

VARIACIONES DEL COBRE DURANTE LA GESTACION

Dr. JOSE PACHECO ROMERO (*)

Se ha efectuado el dosaje de cobre sérico en 44 gestantes normales, en 5 embarazos que terminaron con aborto, en 7 gestantes tóxicas y en 7 mujeres no gestantes en edad reproductiva, utilizando el método espectrofotométrico y la oxalildihidrazida y la acetaldéhid como colorantes del cobre.

Los niveles de cobre en nuestra investigación fluctuaron en la gestación N entre 81 y 314 $\mu\text{g}\%$, habiendo aumentado los valores progresivamente durante la gestación hasta alcanzar los niveles más altos entre la 34ª y 36ª semana de gestación, para luego decrecer. Estos valores fueron más altos que los encontrados en el grupo de jóvenes no gestantes, cuyas cifras variaron entre 60 y 103 $\mu\text{g}\%$. En un pequeño grupo de gestaciones que culminaron en aborto, las cifras de cobre fueron más bajas que en el embarazo N, y en otro pequeño grupo de pre-eclámpticas se encontró valores algo más altos que los de la gestación normal.

Se comenta sobre la importancia que la determinación de cobre en sangre durante la gestación pueda tener para la evaluación y pronóstico de la unidad feto-placentaria.

Diversos elementos de la sangre sufren variaciones durante la gestación. Las variaciones de algunos de estos elementos son más o menos constantes y uniformes como para permitirnos usarlos como indicadores de la progresión normal del embarazo.

En 1928, Krebs (7) reportó por primera vez que los niveles de cobre en sangre aumentaban durante el embarazo. Tal aumento fue luego comprobado por otros autores en informes esporádicos (2, 3, 6, 10, 11), encontrándose además de que dichas variaciones parecían seguir una curva ascendente conforme a la progresión del embarazo.

Russ y Studnits (11) encontraron por otro lado que había una correlación entre los niveles de cobre sérico y la excreción urinaria de estriol.

Con respecto al embarazo normal, Dokumov (6) y Shenker (11) han encontrado un rápido aumento del cobre sérico en el tercer mes del embarazo, un moderado incremento después de esta época y un pico en el noveno mes de embarazo, seguido luego por una disminución de los niveles. Sin embargo, Sarata (11) encontró los valores de cobre sérico aumentados sólo durante los primeros meses de gestación, retornando luego los valores a aquellos correspondientes a mujeres no embarazadas. Por otro lado, Burrow (3) notó que en 114 gestantes el cobre sérico llegó a su pico más alto a las 25 se-

(*) Médico gineco-obstetra, Clínica Anglo Americana. Lima, Perú. Prof. Auxiliar, Dpto. Académico Obstetricia y Ginecología, U.N.M.S.M.

manas de gestación, con una pequeña caída antes del parto. Pero Effkeman y Rottger (6) afirmaron que el pico de cobre sérico no se alcanza antes del séptimo mes del embarazo.

Por lo expuesto, la mayoría de autores coinciden en que los niveles de cobre sérico aumentan durante la gestación, aunque lo que ocurre en la segunda mitad del embarazo y el momento de la aparición del pico de cobre sérico no parecen estar bien definidos. O'Leary (9) recientemente encontró que en dos pacientes con hipertensión arterial y muerte fetal posterior hubo una disminución progresiva del cobre que antecedió a la muerte fetal, sugiriendo que la cupremia podría servir para evaluar la función placentaria y el bienestar fetal. Shenker (11), al estudiar gestantes con complicaciones del embarazo y al comparar sus niveles de cobre con aquéllos encontrados en gestantes normales, halló que las pacientes pre-eclámplicas tienen valores de cobre sérico más altos que las gestantes normales en el mismo estadio de la gestación, hallando inclusive una correlación entre la severidad de la toxemia y los niveles de cobre. Los niveles fueron más altos aún en gestantes con diabetes y enfermedad reumática. Por otro lado, se obtuvo niveles más bajos en casos de ruptura prematura de membranas y en la postmadurez. En casos de aborto espontáneo el nivel fue muy inferior al de gestantes normales con igual número de semanas de embarazo. Más recientemente, Burrows (3) no encontró modificaciones de cobre en gestantes pre-eclámplicas ni en pacientes que abortaron. Todo lo cual nos indica que tampoco se ha llegado a determinar con precisión el valor que pueden tener los

niveles de cobre en predecirnos el pronóstico de una gestación complicada.

Con esta idea en mente decidimos efectuar un estudio de niveles de cobre sérico en gestantes de nuestro medio, primeramente para establecer valores normales y, más adelante, hacer comparaciones con lo que ocurre en embarazos complicados.

MATERIAL Y METODO

El estudio fue efectuado en 56 gestantes de la Clínica Anglo Americana y en 7 mujeres no gestantes en edad fértil. De las 56 gestantes, 44 cursaban un embarazo o un puerperio normal. En algunas de la gestante normales, se efectuó dos o más determinaciones durante el embarazo o en el puerperio. De las otras 12 gestantes, 5 terminaron en aborto y las 7 restantes presentaron pre-eclampsia. De las 44 gestantes normales, 11 eran caucásicas, 30 de raza mestiza y 3 de raza amarilla. Cerca de dos terceras partes tenían entre 21 y 30 años. Las razas y edades fueron muy similares en los grupos de abortadoras, toxémicas y de control (Ver Cuadro N° 1).

La tercera parte de las gestantes normales fueron primigrávidas, y la mayoría de las demás cursaban su segunda gestación. En contraste, en el pequeño grupo de las toxémicas, más de la mitad eran primigrávidas (Ver Cuadro N° 1). Cuatro del grupo de control eran nuligrávidas. Es conveniente recordar que Bastos (2) demostró que la raza, edad y paridad no parecen tener influencia sobre los niveles de cobre.

Se obtuvo 5 ml de sangre de la vena antecubital, sangre que fue recibida en

CUADRO N° 1
COBRE SERICO EN LA GESTACION
RAZA, EDAD Y GRAVIDEZ

| | Gestantes normales | Abortos | Toxémicas | Control |
|--------------------|--------------------|---------|-----------|---------|
| RAZA | | | | |
| Caucásica | 11 | 1 | 1 | 1 |
| Mestiza | 30 | 4 | 6 | 6 |
| Amarilla | 3 | | | |
| EDAD (años) | | | | |
| 16 - 20 | 3 | 1 | — | 2 |
| 21 - 25 | 13 | 2 | 3 | 1 |
| 26 - 30 | 15 | 2 | 3 | 2 |
| 31 - 35 | 8 | — | — | — |
| 36 - 40 | 4 | — | 1 | 1 |
| 41 | 1 | — | — | 1 |
| GRAVIDEZ | | | | |
| 1 | 16 | 2 | 4 | — |
| 2 | 16 | 2 | 1 | 1 |
| 3 | 9 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 2 | — | 1 | 1 |
| 5 ó más | 1 | — | — | — |
| 0 | — | — | — | 4 |

tubos previamente lavados con agua desmineralizada y centrifugada prontamente. Se guardó el suero en freezer hasta su determinación.

Para la determinación del cobre se utilizó el método espectrofotométrico de la cuprisona modificado de Nattleson. El fundamento de la prueba consiste en que el cobre es liberado de la proteína por acción de los ácidos clorhídrico y tricloroacético. El líquido sobrenadante es coloreado con cuprisona a un pH adecuado (7.5 a 9.0). La intensidad de coloración es proporcional a la concentración de cobre (8). Las determinaciones fueron efectuadas en el Laboratorio de Investigación Nutricional de la Clínica Anglo Americana, por el Dr. Julio

Nakashima y la Sra. Yone de Martínez.

RESULTADOS

Se realizó 112 determinaciones de cobre, de las cuales 92 fueron en gestantes normales entre la 6ª y 42ª semanas de embarazo y el 2º día y el 6º mes post-partum, 6 en abortos, 7 en toxémicas y 7 controles.

En el primer trimestre, los valores estuvieron entre 117 y 235 $\mu\text{g}\%$, habiendo habido un solo valor de 81 $\mu\text{g}\%$. La media aritmética fue de 153.5 $\mu\text{g}\%$. En el segundo trimestre, los valores variaron entre 148 y 260 $\mu\text{g}\%$, con una media de 207.1 $\mu\text{g}\%$. En el tercer trimestre, y hasta la 42ª semana, los niveles fueron entre 128 y 314 $\mu\text{g}\%$, con una

CUADRO N° 2
DOSAJE DE COBRE SERICO
EN 44 GESTANTES NORMALES

| N° Semanas Gestación | Cobre Sérico µg % |
|-------------------------|---|
| 6 | 117-120 |
| 8 | 81-117 |
| 9 | 173 |
| 10 | 171 |
| 11 | 145-193 |
| 12 | 147-230 |
| 13 | 194 |
| 15 | 235 |
| 16 | 184-196-213 |
| 18 | 150-172 |
| 19 | 184-259 |
| 20 | 209-260 |
| 21 | 148 |
| 22 | 196-207-227 |
| 23 | 210 |
| 24 | 197-202 |
| 26 | 209-219-247 |
| 27 | 225 |
| 28 | 217-224 |
| 29 | 273 |
| 30 | 292-297 |
| 31 | 205 |
| 32 | 236 |
| 33 | 194-263-269-300 |
| 34 | 270 |
| 35 | 258 |
| 36 | 167-186-215-292 |
| 37 | 177-224-226-274-314 |
| 38 | 196-200-227-233 |
| 39 | 210-224-233 |
| 40 | 177-178-195-198-206- 222-226-226-233-237-237 |
| 41 | 128-185-233-270 |
| 42 | 156 |
| 2 | 193-226-267-297 |
| 3 | 110-190-190-194-215 |
| 4 | 181 |
| 9 | 160 |
| 10 | 209 |
| 3 semanas | 160 |
| 6 semanas | 112-127 |
| 7 semanas | 122 |
| 6 meses | 81 |

media de 226.7 µg %. Sin embargo, al dividir el último trimestre en un grupo de gestantes hasta la 37ª semana y otro a partir de la 38ª semana (Ver Cuadro N° 2), los valores fluctuaron entre 167 y 314 µg %, con una media de 244.2 µg % para el primer grupo, y entre 128 y 270 µg % con una media de 210 µg % para el grupo entre las 38 y 42 semanas, indicándonos la caída de los niveles de cobre sérico en las últimas semanas del embarazo (Ver Gráfica N° 1).

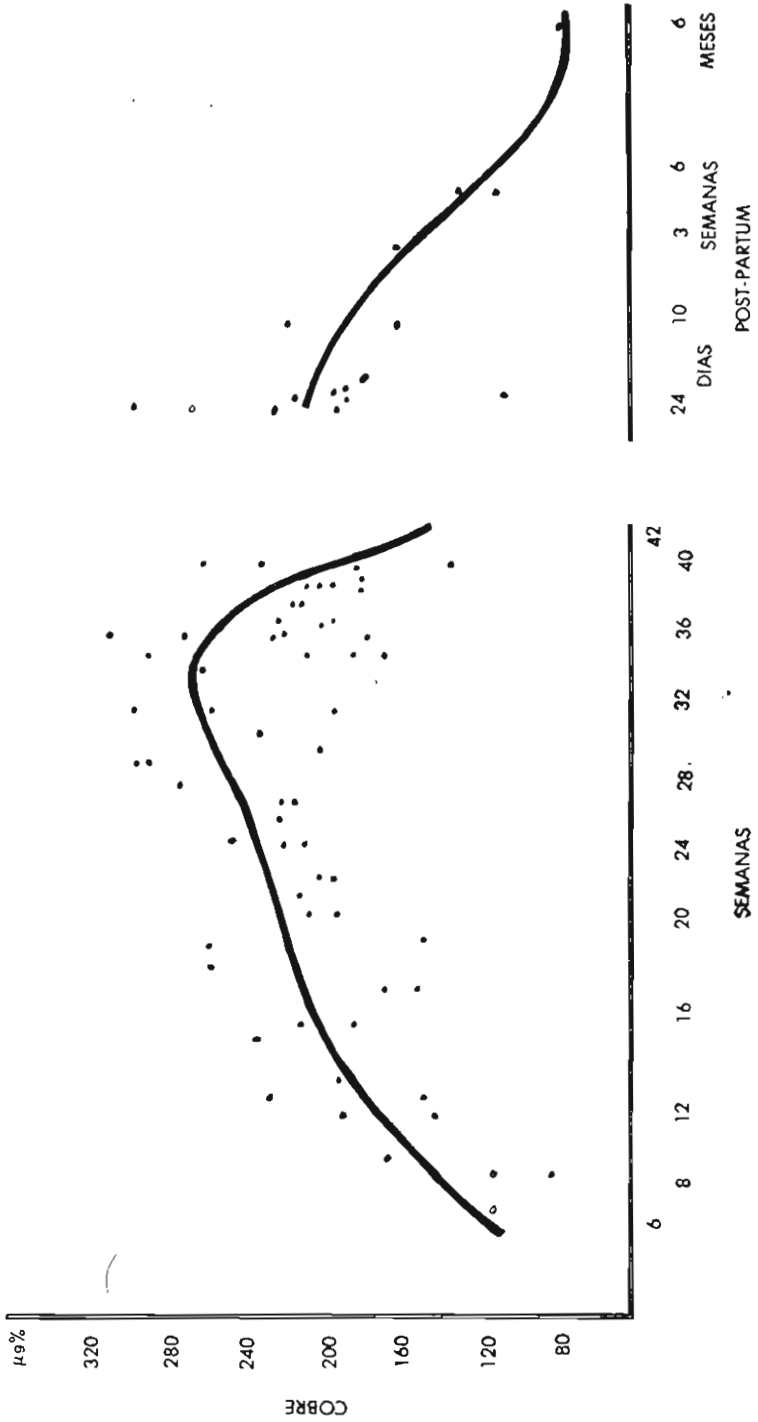
En las cinco gestantes cuyos embarazos terminaron en aborto entre la sexta y la 14ª semana de gestación los niveles de cobre estuvieron entre 96 y 182 µg %, habiendo sido una determinación reportada como 67 µg % (Ver Cuadro N° 3); la media fue de 112.8 µg %, por debajo de las cifras esperadas para el primer trimestre del embarazo (Ver Gráfica N° 2).

CUADRO N° 3
DOSAJE DE COBRE SERICO
EN 5 GESTANTES
QUE PRESENTARON ABORTO

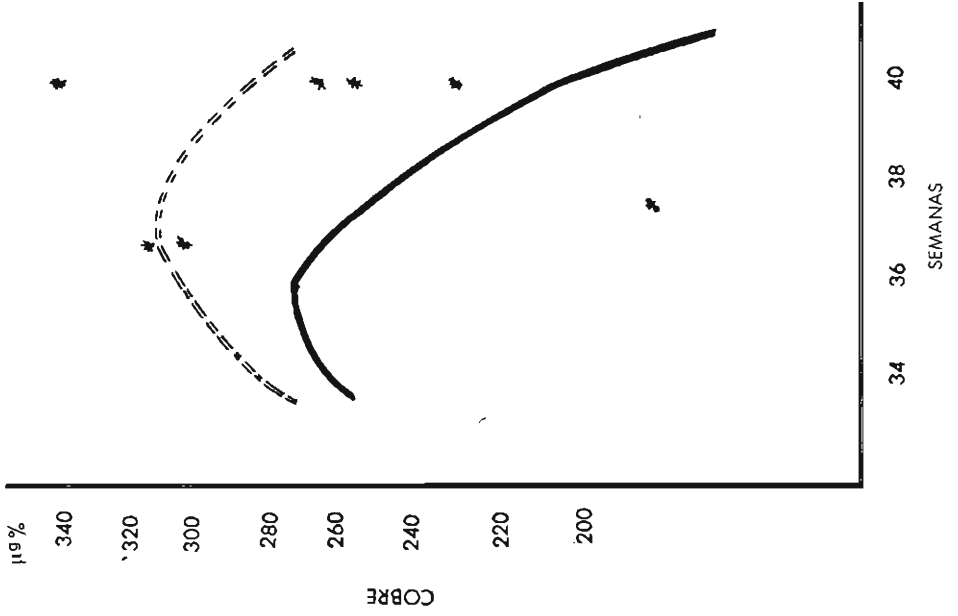
| N° Semanas Gestación | Cobre Sérico µg % |
|-------------------------|----------------------|
| 6 | 97 |
| 7 | 67 |
| 10 | 182 |
| 12 | 133 |
| 14 | 96-102 |

En las siete gestantes con pre-eclampsia (36 a 40 semanas de embarazo), los valores de cupremia variaron entre 190 y 333 µg % con una media de 271 µg %, por encima de los valores encontrados en el último trimestre de la gestación (Ver Cuadro N° 4 y Gráfica N° 3).

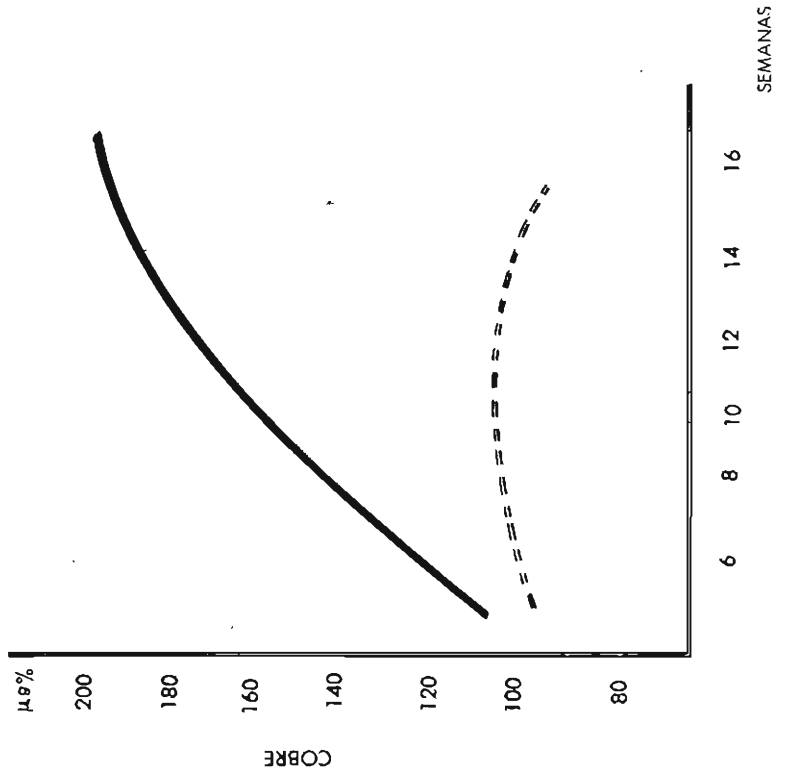
GRAFICA Nº 1
NIVELES DE COBRE SERICO EN 44 GESTANTES NORMALES



GRAFICA Nº 3
COBRE SERICO EN
7 TOXEMICAS



GRAFICA Nº 2
COBRE SERICO EN
5 CASOS DE ABORTO



CUADRO N° 4
DOSAJE DE COBRE SERICO
EN 7 GESTANTES TOXEMICAS

| N° Semanas Gestación | Cobre Sérico µg % |
|-------------------------|----------------------|
| 36 | 301-308 |
| 37 | 190 |
| 40 | 236-260-269-333 |

En el grupo de las siete mujeres en edad fértil, las cifras de cobre fluctuaron entre 60, y 103 µg %, con una media de 84.3 µg %, todas por debajo del menor valor, 177 µg %, encontrado en el primer trimestre del embarazo (con la excepción de una sola cifra reportada como 81, como se ha indicado más arriba).

En resumen, nuestros resultados muestran una curva ascendente de los niveles de cobre sérico durante la gestación, siendo los valores del primer trimestre mayores que aquéllos encontrados en la mujer no gestante. La curva sigue ascendiendo en el segundo y tercer trimestre, para iniciar un rápido descenso a partir de las 36 semanas de embarazo, más manifiesto después de las 40 semanas. En el puerperio, las cifras siguen disminuyendo hasta regresar a valores de mujer no gestante alrededor de las 6 semanas post-partum.

En pequeños grupos de gestantes con complicaciones del embarazo, hemos encontrado que en los casos que terminaron en aborto los valores de cupremia estuvieron muy por debajo de los valores normales de las semanas correspondientes. Por otro lado, en el pequeño grupo de pre-eclámpticas, los niveles de cobre sérico fueron reportados

por encima de los valores normales correspondientes a las 4 últimas semanas del embarazo.

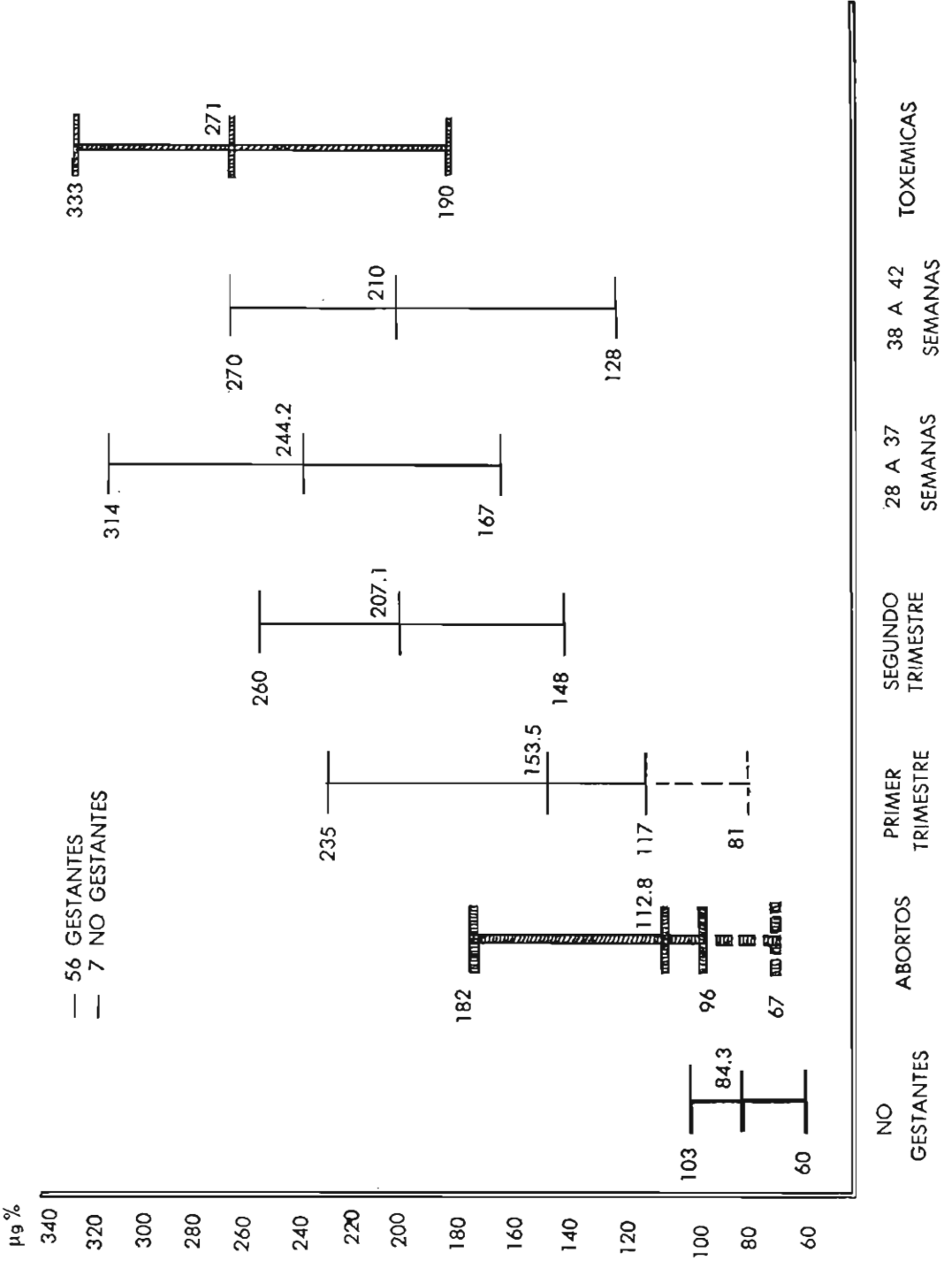
Los valores de cupremia en el grupo de las mujeres en edad fértil estuvieron uniformemente por debajo de aquéllos encontrados en el embarazo normal o complicado. (Ver Gráfica N° 4).

DISCUSION

Contamos en el presente con numerosos métodos para conocer el estado fetal. Sin embargo, ninguno puede ser hasta el momento considerado como exacto. Fue en la búsqueda de un método más seguro de conocer la condición fetal en que se notó de que había una correlación entre los niveles de cobre en sangre y la cantidad de estrógenos (5, 12). En la mujer no gestante se hizo experimentos administrando estrógenos en alta cantidad y obteniéndose un aumento del cobre sérico (12). Conociéndose de que los estrógenos, y en especial el estriol, aumentan significativamente durante el embarazo, se pensó de que el cobre pudiera también fluctuar e indicarnos indirectamente sobre la formación de estriol por la unidad feto-placentaria y, por ende, sobre la condición fetal.

Los resultados obtenidos por nuestro trabajo en gestantes cuyo embarazo evolucionó normalmente, confirman la tendencia de los niveles de cobre en sangre de aumentar progresivamente durante el embarazo. La diferencia cuantitativa de nuestros valores puede deberse a que la técnica empleada para la medición de cobre fue diferente de las utilizadas en otros trabajos. En

GRAFICA Nº 4
 NIVELES DE COBRE SERICO
 (56 GESTANTES, 7 NO GESTANTES)



la investigación hemos podido hallar, y coincidiendo con la opinión de Shenker (11), de que durante el embarazo los valores mínimos de cobre eran ligeramente mayores que en la mujer no gestante, lo cual podría ayudar en el diagnóstico del embarazo. Es así que en las siete mujeres jóvenes no gestantes se encontró un promedio de 84.3 microgramos % de cobre, mientras que el valor más bajo de las gestantes fue de 177 $\mu\text{g}\%$ (salvo un caso con 81 $\mu\text{g}\%$ indicada anteriormente). El valor más alto de las mujeres jóvenes no gestantes fue de 103 $\mu\text{g}\%$ en un solo caso.

Otro hallazgo interesante en relación a cobre y gestación es que parece que los niveles de cobre en sangre sufren alteraciones durante el embarazo (1). Así, los trabajos de Shenker (11) y de O'Leary (9) han encontrado que en los casos de amenaza de aborto, disfunción placentaria, post-madurez y ruptura prematura de membrana existe una disminución de la cupremia, indicando compromiso de la gestación. Por otro lado, en estudios de diabetes, toxemia y en la insuficiencia cardíaca congestiva, los hallazgos son de hipercupremia.

También nuestro trabajo revela valores de cupremia más bajos en el aborto y más altos en la toxemia, cuando son comparados con la gestación normal. Lo que ocurre en la pre-eclampsia podría parecer paradójico, pues sabemos que existen bajos niveles de estrógenos. Sin embargo, la explicación podría encontrarse en el trabajo de Rasulí (11) quien halló de que en las mujeres que morían por eclampsia había una disminución del contenido de cobre en el hígado de 800 $\mu\text{g}\%$ a 40 $\mu\text{g}\%$. Los hallazgos de Shenker y col. indican además de que

existe una correlación entre la severidad clínica de la toxemia y los niveles de cobre sérico.

Con respecto a la caída de los niveles de cobre en las últimas semanas del embarazo, esto podría ser explicado en la misma forma que en los embarazos prolongados, en donde también los niveles de cupremia han sido encontrados bajos, por el fenómeno de la disminución de la actividad placentaria en las pocas semanas que preceden al parto. Como conclusión de este trabajo preliminar, podemos decir de que los niveles de cobre sérico aumentan progresivamente durante la gestación, disminuyendo en las últimas semanas del embarazo. Las amplias variaciones de los niveles no nos serviría para una buena evaluación de la unidad feto-placentaria cuando se determina en forma aislada. Sin embargo, controles seriados de los niveles de cobre en una paciente con complicaciones de la gestación o durante el embarazo de alto riesgo parece ser útil en la evaluación y en el pronóstico del feto.

Nuestras investigaciones al presente se dirigen a demostrar cuán acertadamente las variaciones de niveles de cobre en una misma gestante pueda indicarnos compromiso de la función placentaria o alteraciones en el bienestar de la unidad feto-placentaria. Así mismo, estamos trabajando en gestantes desnutridas para saber si los niveles de cobre en estas mujeres de condición socio-económica inferior están alteradas en la misma forma como ocurre en los niños malnutridos (4).

NOTA: NUESTRO AGRADECIMIENTO A LA SEÑORITA MERCEDES PESARESSI C. POR SU COLABORACION EN LA ELABORACION DEL PRESENTE TRABAJO.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Abood, L. G. and Lipman, V. C.: Blood ceruloplasmin activity during human pregnancy with special reference to Tay-Sachs disease. *Amer J Obstet Gynec* 92: 529, 1965.
- 2.— Bastos De Jorge, F., Delascio, D. and Lepolard Antunes, M.: Copper and copper oxidase concentrations in the blood serum of normal pregnant women. *Obstet Gynec* 26: 225, 1965.
- 3.— Burrows, S. and Pekala, B.: Serum copper and ceruloplasmin in pregnancy. *Amer J Obstet Gynec* 109: 907, 1971.
- 4.— Cordano, A.: Deficiencia de cobre en la infancia. Séptimo Congreso Panamericano de Pediatría, Quito, 635, 1963.
- 5.— Dokumov, St.: Cuivre sérique et cycle mens-trual. *Rev franc, Gynec* 63: 37, 1968.
- 6.— Dokumov, S. I.: Serum copper and pregnancy. *Amer J Obstet Gynec* 101: 217, 1968.
- 7.— Krebs: Mencionado en Bastos et al.: Copper and copper oxidase concentrations in the blood serum of normal pregnant women. *Obstet Gynec* 26: 225, 1965.
- 8.— Natelson, S.: *Microtechnics of Clinical Chemistry*. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A., 2nd. Edition, 1961.
- 9.— O'Leary, J. A.: Serum copper levels as a measure of placental function. *Amer J Obstet Gynec*, 105: 636, 1969.
- 10.— O'Reilly, S. and Loncin, M.: Ceruloplasmin and 5-hydroxyindole metabolism in pregnancy. *Amer J Obstet Gynec* 97: 8, 1967.
- 11.— Schenker, J. G., Jungreis, E. and Polishuk, W. Z.: Serum copper levels in normal and pathologic pregnancies. *Amer J Obstet Gynec* 105: 933, 1969.
- 12.— Turpin, R., Schmitt-Jubeau, H. et Jerome, H.: Action du diétylstilbestrol sur la cuprémie. *Comptes rendus Société Biologie* 144: 352, 1950.