

NIVELES SÉRICOS DE CINC Y DE COBRE, Y RELACIÓN Cu/Zn, EN EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA.

María J. Ramírez-Parra¹, Fanny Navarro², Jesús Materán², María Ramírez de Fernández² y Oscar M. Alarcón-Corredor².

¹Postgrado de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. ²Laboratorio de Bioquímica y Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Resumen

Fondo: La eclampsia y la pre-eclampsia son causas importantes de morbilidad y mortalidad durante el embarazo. De las 500.000 muertes maternas estimadas anualmente en todo el mundo, del 10% al 15% están asociadas con los trastornos hipertensivos del embarazo. Sorprendentemente, se dispone de poca información sobre el posible papel de los elementos traza: cobre (Cu) y cinc (Zn) en estas enfermedades. Objetivo: Determinar el Cu y el Zn, y la relación Cu/Zn en el suero de 56 mujeres embarazadas sanas y en 50 mujeres embarazadas con preeclampsia. Diseño: Estudio descriptivo, prospectivo y experimental. Ambiente: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y Ambulatorios tipo III. Venezuela y El Llano. Mérida. Estado Mérida. Venezuela. Resultados: La concentración sérica promedio de Cu está significativamente ($p < 0.05$) disminuida en las mujeres con pre-eclampsia mientras que el Zn aumenta y la relación Cu/Zn disminuye significativamente ($p < 0.05$). Conclusiones: Es probable que en la preeclampsia, los valores séricos elevados de Cu puedan preceder al deterioro de la condición toxémica, mientras que los valores bajos pueden indicar daño de la placenta y muerte fetal inminente. Los valores bajos de Cu también pueden estar asociados con la hipertensión en la preeclampsia. El cobre y el cinc sérico y la relación Cu/Zn pueden servir como indicadores de la función normal de la placenta.

Palabras clave: Preeclampsia, cinc, cobre, embarazo, relación Cu/Zn, función de la placenta.

Abstract

Serum levels of zinc and copper, and Cu/Zn ratio, in pregnant women with preeclampsia.

Background: Eclampsia and preeclampsia are important cause of morbidity and mortality during pregnancy. Of the estimated 500.000 maternal deaths every year worldwide, 10% to 15% are associated with hypertensive disorders of pregnancy. Surprisingly little information is available on the possible role of trace elements: copper (Cu) and zinc (Zn) in these diseases. Objective: The aim of this study was to determinate serum Cu and Zn, and the Cu/Zn ratio in 56 healthy pregnant women and in 50 pregnant with preeclampsia. Design: Descriptive, prospective and experimental study. Setting: Autonomous Institute University Hospital of The Andes and El Llano El Llano and Venezuela Ambulatories type III. Mérida. Mérida State. Venezuela. Results: Mean serum Cu was significantly ($p < 0.05$) lower in

women with preeclampsia whereas serum Zn tend to increase and Cu/Zn ratio decreases significantly ($p < 0.05$). Conclusions: It is probable that in preeclampsia, high serum copper values may precede deterioration of the toxemic condition, while low values may indicate damage of placental tissue and impending fetal death. Low values of serum copper are associated also with hypertension in preeclampsia. Serum copper, serum zinc and Cu/Zn ratio may serve as an indicator of normal placental function.

Key words: Preeclampsia, zinc, copper, pregnancy, Cu/Zn ratio, placental function

INTRODUCCIÓN

La eclampsia y la preeclampsia son causas importantes de morbilidad y de mortalidad durante el embarazo, el parto y el puerperio. De las 500.000 muertes maternas estimadas anualmente en todo el mundo, del 10 al 15% están asociadas con los trastornos hipertensivos del embarazo. La preeclampsia se caracteriza por hipertensión arterial y proteinuria que habitualmente se acompaña de edema, y ocasionalmente con trombocitopenia y alteraciones de la función hepática. Su etiología no se conoce exactamente (Dekker y Sibai 1998) y la investigación continúa para un mejor despistaje diagnóstico y métodos de tratamiento (Fadigan et al. 1994) ya que ella representa un problema de salud pública. Tiene una incidencia entre el 3 y el 7% del total de nacimientos y entre las primigestas oscila entre el 10 y el 20% (National High Blood Pressure 1990).

Estudios previos han demostrado claramente una correlación entre la preeclampsia y las alteraciones en los niveles séricos y tisulares de los elementos traza: cinc (Zn) y cobre (Cu) (Mahomed et al. 2000; Osman et al, 2000; Zhang et al. 1991; Borella et al. 1990; Lao et al. 1990; Lazebnik et al., 1989; Brophy et al, 1985; O'Leary, 1969). Sin embargo, estos estudios han sido motivo de controversias. El motivo del presente estudio de tipo correlacional, orientado y de corte transversal es valorar los niveles séricos de Zn y de Cu en mujeres con preeclampsia y comparar con lo que sucede en embarazadas sanas normotensas. Todas las embarazadas acudieron a la consulta de los Ambulatorios Urbanos tipo III (El Llano y Venezuela) de la ciudad de Mérida y a la Emergencia Obstétrica, IAHULA. Simultáneamente, se calculó la relación Cu/Zn, que no ha sido valorada en trabajos previos. Esta relación puede ser de interés para valorar la evolución del embarazo en estas pacientes. Los elementos traza mencionados se determinaron porque se ha señalado que el desbalance entre sus estados corporales está involucrado en la patogenia de la hipertensión arterial humana (Bergomi et al. 1997; Vivoli et al. 1995). Además, ciertos estudios de población demuestran una correlación positiva entre la presión sanguínea sistólica y la secreción urinaria de Cu y de Zn (Staessen et al. 1991). Aunque, Sparrow et

al. (1984) y Taittonen et al. (1997) han informado que el Cu, el Zn y la relación Cu/Zn no presentan ninguna correlación significativa con los valores de presión arterial.

METODOLOGÍA

Selección de las embarazadas

El estudio comprendió 106 mujeres embarazadas, entre las 25 y 42 semanas de gestación y con edades entre 14 y 42 años (promedio: 30 ± 3 a) que acudieron a la Emergencia Obstétrica del Hospital Universitario de Los Andes y a los Ambulatorios El Llano y Venezuela del Estado Mérida entre Mayo y Septiembre del 2001, que ingresaron voluntariamente en el estudio, autorizando por escrito su participación. Se excluyeron aquellas embarazadas con menos de 25 semanas de gestación y las que se negaron a tomar parte del estudio.

Las embarazadas se dividieron en dos grupos: A) Grupo de estudio (Grupo de Casos): 50 embarazadas preeclámpticas, con edades entre 16 y 40 años, entre 25 y 42 semanas de gestación. El diagnóstico de preeclampsia, en la presente investigación, se basó en la presencia de hipertensión arterial, proteinuria y edema. B) Grupo Testigo. 56 embarazadas sanas normotensas, con edades entre 14 y 42 años, con 25 a 42 semanas de gestación.

Una vez obtenida la autorización por escrito, a todas las embarazadas se les extrajo una muestra de sangre (8 ml) por punción de las venas del antebrazo, con jeringa de plástico y agujas de acero inoxidable No. 21, entre 7 y 9 a.m., con el objeto de evitar las variaciones circadianas de los elementos traza en estudio. La sangre, que se recolecto en tubos siliconados sin anticoagulante y libres de los metales en estudio, se dejó coagular espontáneamente, a 37°C , centrifugándose posteriormente a 3.000 rpm, durante 15 minutos para asegurar la fácil obtención de una adecuada cantidad de suero, que se conservó congelado hasta el momento del procesamiento.

La determinación del cinc y del cobre se realizó mediante el método de espectrofotometría de absorción atómica, empleando un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer, modelo 3.100 con llama de acetileno. Para cuantificar el Zn se utilizó una lámpara de cátodo hueco para cinc, en una

longitud de onda de 213,9 nm y con un rango de sensibilidad de 0,01 ppm de Zn. Para cuantificar el cobre se utilizó una lámpara de cátodo hueco, en una longitud de onda de 324,8 nm y con un rango de sensibilidad de 0,01 ppm de Cu. Las soluciones patrones se prepararon a partir de cinc y de cobre metálico, a razón de 1000 ppm de cinc (Zn) y de cobre (Cu) metálico, diluidos en agua ultrapura más 1 ml de HNO₃, respectivamente. Las muestras de suero (1 ml) se diluyeron en 5 ml de propanol. De acuerdo con el método, los valores normales son de 0.9-1.1 y 1.1 a 1.4 µg/ml para el cinc y el cobre, respectivamente. Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica y Nutrición de La Facultad de Medicina, Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Los Andes.

Los resultados se expresan en medias±DE. Se determinó la significación estadística de las diferencias entre las medias mediante la “t” de Student. La relación entre las diferentes variables se estableció mediante el análisis de regresión lineal simple ($y = a + b \cdot x$) empleando el paquete estadístico Statgraphics 5.0 Plus. Se consideró estadísticamente significativa toda $p < 0.05$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los valores de cinc y de cobre en las embarazadas normales. El análisis de la tabla demuestra que el cinc disminuye a medida que aumenta la gestación, mientras que el cobre aumenta al aumentar la semana de gestación. El valor de cinc sérico por debajo de 0.70 µg/ml se escogió para indicar una nutrición inadecuada de cinc. Este valor se considera el límite mas bajo para los adultos y los niños normales. De acuerdo con este valor cerca del 50% de las mujeres embarazadas entre las 37 y 42 semanas de gestación presentan niveles séricos de Zn por debajo de esta concentración, lo cual sugiere una carencia condicionada del metal.

Tabla 1. Niveles séricos de cinc y cobre en embarazadas normales según semanas de gestación. I.A.H.U.L.A Mérida 2001.

Semanas de N gestación	Cinc	Cobre
25 – 30	21	0.80 ± 0.14 1.11 ± 0.22
31 – 36	25	0.72 ± 0.13 1.20 ± 0.21
37 – 42	10	0.68 ± 0.12 1.31 ± 0.26
TOTAL	56	

Los resultados se expresan en µg/ml (promedios±DE)
N= Número de embarazadas

La tabla 2 muestra los valores séricos de cinc y de cobre en las embarazadas preeclámpticas. A diferencia de las embarazadas normales, en las preeclámpticas el valor sérico de cinc (cincemia) aumenta mientras que la concentración sérica de cobre (cupremia) disminuye a medida que avanza el embarazo. El valor cutoff <0.90 µg Cu/mL se escogió para indicar la existencia de hipocupremia (un estado de nutrición deficiente de cobre. En este estudio, se espera que cerca del 43% de las preeclámpticas valoradas está en riesgo de presentar un estado de nutrición inadecuado de cobre.

Tabla 2. Niveles séricos de cinc y cobre en embarazadas preeclámpticas según semanas de

Semanas de N gestación	Cinc	Cobre
25 – 30	5	0.68 ± 0.16 0.9 ± 0.24
31 – 36	18	0.70 ± 0.15 0.86 ± 0.25
37 – 42	27	0.72 ± 0.12 0.78 ± 0.12
TOTAL	50	

gestación. I.A.H.U.L.A. Mérida 2001.

Los resultados se expresan en µg/ml (promedios±DE). N= número de embarazadas.

Tabla 3. Niveles séricos de cinc en embarazadas normales y en embarazadas preeclámpticas según semanas de gestación. I.A.H.U.L.A. Mérida 2001.

N	Normales	N	Preeclámpticas	“p”
21	0.80 ± 0.14	5	0.68 ± 0.16	ns
25	0.72 ± 0.13	18	0.70 ± 0.15	ns
10	0.68 ± 0.12	27	0.72 ± 0.12	ns
56		50		

Los resultados se expresan en µg/ml (promedios±DE). ns= no significativo, al comparar embarazadas sanas con preeclámpticas.

N= número de embarazadas

La tabla 3 muestra que la comparación entre las embarazadas normales y las preeclámpticas, según la edad gestacional, no mostró diferencias significativas entre la cincemia. Los niveles séricos más bajos de Zn se encuentran en el grupo de embarazadas preeclámpticas, aunque no son estadísticamente significativos mientras que los niveles séricos de cobre difieren significativamente ($p < 0.05$) en las embarazadas normales al comparar con las preeclámpticas, entre las semanas 31-36 y 37-42 (Tabla 4).

La relación Cu/Zn más baja se encontró en el grupo de embarazadas preeclámpticas (Tabla 5).

Tabla 4. Niveles séricos de cobre en embarazadas normales y embarazadas preeclámpticas según edad gestacional.

Semanas de gestación	N Normales	N Preeclámpticas	“p”
25 – 30	21	5	ns
31 – 36	25	18	< 0.05
37 – 42	10	27	< 0.05
TOTAL	56	50	

Los resultados se expresan en $\mu\text{g/ml}$ (promedios \pm DE). $p < 0.05$ estadísticamente significativo, al comparar embarazadas normales con preeclámpticas, según edad gestacional.

ns= no significativo. N= número de embarazadas

Tabla 5. Relación cu/zn en embarazadas normales y en embarazadas preeclámpticas según semanas de gestación.

Semanas de gestación	N Normales	N Preeclámpticas
25 – 30	21	5
31 – 36	25	18
37 – 42	10	27
TOTAL	56	50

El análisis de regresión lineal demostró que existe una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) e inversamente proporcional ($r = -0,982$) en la concentración de Zn sérico en las embarazadas normales, lo que significa que la cincemia disminuye a medida que aumentan las semanas de gestación. La ecuación del modelo de regresión lineal para el cinc sérico en la preeclampsia fue $y = 0.58 + 0.003 * \text{semanas de gestación}$; $r = 1.00$. El coeficiente de correlación igual a 1.00 demuestra que existe una relación significativa ($p < 0.001$) y directamente proporcional entre las variables (cincemia en preeclámpticas y semanas de gestación). En este caso, los valores séricos de Zn se incrementan en relación directa a las semanas de gestación. La ecuación del modelo de regresión lineal para el cobre sérico en las embarazadas sanas normotensas fue $y = 0.6067 + 0.017 * \text{semanas de gestación}$. El coeficiente de correlación ($r = 0.998$), obtenido en este caso, indica una relación fuerte entre las variables. El valor positivo del coeficiente indica que la cupremia se incrementa significativamente con las semanas de gestación mientras que ecuación de regresión para la cupremia en las preeclámpticas fue $y = 1.20667 - 0.01 * \text{semanas de gestación}$ con $r = -0.981$. Este r indica una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) e inversamente proporcional entre las variables en estudio; es decir, que existe una relación

estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre la disminución de la cupremia y las semanas de gestación.

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación muestran claramente que en las embarazadas normales, se incrementan significativamente los niveles de cobre sérico y la relación Cu/Zn, con una disminución igualmente significativa ($p < 0.05$) en el cinc sérico. Este hallazgo es similar a lo reportado por Halsted y Smith (1970), O’Leary et al. (1996), Makinde et al. (1991), Adeniyi (1987), Hunt et al. (1987) y Johnson (1961). Sin embargo, Kundu et al. (1985) no encontraron ninguna disminución en los valores de la cincemia en embarazadas normales. Por consiguiente, estos investigadores llegaron a la conclusión que durante el embarazo normal, que cursa sin complicaciones, existe una relación significativamente positiva y ligeramente negativa entre los niveles séricos de Cu y de Zn de la madre, respectivamente, y la edad gestacional (Kundu et al. 1985).

Otro hallazgo interesante en la presente investigación es el hecho que cerca del 50% de las embarazadas normales entre 37 y 42 semanas de gestación presentan una carencia marginal de cinc, mientras que Hunt et al. (1987) reportaron que el 57% de sus embarazadas tenían valores séricos bajos de Zn, lo que sugiere un pobre estado corporal del elemento traza. Esta carencia deberá ser documentada por la realización de estudios adicionales, como determinación de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica (una cinc metaloenzima) y del contenido del cinc en el pelo de las embarazadas. Es un hecho conocido que la disminución del cinc sérico por debajo de $0.60 \mu\text{g/ml}$ (nivel crítico) en la embarazada normal se acompaña de trastornos del embarazo, abortos espontáneos, toxemia gravídica, anemia resistente al tratamiento, gestación cronológicamente prolongada, partos difíciles para la madre y malformaciones fetales (Swanson y King 1987, Cherry et al. 1981).

En las embarazadas preeclámpticas se observó un incremento significativo ($p < 0.05$) del cinc en el suero, a medida que avanza el embarazo. Recientemente, Mahomed et al. (2000) reportaron que las concentraciones promedio de Zn en los leucocitos están significativamente ($p < 0.001$) incrementadas en las preeclámpticas en comparación con las embarazadas normotensas de control. Estos mismos autores encontraron evidencias de un incremento lineal en el riesgo de preeclampsia con el incremento

en la concentración de Zn. Los resultados de la presente investigación están en desacuerdo con los trabajos previos de Kiilholma et al. (1984), quienes reportan niveles séricos bajos de Zn en las embarazadas con preeclampsia moderada o severa, en comparación con los controles normales. Lao et al. (1990), por su parte, no demostraron ningún tipo de correlación entre la concentración de Zn del plasma o de los eritrocitos con los valores promedios de presión arterial en preeclámpticas con proteinuria. En consecuencia, la determinación de la concentración del Zn plasmático y/o eritrocitario no es un índice útil para determinar la gravedad en la preeclampsia.

En las embarazadas preeclámpticas, los niveles séricos del cobre disminuyeron significativamente ($p < 0.05$). Estos resultados concuerdan con los trabajos previos de Kiilholma et al. (1984) y Friedman et al. (1969) quienes observaron en la mayoría de sus pacientes con preeclampsia niveles séricos de cobre menores que en las embarazadas normales. Sólo en una paciente, la disminución de la cupremia fue muy pronunciada, a diferencia de nuestros hallazgos. Quizás esto pudiera explicarse por los diferentes métodos empleados para la determinación del metal en las muestras de sangre. Por su parte, O'Leary (1969), en embarazadas no toxémicas de alto riesgo encontró una disminución progresiva de la cupremia como paso previo a la muerte fetal, lo cual no se pudo comprobar en la presente investigación. De acuerdo con O'Leary, (1969) la evaluación de la concentración sérica del cobre puede ser una manera útil para evaluar la función placentaria y el bienestar del feto.

A diferencia de los resultados de la presente investigación, Borella et al. (1990), Hunt et al. (1987) y Fattah et al. (1976) encontraron niveles elevados de cobre sérico en los embarazos complicados con gestosis (edema, proteinuria e hipertensión), Friedman et al. (1969) consideran que en la preeclampsia, los altos valores de cobre pueden preceder al deterioro de la condición toxémica, mientras que los valores bajos pueden indicar daño del tejido placentario y muerte fetal inminente. Estos investigadores también opinan que los niveles bajos de cobre en el embarazo son un signo de mal pronóstico, aunque los niveles altos de la cupremia no necesariamente indican un embarazo exitoso. No obstante, Mahomed et al. (2000) encontraron en mujeres embarazadas con preeclampsia un incremento no significativo en la concentración del Cu leucocitario, en comparación con los controles normales. En este caso no se demostró un patrón claro de una tendencia lineal en el riesgo de presentarse un preeclampsia más grave (eclampsia) con el incremento en la concentración

leucocitaria del elemento traza, a diferencia de la opinión de Friedman et al. (1969).

Cerca del 98% de las embarazadas con preeclampsia presentan una carencia marginal de cobre que deberá ser documentada en estudios futuros. Este hallazgo también es interesante si consideramos que la carencia de cobre se acompaña de una serie de alteraciones de la fisiología cardiovascular y de los mecanismos de control de la tensión arterial (Schuschke 1997) y que en todas nuestras pacientes con preeclampsia la manifestación clínica siempre presente fue la hipertensión arterial marcada.

La carencia alimentaria de cobre puede producir alteraciones cardiovasculares por inducir hipertensión, incremento en los procesos inflamatorios, anemia, disminución de la coagulación sanguínea y arteriosclerosis (Saari et al. 1999). Un efecto sistémico de la carencia de cobre sobre el sistema cardiovascular es la alteración de la presión sanguínea. El efecto depende de la edad de inicio de la dieta carente en cobre. La carencia que se inicia en las edades tempranas causa hipotensión; cuando se inicia en animales adultos o más viejos, la carencia de cobre puede causar hipertensión (Klevay y Halas 1991). Algunas posibilidades para estas alteraciones incluyen producción alterada de agentes vasoactivos como las prostaglandinas (Nelson et al. 1992), alteración del sistema cardiovascular a la acción del sistema nervioso autónomo, como lo sugiere el trabajo de Lukaski et al. (1998), y respuesta alterada del músculo liso y del endotelio a los agentes vasoactivos.

Los estudios realizados sobre vasos sanguíneos en ratas carentes en cobre han reportado respuestas vasoactivas alteradas a las catecolaminas (Kitano 1980), a los agentes dependientes del endotelio (Saari 1992) y alteraciones en la liberación de la prostaciclina (Nelson et al., 1992). Estudios recientes han demostrado que la vasodilatación arteriolar mediada por el óxido nítrico (NO) está alterada en la carencia de cobre (Schuschke 1997, Plane et al. 1997). La atención también se ha enfocado sobre los efectos de la carencia de cobre sobre la microcirculación o en los pequeños vasos que controlan el flujo sanguíneo, el intercambio y eliminación de los nutrientes y sus productos de desecho y la resistencia vascular periférica (Schuschke 1997, Klevay 1987, Morin et al. 1993, Saari 1992). Todas estas investigaciones parecen indiscutiblemente señalar la participación de estos metales en la patogénesis de la preeclampsia, lo cual deberá ser esclarecido en investigaciones futuras.

Relación Cu/Zn

En diversos procesos patológicos habitualmente se cuantifican las concentraciones séricas de cobre [CuS] o de cinc [ZnS] de manera individual. En estos procesos, con pocas excepciones, se encuentra un incremento en el cobre y una disminución simultánea en los niveles séricos del cinc. Sin embargo, la relación [CuS]/[ZnS] no ha sido evaluada en la gran mayoría de las enfermedades, aún cuando ella se modifica más dramáticamente que las concentraciones individuales del cobre y del cinc. Los estudios previos realizados en diversos procesos infecciosos e inflamatorios sugieren que es útil para evaluar la eficacia de los regímenes terapéuticos empleados en sus tratamientos mientras que en otros casos la relación pudiera ser empleada con fines diagnósticos y/o pronósticos. El cinc plasmático disminuido, el cobre que se incrementa y la relación Cu/Zn que se eleva son hallazgos muy frecuentes. Este modelo de variación se observa en el infarto miocárdico (Nakajima et al. 2001; Spencer 1979), en la cardiopatía isquémica y en los procesos catabólicos e inflamatorios no específicos (Honkanen et al. 1991), en el infarto cerebral y en diversas procesos neoplásicos (Zowczak et al. 2001, Alarcón et al. 1995, Tasaki et al. 1993, Suciú et al. 1993) al igual que en el embarazo no complicado (Makinde et al. 1991, Adeniyi 1987, Hunt et al. 1987, Jonson 1961). En la presente investigación, a diferencia de los procesos mencionados, encontramos una marcada disminución de la relación Cu/Zn en las embarazadas preeclámpicas. Esta relación, por consiguiente, se pudiera emplear como un medio para evaluar la gravedad del cuadro hipertensivo en el embarazo de alto riesgo.

CONCLUSIONES

1. Los resultados del presente estudio demuestran que en las pacientes preeclámpicas los niveles séricos de cobre disminuyen y los niveles de cinc se incrementan mientras que la relación Cu/Zn tiende a disminuir significativamente ($p < 0.05$).
2. La disminución de cobre sérico pudiera ser a su vez, un factor importante en la patogénesis de la hipertensión arterial de la preeclampsia. En estudios futuros se deberá investigar el efecto de estas alteraciones séricas del cinc y del cobre sobre el parto y el bienestar fetal.
3. En casos de preeclampsia un nivel sérico muy elevado cobre pudiera indicar daño hepático o cerebral y una eclampsia inminente mientras que un valor de cobre muy bajo, pudiera ser un signo de insuficiencia placentaria y muerte fetal inminente; la disminución de la relación Cu/Zn también pudiera ser empleada con este mismo fin.

Recomendaciones

Se requieren estudios prospectivos para determinar si las alteraciones observadas en las concentraciones séricas y/o tisulares de Zn o de Cu preceden a la preeclampsia o si las diferencias pueden ser atribuidas a las alteraciones relacionadas con la preeclampsia sobre el metabolismo materno y feto-placentario de los elementos traza.

REFERENCIAS

- Adeniyi FA.** 1987. The implications of hypozincemia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66: 579-582.
- Alarcón OM, de Gamboa M, Silva MT, Urdaneta-Carruyo E, Ramírez M.** 1995. Niveles séricos de cobre y de cinc y relación Cu/Zn en niños con leucemias agudas y linfomas de Hodgkin. *Bol Med Hosp Infant Mex* 52: 399-497.
- Bergomi M, Rovesti S, Vinceti M, Vivoli R, Caselgrandi E, Vivoli G.** 1997. Zinc and copper status and blood pressure. *J Trace Elem Med Biol* 11: 166-169.
- Borella P, Szilagyi A, Than G, Csaba I, Giardino A, Facchinetti F.** 1990. Maternal plasma concentrations of magnesium, calcium, zinc and copper in normal and pathological pregnancies. *Sci Total Environ* 99: 67-76.
- Brophy MH, Harris NF, Crawford IL.** 1985. Elevated copper and lowered zinc in the placenta of pre-eclampsics. *Clin Chim Acta* 145: 107-111
- Cherry FF, Bennett EA, Bazzano GS, Johnson LK, Fosmire GJ, Batson HK.** 1981. Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 34: 2367-2375.
- Dekker GA, Sibai BM.** 1998. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 179: 1359-1375.
- Fadigan AB, Sealy DP, Schneider EF.** 1994. Preeclampsia: progress and puzzle. *Fam Physician* 49: 849-656.
- Fattah MM, Ibrahim FK, Ramadan MA, Sammour MB.** 1976. Ceruloplasmin and copper level in maternal and cord blood and in the placenta in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55: 383-385.
- Friedman S, Bahary C, Eckerling B.** 1969. Serum copper level as an index of placental function. *Obstet. Gynecol.* 33; 189-194.
- Halsted JA, Smith JC Jr.** 1970. Plasma-zinc in health and disease. *Lancet* 1: 322-324.
- Honkanen V, Konttinen YT, Sorsa T, Hukkanen M, Kempainen P, Santavirta S, Saari H,**

- Westermarck T.** 1991. Serum zinc, copper and selenium in rheumatoid arthritis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 5: 261-263.
- Hunt IF, Murphy NJ, Martner-Hewes PM, Faraji B et al.** 1987. Zinc, vitamin B-6, and other nutrients in pregnant women attending prenatal clinics in Mexico. *Am J Clin Nutr* 46: 563-569.
- Johnson NC.** 1961. Study of copper and zinc metabolism during pregnancy. *Proc Soc Exp Biol Med* 108: 518-519.
- Kiilholma P, Paul R, Pakarinen P, Gronroos M.** 1984. Copper and zinc in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63: 629-631.
- Kitano S.** 1980. Membrane and contractile properties of rat vascular tissue in copper-deficient conditions. *Circ Res* 46: 681-689.
- Klevay LM.** 1987. Hypertension in rats due to copper deficiency. *Nutr Rep Int* 35:999-1005.
- Klevay LM, Halas S.** 1991. The effects of dietary copper deficiency and psychological stress on blood pressure in rats. *Physiol Behav* 49: 309-314.
- Kundu N, Parke P, Petersen LP, Palmer IS, Olson O.** 1985. Distribution of serum selenium, copper, and zinc in normal human pregnancy. *Arch Environ Hlth* 40: 268-273.
- Lao TT, Chin RK, Mak YT, Swaminathan R, Lam YM.** 1990. Plasma and erythrocyte zinc and birth weight in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 247: 167-171.
- Lazebnik N, Kuhnert BR, Kuhnert PM.** 1989. Zinc, cadmium, and hypertension in parturient women. *Am J Obstet Gynecol* 161: 437-440.
- Lukaski HC, Klevay LM, Milne DB.** 1988. Effects of dietary copper on human autonomic cardiovascular function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 58:74-80.
- Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Mudzamiri S, Madzime S, King IB, Bankson DD.** 2000. Leukocyte selenium, zinc, and copper concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 75: 107-118.
- Nakajima H, Hangaishi M, Ishizaka N, Taguchi J, Igarashi R, Mizushima Y, Nagai R, Ohno M.** 2001. Lecithinized copper, zinc-superoxide dismutase ameliorates ischemia-induced myocardial damage. *Life Sci* 69: 935-944.
- Makinde OO, Amole F, Ogunniyi SO.** 1991. Serum copper, zinc and magnesium in maternal and cord blood at delivery. *West Afr J Med* 10: 168-170.
- Morin CL, Allen KGD, Mathias M.** 1993. Thromboxane production in copper-deficient and marginal platelets: influence of superoxide dismutase and lipid hydroperoxides. *Proc Soc Exp Biol Med* 202:167-173.
- National High Blood Pressure Education Program.** 1990. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1691-1712.
- Nelson SK, Huang CJ, Mathias MM, Allen KG.** 1992. Copper-marginal and copper-deficient diets decrease aortic prostacyclin production and copper-dependent superoxide dismutase activity, and increase aortic lipid peroxidation in rats. *J Nutr* 122: 2101-2108.
- O'Leary JA, Novalis GS, Vosburgh GJ.** 1966. Maternal serum copper concentrations in normal and abnormal gestations. *Obstet Gynecol* 28: 112-117.
- Osman K, Akesson A, Berglund M, Bremme K, Schutz A, Ask K, Vahter M.** 2000. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem* 33: 131-138.
- Plane F, Wigmore S, Angelini GD, Jeremy JY.** 1997. Effect of copper on nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in the rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 121:345-350.
- Saari JT.** 1992. Dietary copper deficiency and the endothelium-dependent relaxation of rat aorta. *Proc Soc Exp Biol Med* 200:19-24.
- Schuschke DA.** 1997. Dietary copper in the physiology of the microcirculation. *J Nutr.* 12: 2274-2281.
- Sparrow D, Sharrett AR, Garvey AJ, Craun GF, Silbert JE.** 1984. Trace metals in drinking water: lack of influence on blood pressure. *J Chronic Dis* 37: 59-65.
- Spencer JC.** 1979. Direct relationship between the body's copper/zinc ratio, ventricular premature beats, and sudden coronary death. *Am J Clin Nutr.* 32: 1184-1185
- Staessen J, Sartor F, Roels H, Bulpitt CJ, Claeys F, Ducoffre G, Fagard R, Lauwerijs R, Lijnen P, Rondia D, et al.** 1991. The association between blood pressure, calcium and other divalent cations: a population study. *J Hum Hypertens* 5: 485-894.
- Suciu A, Chirulescu Z, Zeana C, Pirvulescu R.** 1993. Study of serum ceruloplasmin and of the copper/zinc ratio in cardiovascular diseases. *Ann Med Intern* 30:193-200.
- Swanson CA, King JC.** 1987. Zinc and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 46: 763- 771.
- Taittonen L, Nuutinen M, Rasanen L, Mussalo-Rauhamaa H, Turtinen J, Uhari M.** 1997. Lack of association between copper, zinc, selenium and blood pressure among healthy children. *J Hum Hypertens* 11: 429-433.

Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I. 1993. Analysis of serum copper and zinc levels and copper/zinc ratios in skin diseases. *J Dermatol* 20: 21-24.

Vivoli G, Bergomi M, Rovesti S, Pinotti M, Caselgrandi E. 1995. Zinc, copper, and zinc- or copper-dependent enzymes in human hypertension. *Biol Trace Elem Res* 49: 97-106.

Zhang LC, Liang GD, Yang MG, Zhang YH, Shi FT. 1991. Significance of changes in serum superoxide dismutase level in hypertensive syndrome of pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 104: 472-475.

Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, Cofta S. 2001. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol Trace Elem Res.* 82: 1-8.