysplasia, congenital hip' OR 'hip displacement, congenital' OR 'hip dysplasia, congenital' OR 'congenital dysplasia of the hip' OR 'dislocation of hip, congenital' OR 'hip dysplasia, congenital, nonsyndromic' OR 'dislocation, hip'/exp OR 'dislocation, hip' OR 'dislocations, hip' OR 'hip dislocations' OR 'hip displacement' OR 'displacement, hip' OR 'displacements, hip' OR 'hip displacements' OR 'hip

dysplasia'/exp OR 'hip dysplasia' OR 'dysplasia, hip'/exp OR 'dysplasia, hip' OR 'dysplasias, hip' OR 'hip dysplasias')

SCOPUS: ((((((((hip AND dislocations, AND congenital)) OR (congenital AND hip AND displacement)) OR (congenital AND hip AND dysplasia)) OR (dysplasias, AND congenital AND hip)) OR (dislocation, AND congenital AND hip)) OR (dysplasia, AND congenital AND hip)) AND ((((((((relaxin) OR (relaxin AND b)) OR (relaxin AND receptor)) OR (h2 AND relaxin, AND human)) OR (relaxin AND h2, AND human)) OR (relaxin AND 3, AND human)) OR (relaxin 3 protein, AND human))) AND (((deliveries, AND obstetric) OR (obstetric AND deliveries)) OR (obstetric AND delivery))

Elegibilidad

Criterios de inclusión

- Población menor a 23 meses de edad.

Criterios de exclusión

- Población que presente otras patologías congénitas osteomusculares.

Descripción detallada de los artículos obtenidos paso a paso

- Número de citas identificadas aplicando el algoritmo de PUBMED: 9 estudios
- Número de citas identificadas aplicando el algoritmo de EMBASE: 3 estudios
- Número de citas identificadas aplicando el algoritmo de SCOPUS: 8 estudios

Gráfico de selección de artículos

El gráfico 1 muestra el flujograma de selección de artículos.

Resultados

Para la presente revisión se obtuvieron 5 artículos para el análisis, los cuales varían respecto al año de publicación en un rango de 1991 - 2021; los tipos de estudio son de corte transversal, meta-análisis y revisión narrativa. El origen de los estudios encontrados fue: 3 europeos, 1 americano y 1 peruano. Las poblaciones estudiadas fueron maternas noruegas y de neonatos con displasia congénita de cadera, madres peruanas de hijos con y sin hiperlaxitud articular e hipotonía generalizada, niños peruanos con hiperlaxitud articular y población menor a 23 meses de edad. La tabla 2 corresponde a la tabla de evidencia.

De acuerdo a las encuestas realizadas en Noruega se denotó que la hormona relaxina no es la única variable asociada con la aparición de la DCC de neonatos cuyas madres presentaron inestabilidad articular pélvica durante la gestación y el puerperio inmediato, ya que se han descrito otros agentes etiológicos que podrían tener una asociación directa con DCC (22)(23), entre ellos se mencionan los niveles de progesterona, calcio, vitamina D y predisposición genética (8)(22)(23); De manera específica, en el estudio noruego del año 1991 fue reportada una incidencia de 7 - 9 casos por cada 1000 nacimientos durante el tercer trimestre del embarazo, encontrando una asociación con altos niveles de estrógeno y de relaxina de las madres noruegas con dolor pélvico persistente e inestabilidad de cadera. Sin embargo, dicho estudio no reportó valores específicos que permitan identificar las variaciones en el aumento o disminución de la hormona en las muestras de suero plasmático de las madres de acuerdo a valores base (22).

Así mismo, un estudio realizado en Alemania evaluó la Displasia Congénita de Cadera de acuerdo a la clasificación ecográfica según Graf, la cual fue explicada previamente en el marco teórico. En dicho

estudio, las categorías IIIa y IIIb (130,5 pg/ml y 150 pg/ml respectivamente) presentaron un promedio menor de concentración de relaxina en suero del cordón umbilical que las categorías Ia, Ib y IIa (218,4 pg/ml, 193,15 pg/ml y 190,36 pg/ml respectivamente); esto sugiere una asociación inversamente proporcional entre la severidad de la DCC y la hormona relaxina durante el parto (9)(10).

Con respecto a la hormona relaxina medida en la sangre de la vena umbilical de neonatos con DCC se encontró una relación directa con la laxitud de la articulación coxofemoral, reportada de la siguiente manera: Neonatos con displasia de cadera fue de 28.7 pg/ml y neonato sin patología de cadera fue de 19.8 pg/ml con un valor de p de 0.086 (9).

El estudio realizado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú midió los niveles de hormona relaxina en el suero plasmático de madres y de sus hijos, cuyo rango de edad varía de 3 a 18 meses, con y sin hiperlaxitud articular e hipotonía generalizada (24). Dicho estudio reporta los siguientes valores: En las madres cuyos hijos presentan hiperlaxitud articular, la media de concentración de relaxina es de 201.90 pcg/ml y su intervalo de confianza se encuentra entre 174.67 a 229.13 pcg/ml; a diferencia de los valores reportados en las madres cuyos hijos no presentan hiperlaxitud articular; la media de concentración de relaxina para este grupo es de 165.92 pg/ml y su intervalo de confianza se encuentra entre 151.48 pcg/ml a 180.36 pcg/ml, con un valor de p para ambos grupos de madres de $p=0.004774$. A su vez, en niños con hiperlaxitud articular la media de concentración de relaxina es de 124.14 con un intervalo de confianza que va de 95.73 a 152.55 pcg/ml; a diferencia de los valores hallados en niños sin hiperlaxitud articular cuya media de concentración de relaxina es de 58,80 pg/ml y su intervalo de confianza se encuentra entre 51.80 pcg/ml a 65.80 pcg/ml, con un valor de p para ambos grupos de niños de $p=0,000001$ (24).

Discusión

En relación con los valores de referencia de la concentración de la hormona relaxina, se encuentra discrepancia en el punto de corte de la concentración de hormona relaxina en suero del cordón umbilical para la presentación clínica de DCC. Algunos autores proponen niveles mayores de 28.7 pg/ml mientras que otros sugieren valores superiores a 130.5 pg/ml (8)(23). En cuanto al compromiso que pueda generar en el desarrollo de la DCC, los valores por debajo a 150 pg/ml reflejan considerable severidad de la malformación articular, a comparación de aquellas caderas no subluxadas muestran valores por encima de 190 pg/ml (10).

En cuanto al estudio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú, los niveles de relaxina hallados en madres cuyos hijos presentaron hiperlaxitud articular fue 1.22 veces más alto en comparación a las madres cuyos hijos no tienen patología articular, lo cual muestra una asociación entre la hormona relaxina y dicha patología. No obstante, sus intervalos de confianza se sobreponen, anulando la precisión de los valores obtenidos entre el grupo de madres con hijos que presentaron hiperlaxitud articular y el grupo de las madres con hijos sanos (24).

Respecto al grupo de hijos de 3 a 18 meses con diagnóstico de hiperlaxitud articular sus niveles de relaxina fueron 2.11 veces más altos en comparación a los niños sanos, lo cual también sugiere asociación entre la hormona relaxina y esta patología articular; cabe mencionar que, a diferencia del grupo de madres, los intervalos de confianza de este grupo no se sobreponen (24).

Otros datos destacados en el estudio peruano fueron el promedio de relaxina y los valores de p. El promedio de relaxina fue mayor en el grupo de madres con hijos enfermos y sanos, que en el grupo de

niños enfermos y sanos (24). Los valores de p de ambos grupos poblacionales mostraron gran fuerza de evidencia (24).

Los elementos asociados entre Displasia Congénita de Cadera y hormona relaxina durante gestación y parto son: Altos niveles de estrógeno, progesterona, calcio, vitamina D y predisposición genética (8)(22)(23).

De acuerdo a la información revisada, se encuentra una dicotomía entre los niveles de la hormona relaxina en el suero del cordón umbilical y el desarrollo de la Displasia Congénita de Cadera. La primera hipótesis sugiere que niveles altos de hormona relaxina se asocian con una laxitud de la articulación coxofemoral del feto durante el primer trimestre de gestación debido al aumento del metabolismo del tejido conectivo ligamentario (8)(10). Dicha hipótesis se refuerza con los resultados encontrados en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú, el cual plantea dos efectos: El primero es el aumento de la cantidad de metaloproteinasas (especialmente la colagenasa-1) y el segundo, una inhibición en la producción de colágeno, descendiendo una disminución de su contenido; lo cual da como resultado una alteración en la formación de las estructuras ligamentarias y su biomecánica; Sin embargo la contribución de la relaxina en este proceso no es clara (25).

De igual modo, existe una segunda hipótesis que sugiere que la DCC es el resultado de una falta de laxitud en el canal del parto causada por niveles bajos de hormona relaxina lo que provoca, en el periodo perinatal, un aumento de la presión sobre el feto (8)(10).

Como parte de las limitaciones de la presente investigación se resalta la poca información disponible así como la baja calidad de la misma, donde no se presenta con exactitud valores puntuales de cada estudio que permitan determinar la precisión y confiabilidad de los mismos. Únicamente el artículo de Perú tiene intervalos de confianza, aunque los métodos de obtención de los datos analizados es poco claro.

Tras lo expuesto, se determinó que la información encontrada no es concluyente, para emitir un concepto final frente a la posible asociación entre la Displasia Congénita de Cadera y la Hormona Relaxina durante la gestación y el parto. Razón por la cual es pertinente realizar estudios de mayor escala y precisión que permitan determinar esta asociación y las implicaciones para el feto y el recién nacido.

Conclusiones

Si bien algunos estudios previos sugieren una posible asociación entre Displasia Congénita de Cadera y Relaxina, su calidad de evidencia es baja, pues no tienen medidas de efecto o asociación; por lo tanto, no es posible contestar a la pregunta de investigación.

Recomendaciones

Sugerimos que las futuras investigaciones sean estudios observacionales de tipo longitudinal que cuenten con medidas de efecto y asociación, en los cuales se tomen poblaciones de muestra más grandes y permitan un seguimiento de los pacientes desde su inicio de vida *in-utero* hasta culminar la etapa neonatal.

Glosario

DCC: Displasia Congénita de Cadera.

CHD: Congenital Hip Dysplasia.

Referencias

1. Cymet-ramírez J, Alvarez-Martínez MM, García-Pinto G, Frías-Austria R, Meza-Vernis A, Rosales-Muñoz ME, ET AL. El diagnóstico oportuno de la displasia de cadera. enfermedad discapacitante de por vida. consenso del colegio mexicano de ortopedia y traumatología. *acta ortopédica mex.* 2011;25(5):313–22.
2. Benavides Molineros JR, Figueroa Gómez CL. Revisión de conceptos actuales: displasia de la cadera en desarrollo. *Rev colomb ortop traumatol.* 2012;26(1):50–60.
3. Andrango S, Ordoñez F. “Determinación de la prevalencia de displasia de cadera en desarrollo en niños de 3 a 6 meses mediante estudio clínico y radiológico para diagnóstico precoz y prevención de complicaciones en la consulta externa de pediatría del hospital baca ortiz quito.2 [internet]. Universidad central del ecuador; 2014. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4592>
4. Rosa Santos KY, Jovel le, Rodriguez JR, Umaña ME. Displasia de cadera en desarrollo incidencia y factores de riesgo en recién nacidos. [internet]. Universidad nacional autónoma de honduras valle de sula; 2019. Available from: <http://www.bvs.hn/TMVS/pdf/TMVS88/pdf/TMVS88.pdf>
5. Mazzi E. EDUCACION MEDICA CONTINUA Displasia del desarrollo de la cadera. *Rev Soc Bol PEd* [Internet]. 2004;(50):57–64. Available from: https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-18-19-20_Patologia_de_la_cadera_en_crecimiento.pdf
6. Homer CJ, Baltz RD, Hickson GB, Miles P V., Newman TB, Shook JE, et al. Clinical practice guideline: Early detection of developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics.* 2000 Apr 1;105(4 I):896–905.

7. Rivero Blanco C. *Objetivo*. Caracas: Monte Avila Ed; 1972.
8. Rhodes AML, Clarke NMP. A review of environmental factors implicated in human developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop* [Internet]. 2014 Oct 1;8(5):375–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344062>
9. Borthwick GM, Borthwick AC, Grant P, MacLennan AH (1995) Relaxin levels in the human: an indicator of target, storage and production sites. In: MacLennan AH, Tregear GW, BryantGreenwood GD (eds) *Progress in relaxin research*. World Scientific Publishing Co., Singapore, pp 25–60 /
10. Forst J, Forst C, Forst R, Heller K-D. Pathogenetic relevance of the pregnancy hormone relaxin to inborn hip instability. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997 Apr;116(4):209–12.
11. Silva-Caicedo O, Garzón-Alvarado DA. Antecedentes, historia y pronóstico de la displasia del desarrollo de la cadera. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2011;30(1):141–62.
12. Carter CO, Wilkinson JA. Genetic and environmental factors in the etiology of congenital dislocation of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1964;33:119–28.
13. DEVELOPMENTAL DYSPLASIA OF THE HIP 1; DDH1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {142700}: {25/08/2020}: World Wide Web URL: <https://omim.org/>
14. Lee MC, Ebersson CP. *Growth and Development of the Child's Hip*. Vol. 37, *Orthopedic Clinics of North America*. Elsevier; 2006. p. 119–32.
15. ROSS, M. H. y W. PAWLINA. *Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013: 198 - 217.
16. ROSS, M. H. y W. PAWLINA. *Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013: 218 - 253.

17. Jacobino BCP, Galvão MD, Silva AF, Castro CC. Using the Graf method of ultrasound examination to classify hip dysplasia in neonates. *Autopsy Case Rep* [Internet]. 2012;2(2):5-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2012.018>
18. Revenga Giertych, C. Buló Concellón. Displasia del desarrollo de la cadera. *Rev. S. And. Traum. y Ort.*, 2001;21(2):195-206.
19. Farradellas Guitart J. Análisis sobre la laxitud ligamentosa en función de los niveles de relaxina, la inestabilidad de tobillo que se deriva y su tratamiento en consulta podológica [Internet]. *Treball Final de Grau de Podologia*,. Universitat de Barcelona; 2014. Available from: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/58790>
20. Yampufé Cornetero JM. Relaxina en suero de mujeres embarazadas, a nivel del mar y en la altura [Internet]. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS; 2010. Available from: <http://search.bvsalud.org/portal/resource/en/lil-590602>
21. Simon C, Dominguez F, Loro F. Funcionalidad del endometrio. In: Panamericana, editor. *EL ENDOMETRIO HUMANO, desde la investigación a la clínica*. Buenos aires; 2009. p. 19–37. Cap 3: 31-32.
22. Saugstad LF. Persistent pelvic pain and pelvic joint instability. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Oct 8;41(3):197–201.
23. Maclennan AH, Maclennan SC. Symptom-giving pelvic girdle relaxation of pregnancy, postnatal pelvic joint syndrome and developmental dysplasia of the hip. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1997 [cited 2022 Feb 16];76(8):760–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9348254/>
24. Yampufe Cornetero, J.M., Antezana Alzamora, S., & Sarmiento Peralta, G. G. Análisis de los niveles de relaxina en suero plasmático de madres de hijos con hipotonía muscular e

hiperlaxitud. Revista Universidad y Sociedad. [Internet] 2021; [cited 2022 Feb 16]; 13(S1), 260-271. Available

from: <https://www.researchgate.net/publication/351130563> Analisis de los niveles de Relaxina en suero plasmatico de madres de hijos con hipotonia muscular e hiperlaxitud