

## Cobre en el período neonatal. Relaciones materno-fetales

M. Casanova Bellido, A.M. Moreno Vázquez, B. Ferriz Mas, M. Casanova Román, S. Rico de Cos, J.M. Tapia Barrios

**Resumen.** El objetivo de este estudio ha sido conocer los valores de cobre en sangre materna y de cordón en el momento del parto, y las posibles relaciones existentes entre ellos. También la influencia que sobre éstos puedan tener la edad materna, paridad, clase social, sexo, edad gestacional y parámetros antropométricos. *Material y método.* Se han determinado los niveles de cobre en suero de 100 madres y sus correspondientes recién nacidos por espectrofotometría de absorción atómica. *Resultados.* La cupremia media en suero materno fue de  $232,4 \pm 31,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  y en cordón, de  $50,2 \pm 18,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ . No hallamos ninguna influencia de la edad materna, paridad, sexo y antropometría del neonato sobre estos valores. Se apreció una tendencia ascendente de la cupremia en los recién nacidos a medida que aumenta su edad gestacional y en las madres, conforme desciende su nivel socioeconómico. Hallamos una diferencia significativa entre las nacidos de madre con cupremias inferiores o iguales al P25 o P50 y de los de las que estaban por encima del P75 y una correlación lineal positiva significativa entre los niveles maternos y del recién nacido. *Conclusiones.* Estos resultados ponen de manifiesto la relación existente entre el estatus de cobre materno y neonatal, la influencia de la situación socioeconómica sobre la materna y la edad gestacional sobre la del recién nacido.

*An Esp Pediatr 1996;44:145-148.*

**Palabras clave:** Cobre; Recién nacido; Embarazo a término; Ceruloplasmina.

### COPPER IN THE NEONATAL PERIOD. RELATIONSHIPS BETWEEN MOTHERS AND THEIR FETUSES

**Abstract.** The objective of this study has been to know the copper levels in maternal and cord blood at delivery, the relationships between them, and the influence that maternal age, parity, social class, sex, gestational age and anthropometric parameters have over them. *Material and method.* Copper levels in serum from one hundred mothers and their newborns have been determined by atomic absorption spectrophotometry. *Results.* The mean copper level in maternal serum was  $232.4 \pm 31.3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ , and  $50.2 \pm 18.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  in cord blood. We do not find any influence of maternal age, parity, sex and neonatal anthropometry over these levels. We see an ascending tendency of serum copper in the newborns as they increase their gestational age, and in mothers as soon as they belong to a lower socioeconomic level. There is a significant difference between the cord copper levels of newborns from mothers

with serum copper levels less or equal to P25 or P50 and those from ones over P75, and a significant positive correlation between maternal and newborns ones. *Conclusions.* Our results show the relationship between the maternal and neonatal copper status, the influence of the socioeconomic situation on the maternal levels, and the age gestational age on the newborns ones.

**Key words:** Copper; Newborn; Full term pregnancy; Ceruloplasmin.

### Introducción

El cobre es considerado un elemento traza esencial y forma parte de múltiples sistemas enzimáticos fundamentales para el organismo humano<sup>(1,2)</sup>.

Durante la vida intrauterina el feto lo recibe a través de la placenta, y está presente en su organismo desde épocas muy precoces de la gestación. No obstante, las mayores cantidades le son transferidas durante el último trimestre<sup>(3)</sup>, en parte debido a las necesidades impuestas por la alta velocidad de crecimiento existente durante este período y para contribuir a la formación de depósitos que le permitan asegurar su estatus postnatal.

El recién nacido a término posee unos 15 mg de cobre, cantidad tres veces superior a la del adulto, debido a las altas concentraciones existentes en el hígado fetal, donde se encuentra más de la mitad del contenido corporal, mientras que posteriormente desciende al 10%<sup>(4,5)</sup>.

Se localiza predominantemente en la fracción mitocondrial y/o lisosomal del hepatocito ligado a una proteína de bajo peso molecular exclusiva del período fetal y neonatal, que ha sido denominada «mitocondrocupreína hepática neonatal», e identificada como una metalotioneína<sup>(5)</sup>.

Sus niveles séricos son mucho más bajos al nacimiento que en cualquier otro período de la vida. La gran diferencia entre niveles maternos y neonatales se debe a que la concentración de ceruloplasmina en el suero fetal es muy inferior<sup>(6-9)</sup>.

El mecanismo de transporte placentario de cobre en el ser humano es desconocido en la actualidad. No obstante, la mayoría de los autores han considerado que esta transferencia se realiza, presumiblemente, por difusión pasiva a favor del gradiente de concentración existente entre el lado materno y el fetal<sup>(10,11)</sup>.

Sin embargo, recientemente Lee y cols.<sup>(12)</sup> han localizado re-

Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz.

Correspondencia: M. Casanova Bellido.

C/ Real 107, 1º B y C. 11100 San Fernando (Cádiz).

Recibido: Marzo 1995

Aceptado: Julio 1995

Tabla I Relación lineal entre cupremia materna y de cordón y datos somatométricos al nacimiento

Datos somatométricos	Cupremia materna	Cupremia cordón
Peso	r = -0,1461 n.s.	r = -0,1787 n.s.
Longitud	r = -0,1830 n.s.	r = -0,1723 n.s.
Per. craneal	r = -0,0105 n.s.	r = -0,2623 (p < 0,05)

ceptores específicos para la ceruloplasmina en la placenta de la rata y en el hígado de su feto, por lo que consideran que el cobre destinado a éste es liberado principalmente por esta proteína transportadora.

En el ser humano Goyer y cols.<sup>(13)</sup> han identificado metalotioneínas a nivel placentario y han sugerido que pueden regular el transporte de este metal, y se ha observado también recientemente su acumulación en este órgano<sup>(14)</sup>, por lo que se supone que actúa como un depósito que libera lentamente hacia el feto el cobre retenido con el fin de proporcionarle un abastecimiento constante.

En la actualidad se ignora si existe una relación clara entre la nutrición materna en este oligoelemento y su estatus nutricional fetal. El objetivo de este estudio ha sido conocer los valores normales de cupremia materna y fetal en el momento del parto, las relaciones entre ambos, y valorar la influencia que algunos factores maternos como la edad, paridad y situación socioeconómica familiar pueden tener sobre las concentraciones al nacimiento. También se investiga la relación con la edad gestacional y parámetros antropométricos del recién nacido.

## Material y métodos

Se han estudiado 100 madres y sus correspondientes recién nacidos. Las condiciones generales requeridas para ser incluidas en el estudio fueron el estar exentas de enfermedades sistémicas o patología propia del embarazo que pueda afectar a su estado general y/o al desarrollo fetal, no presentar signos de deficiencia nutricional, ni ser vegetariana estricta o consumidora habitual de alcohol o drogas antes o durante el embarazo. Se descartaron aquellos recién nacidos que tenían menos de 37 o más de 42 semanas de gestación, una puntuación de Apgar inferior a 7 al minuto o a los 5 minutos de vida, o un peso inferior a 2.500 g o igual o superior a 4.500 g. Asimismo, fueron excluidos del estudio los procedentes de partos múltiples, mortinatos, o con evidencia de enfermedad o defecto congénito visible al tercer día de vida.

Se confeccionó un protocolo en el que se recogieron como datos maternos la edad, paridad y situación socioeconómica y cultural familiar, valorada mediante el test de Graffar; y del recién nacido, el sexo, edad gestacional y somatometría -peso, longitud, perímetros craneal y torácico-.

La determinación de cobre en suero materno y de cordón umbilical extraídos en el momento del parto fue realizada con

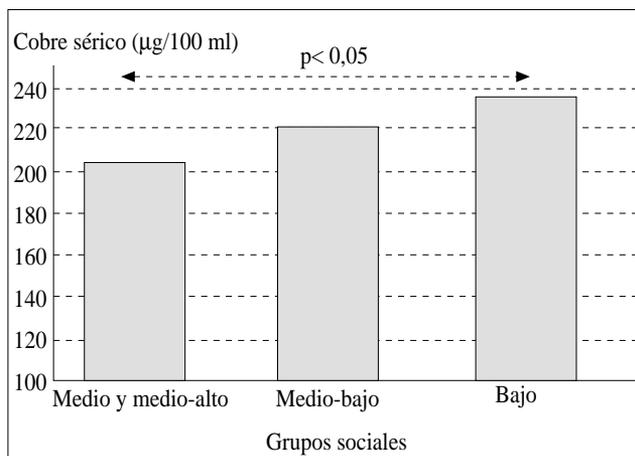


Figura 1. Cupremia materna según estatus socioeconómico familiar.

un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer, modelo 3030, según el método de dilución única de Salmela y Vuori<sup>(15)</sup>.

Para el análisis comparativo de los resultados se utilizó el test de la «t» de Student y el análisis de la varianza. El estudio de la relación entre variables fue realizado mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal «r» de Pearson y el análisis de regresión lineal simple.

## Resultados

La edad media de las madres fue de  $26,6 \pm 5,9$  años con un rango comprendido entre 16 y 42. El 14% tenía sólo 20 años o menos, el 62% entre los 21 y 30, el 20% entre 31 y 39, y sólo el 4% era de edad igual o superior a 40 años.

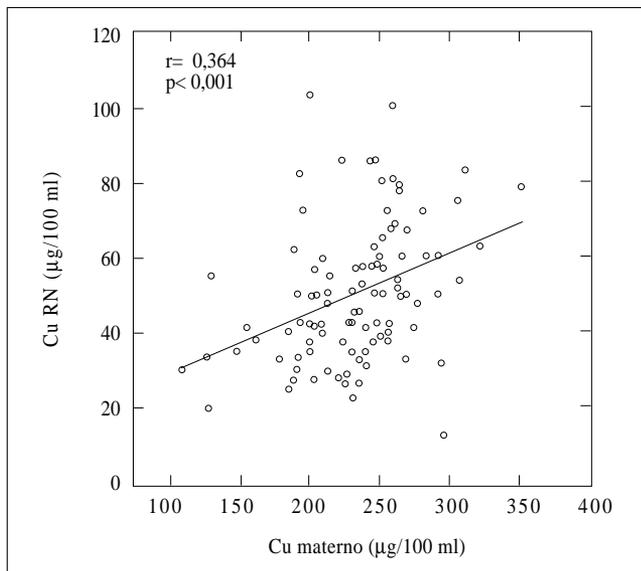
La paridad media fue de  $2,5 \pm 1,7$  hijos con mínimo de uno y el máximo de once. El 23% eran primíparas, el 40% secundíparas, el 20% tercíparas y el 17% tenía cuatro o más hijos.

La puntuación media obtenida mediante el test de Graffar fue  $19,8 \pm 2,7$  que corresponde a la clase IV (media baja). No se halló ningún caso de clase I (alta); el 2% era de clase II (media alta); el 18% de la clase III (media); el 54% de la IV (media baja) y el 26% de la V (baja).

En cuanto a la distribución por sexos el 55% fueron niños y el 45% niñas, todos eran nacidos a término y su edad gestacional media fue de  $39,7 \pm 1,3$  semanas.

El peso medio fue de  $3.371 \pm 446$  g, máximo de 4.450 g y un mínimo de 2.500 g; la longitud media vértex-talón fue  $50,6 \pm 2$  cm con un máximo de 52 cm y el mínimo de 46 cm; el perímetro craneal estaba comprendido entre 32 y 37 cm con una media de  $34,6 \pm 1,2$ ; y el torácico entre 30 y 37 cm con una media de  $33,7 \pm 1,6$  cm.

Los valores medios de cobre fueron de  $232,4 \pm 31,3$  µg/100 ml en suero materno y de  $50,2 \pm 18,4$  µg/100 ml en el del recién nacido, cantidad significativamente inferior ( $p < 0,0001$ ) que representa el 22% de la primera con una ratio Cu sérico materno y del recién nacido de 4,6.



**Figura 2.** Recta de regresión Cu materno/y Cu recién nacido.

No se han encontrado diferencias significativas entre las cupremias de madres de los distintos grupos de edad ni entre las de sus correspondientes recién nacidos, ni tampoco entre las de éstos según su sexo y la paridad materna.

Al comparar las cupremias maternas según el grupo social al que pertenecen, el valor medio hallado en los grupos II y III ( $212,2 \pm 38,3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) es significativamente inferior ( $p < 0,05$ ) al hallado en el grupo V ( $242,6 \pm 40,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) (Fig. 1).

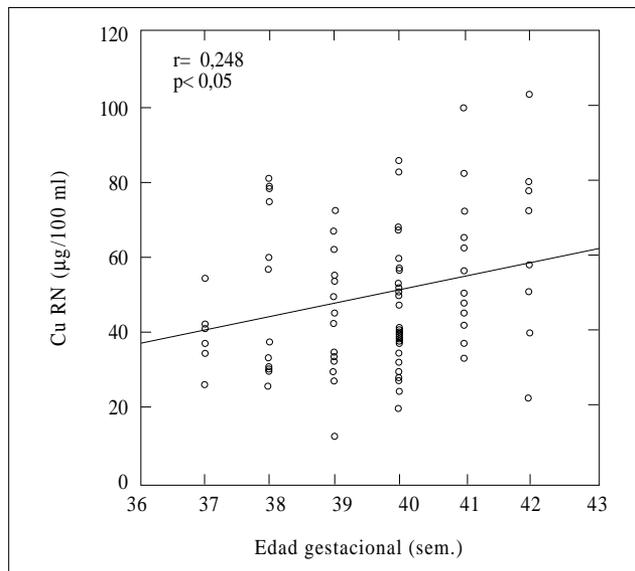
Hemos hallado una correlación lineal positiva entre la cupremia materna y la fetal ( $p < 0,01$ ) (Fig. 2). En cuanto a las correlaciones entre los parámetros antropométricos fetales, con el cobre sérico materno y el de cordón, sólo se ha encontrado una correlación positiva entre éste y el perímetro craneal ( $p < 0,05$ ) (tabla I).

También se ha encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre la cupremia del recién nacido y su edad gestacional (Fig. 3).

## Discusión

Todos los autores describen una elevación progresiva en la cupremia durante la gestación, de modo que al término de la misma hallan valores entre el doble y el triple de los obtenidos en la mujer no embarazada<sup>(6,9,16-18)</sup>, lo cual coincide con nuestros resultados.

El origen de esta hipercupremia es todavía objeto de controversia. Parece deberse, por un lado, a un aumento de la absorción a partir del cobre exógeno proporcionado por la dieta y a una disminución en su eliminación por descenso de la excreción biliar y ausencia de pérdidas menstruales<sup>(19)</sup> y, también, por la movilización del contenido tisular como respuesta a las modificaciones en el equilibrio hormonal. En este sentido, se considera que los altos niveles de estrógenos circulantes existentes durante la gestación estimulan la síntesis y liberación de la ce-



**Figura 3.** Recta de regresión Cu neonatal y edad gestacional.

ruloplasmina, lo que produce un incremento de su transporte sérico<sup>(20,21)</sup>.

Esta hipercupremia es fundamental para cubrir las altas demandas del feto en desarrollo, ya que, aunque los niveles en suero del recién nacido son los más bajos detectados en la vida extrauterina, sus concentraciones en la mayoría de los tejidos son muy superiores a las encontradas en el adulto<sup>(3)</sup>.

La cupremia del recién nacido ha sido referida entre la tercera<sup>(11,22)</sup> y la octava parte de la materna, aunque para otros está entre un cuarto y un quinto<sup>(7,9,23,24)</sup>, lo cual coincide con nuestros resultados, con una ratio cobre sérico materno/recién nacido de 4,6.

Esto se explica porque fisiológicamente en el neonato, debido a su inmadurez hepática, existe una capacidad reducida para la síntesis y liberación de la ceruloplasmina<sup>(9)</sup>. Tras el nacimiento hay un rápido y progresivo aumento en los niveles circulantes de esta proteína, con la consiguiente elevación del cobre<sup>(7,8,11,12)</sup>.

En este sentido, diversos autores han observado una menor cupremia al nacimiento en los recién nacidos pretérminos y, en algunos casos, correlaciones positivas entre los niveles de cobre en suero y la edad gestacional<sup>(25-27)</sup>.

Nuestra observación, incluso en recién nacidos a término, de cupremias más altas conforme el neonato tiene una mayor edad gestacional puede atribuirse, por tanto, a una mayor madurez hepática para sintetizar ceruloplasmina con la consiguiente movilización de los depósitos del metal. Resultados que apoyan la hipótesis precedente son los referidos por García Báez y cols.<sup>(7)</sup>, que encuentran que los niveles de esta proteína en los recién nacidos de 41-42 semanas son significativamente superiores a los de los nacidos entre la 38 y 40, lo que implica una elevación importante en el cobre circulante, incluso durante este último período de la gestación.

Con respecto a la influencia de la edad y paridad sobre el estatus de cobre materno y neonatal, los resultados obtenidos son sumamente variables y contradictorios. No obstante la mayoría, al igual que nosotros, observan que tanto la cupremia materna como la del recién nacido no se ven influenciados por la edad de aqueélla<sup>(9)</sup> ni tampoco por el número de embarazos previos<sup>(22,24,28,29)</sup>.

En relación con el estatus socioeconómico no hemos hallado ningún trabajo que valore a diversos grupos sociales procedentes de una misma población. Coincidimos con los resultados obtenidos en estudios realizados para comparar controles normales con poblaciones de nutrición deficitaria provenientes de medios subdesarrollados en hallar una tendencia a cupremias más altas en mujeres procedentes de las clases más desfavorecidas<sup>(15)</sup>, lo que puede ser debido a una elevación compensatoria, dadas las complejas interacciones metabólicas con otros metales.

La intensa correlación positiva hallada por nosotros y por otros autores<sup>(22,23,29,30)</sup> entre la cupremia materna y de cordón umbilical, así como la tendencia creciente en los niveles del neonato conforme se elevaron aquéllos, pone de manifiesto la gran dependencia del feto con respecto a su madre en relación con el aporte de este metal, por lo que un estatus marginal o deficiente de ésta puede llegar a afectar su dotación, lo cual ya ha sido sugerido en algunos estudios<sup>(31)</sup>.

## Bibliografía

- Mertz W. The essential trace elements. *Science* 1981;**213**:1332-1337.
- Walravens PA. Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants. *Clin Chem* 1980;**26**:185-189.
- Hambidge KM. Trace minerals and fetal development. *Curr Concepts Nutr* 1985;**14**:73-82.
- Shaw JCL. Trace elements in the fetus and young infant. II. Copper, manganese, selenium and chromium. *Am J Dis Child* 1980;**134**:74-81.
- Ryden L, Deutsch HF. Preparation and properties of the major copper binding component in human fetal liver: its identification as metallothionein. *J Biol Chem* 1978;**253**:519-524.
- Fattah MMA, Ibrahim FK, Ramadan MA, Sammour MB. Ceruloplasmin and copper levels in maternal and cord blood and in the placenta in normal pregnancy and preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976;**55**:383-385.
- García Báez M, González C, Moya M, Doménech E. Estudio del cobre y ceruloplasmina en el parto y recién nacido a término. *An Esp Pediatr* 1981;**15**:544-548.
- Tyrala EE, Manser JI, Brodsky NL, Tran N, Kotwall M, Friebling L. Distribution of copper in the serum of the parenterally fed premature infant. *J Pediatr* 1985;**106**:295-298.
- Schenker JG, Jungreis E, Polishuk Z. Maternal and fetal serum copper levels at delivery. *Biol Neonate* 1972;**20**:189-195.
- Cordano A. El papel del cobre en la fisiopatología del lactante y el niño. *An Nestlé* 1976;**44**:7-25.
- Nassi L, Poggini G, Vecchi C, Frangini V, Pratesi C, Rattazzi M. Rame plasmático e eritrocitario nel sangue materno, feticolare e del neonato della prima settimana di vita, correlato alla quantità de emoglobine. Dossagi del rame placentare ni toto. *Pediatria* 1970;**78**:818-841.
- Lee SH, Lancey R, Montaser A, Madani N, Linder MC. Ceruloplasmin and copper transport during the latter part of gestation in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;**203**:428-439.
- Goyer RA, Haust MD, Cherian MG. Cellular localization of metallothionein in human term placenta. *Placenta* 1992;**13**:349-355.
- McArdle HJ, Van den Berg GJ. The accumulation of copper by microvillar vesicles isolated from human placenta. *J Nutr* 1992;**122**:1260-1265.
- Salmela S, Vuori E. Improved direct determination of copper and zinc in a single serum dilution by atomic absorption spectrophotometry. *Atom Spectros* 1984;**5**:146-149.
- Cabeza Sánchez A, García A, Sánchez M, Ibáñez CM, Benedicto MI, González C, Gil E. Evolución de los metales séricos durante el embarazo. *Diag Biol* 1978;**27**:629-635.
- Singh VK. Serum copper level in pregnancy, labour and puerperium. *J Indian Med Assoc* 1986;**84**:206-208.
- Yasodhara P, Ramaraju LA, Raman L. Trace minerals in pregnancy. I. Copper and zinc. *Indian Nutr Res* 1991;**11**:15-21.
- Taper LJ, Oliva J, Bunce GE, Ritchey SJ. Zinc and copper retention during pregnancy: the adequacy of prenatal diets with and without dietary supplementation. *Am J Clin Nutr* 1985;**41**:1184-1192.
- Halsted JA, Hackley BM, Smith JC. Plasma zinc and copper in pregnancy and after oral contraceptives. *Lancet* 1968;**2**:278-279.
- Artal R, Burgeson R, Fernández FJ, Hobel CJ. Fetal and maternal copper levels in patients at term with and without premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1979;**53**:608-610.
- Bogden JD, Thind IS, Louria DB, Caterini H. Maternal and cord blood metal concentrations and low birth weight - a case control study. *Am J Clin Nutr* 1978;**31**:1181-1187.
- Okonofua FE, Isinkaye A, Onwudiegwu U. Plasma zinc and copper in pregnant Nigerian women at term and their newborn babies. *Int J Gynecol Obstet* 1990;**32**:243-245.
- Wasowicz W, Wolkani P, Bednarski M. Plasma trace element (selenium, zinc, copper) concentrations in maternal and umbilical cord blood in Poland. Relation with birthweight, gestational age, and parity. *Biol Trace Elem Res* 1993;**38**:205-215.
- Bro S, Berendsen H, Norgaard J. Serum zinc and copper concentrations in maternal and cord blood. Relation to course and outcome of pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;**48**:805-811.
- Krause S. Concentración de cobre en el suero de recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 1983;**54**:95-101.
- Speich M, Bousquet B, Auget JL, Gelot S, Laborde O. Association between magnesium, calcium, phosphorus, copper, and zinc in umbilical cord plasma and erythrocytes, and the gestational age and growth variables of full-term newborns. *Clin Chem* 1992;**38**:141-143.
- Anttila P, Salmela S, Lehto J, Simel O. Serum zinc, copper and selenium concentrations in healthy mothers during pregnancy, puerperium and lactation: a longitudinal study. En: Berger H, editor. Vitamin and minerals in pregnancy and lactation. New York: Raven Press, 1988; 265-272.
- Atinmo T, Mbofung C, Osinusi BO. Relationship of zinc and copper concentrations in maternal and cord blood and birthweight. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;**18**:452-454.
- Vir SC, Love AHG, Thompson W. Serum and hair concentrations of copper during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1981;**34**:2382-2388.
- Mbofung CM, Atinmo T. Relationship between dietary and plasma copper levels of pregnant nigerian women. *Ann Nutr Metab* 1985;**29**:48-55.