

REPERCUSION DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES EN LOS NIVELES DE ZINC Y COBRE EN LAS MADRES Y SUS RECIEN NACIDOS

HOSPITAL PEDIATRICO PROVINCIAL "PEPE PORTILLA"

HOSPITAL GINECOOBSTETRICO "JUSTO LEGON", PINAR DEL RIO

Lic. Fidel Bencomo,* Dra. Miriam de la Cruz,** Prof. Manuel Amador,***
Prof. Severino Puente,**** Dra. Magaly Abreu*****
y Dr. René Hernández**

Se seleccionaron en el momento del parto, 23 madres que habían recibido contraceptivos orales por más de 6 meses antes de la concepción; a éstas se les estudió el zinc y el cobre en el líquido amniótico (LA) y los eritrocitos en la sangre del cordón por espectroscopia de absorción atómica. Se señala que en los recién nacidos (RN) se encontró peso promedio al nacer de $2\,240 \pm 240$ g y se clasificaron 7 a término normal, 6 pretérmino y 10 con crecimiento intrauterino retardado (CIUR). Se indica que los niveles de cobre en LA y eritrocitos del cordón mostraron valores significativamente altos ($p < 0,001$), mientras que los niveles de zinc fueron significativamente bajos ($p < 0,001$) en los pretérminos y CIUR. En los a términos también se detectaron altas concentraciones de cobre en el LA y eritrocitos del cordón ($p < 0,01$). Se expresa que la posible persistencia del efecto del anticonceptivo sobre las concentraciones de cobre y zinc en el organismo materno y su expresión en el LA hace recomendable la necesidad de estudiar estos metales en el plasma y LA de gestantes que recibieron estos medicamentos previos al embarazo y en las cuales se sospecha un crecimiento fetal insuficiente.

INTRODUCCION

Se ha establecido que los efectos causados en el organismo femenino por la ingestión continua de contraceptivos orales, se basan en 3 categorías: primera, por efecto sobre los órganos «diana» primarios del aparato reproductor

* Licenciado en Bioquímica. Hospital Pediátrico Provincial Docente «Pepe Portilla» de Pinar del Río.

** Pediatra. Hospital Pediátrico Provincial Docente «Pepe Portilla» de Pinar del Río.

*** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Pediatría. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.

**** Profesor Titular de Pediatría. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Pinar del Río.

***** Ginecoobstetra. Hospital Ginecoobstétrico «Justo Legón» de Pinar del Río.

de la mujer; segunda, efectos metabólicos; y tercera, efectos sobre otros órganos y sistemas.¹

Un Comité de Expertos de la OMS, ha informado que la embarazada que usa sistemáticamente anticonceptivos orales, aumenta sus concentraciones de hierro y cobre séricos, en tanto se alteran los estudios de función tiroidea en el mismo grado que ocurre el embarazo.² Este aumento significativo del cobre, se ha visto asociado con la alteración y liberación de hormonas hipofisarias.³

El aumento de las concentraciones de cobre en pelo, en las mujeres que emplean contraceptivos orales, en relación con los cambios que tienen lugar en las concentraciones de otros elementos minerales, con los cuales este metal es antagonico, podría ser utilizado como criterio de seguridad para la planificación familiar, pues después de suspendido el uso del producto, la persistencia del aumento del cobre indicaría que aún se mantiene el efecto del anticonceptivo.

El hecho de que el efecto de los anticonceptivos orales sobre el metabolismo de algunos minerales, puede persistir durante algún tiempo después que se ha interrumpido su administración, pudiera en mujeres que se embarazan inmediatamente, afectar el crecimiento fetal. Esto pudiera ocurrir como consecuencia de los cambios en el zinc y el cobre que se producen en el organismo materno y que pueden influir sobre el metabolismo del ácido desoxinucleótico (DNA) y el ácido ribonucleico (RNA),^{4,5} tanto materno como fetal.

Los objetivos de este trabajo son el estudiar las varianzas de las concentraciones de zinc y cobre, en LA y eritrocitos de sangre del cordón y la repercusión sobre los recién nacidos de mujeres que recibieron las tabletas anticonceptivas hasta algunos días antes de la concepción.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron en el salón de parto 23 madres que habían recibido contraceptivos orales del tipo por combinación hormonal a base de estrógenos y gestágenos (medrone) por 6 meses o más, y que los suspendieron inmediatamente antes del embarazo. Estas mujeres después de presentar un embarazo supuestamente normal, mostraron las siguientes características:

- Ganancia de peso (GP): $8,6 \pm 2,1$ kg.
- Peso promedio del recién nacido (RN) al nacer: $2\ 240 \pm 240$ g.
- Pretérminos: n: 6.
- Crecimiento intrauterino retardado (CIUR): n: 10.
- A término normal: n: 7.

Se estudiaron 2 muestras biológicas en el binomio madre-hijo: el líquido amniótico (LA) de la madre en momentos previos al parto y los eritrocitos de la sangre del cordón en el momento del nacimiento.

En los pretérminos, sin ninguna otra afección, la muestra del LA se obtuvo por punción de la bolsa amniótica en el trabajo de parto, durante el periodo de dilatación con más de 6 cm. En los CIUR, se logró el LA por punción abdominal (técnica de amniocentesis suprapúbica o lateral). En estos casos el estudio del líquido se realiza en forma seriada, en la que se busca la maduración pulmonar que permite la inducción del parto con el menor riesgo de muerte fetal.

La evaluación clínico-antropométrica establecida se realizó mediante la evaluación de la GP de la madre, y el peso, la longitud del niño y el Apgar al nacer, con los procedimientos clásicos establecidos.⁶

El estudio del zinc y cobre en el líquido amniótico se realizó por un método de dilución acuosa, mientras que en los eritrocitos se procedió mediante digestión seca.⁷

Los valores medios y las desviaciones estándares para las concentraciones de zinc y cobre en LA y eritrocitos del cordón, se obtuvieron en cada grupo de mujeres que recibían contraceptivos orales; y se compararon según el test de comparación de medias, previa prueba de homogeneidad de varianzas.

La GP de las madres y el peso de los RN fueron correlacionados con los valores de zinc y cobre. El nivel de significancia fue en todos los casos de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los valores centrales de zinc y cobre en el LA de las madres y en los eritrocitos de sus hijos, agrupados según edad gestacional (EG) y el peso al nacer, donde se hacen las comparaciones intergrupos y con el control. Se destaca cómo el grupo clasificado como a término, presentó menos concentraciones de cobre y mayores de zinc en el líquido amniótico y eritrocitos del cordón que en los CIUR y los pretérminos.

Los resultados que indican las correlaciones significativas entre las variables analizadas en el binomio madre-hijo que experimentaron el efecto de los contraceptivos orales, se indican en la tabla 2. Es de destacar la significativa correlación hallada entre las concentraciones de cobre en el LA y las concentraciones de cobre y zinc en los eritrocitos y de zinc en el líquido amniótico, esta última de carácter inverso, en los 3 grupos de RN estudiados. Igualmente fue significativa la correlación entre el peso al nacer de los niños a término y el zinc en el LA y eritrocitos. La ganancia de peso durante la gestación se correlacionó significativamente con las concentraciones de zinc en el LA.

DISCUSION

Dentro de los efectos que se han encontrado en el binomio madre-hijo, cuando las gestantes recibían por más de 6 meses contraceptivos orales antes del inicio del embarazo, se destacan el aumento de las concentraciones de cobre en el LA y eritrocitos del cordón en los 3 grupos de RN estudiados y la disminución del zinc en los pretérminos y CIUR.

TABLA 1. Valores de zinc y cobre en eritrocitos del cordón y la (X + S) en los diferentes RN estudiados de madres que ingerían contraceptivos orales

| | | A término (n = 7) | Pretérmino (n = 6) | Ciur (n = 10) | Control (n = 50) |
|------------|-------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Eritrocito | Zinc | 22 ± 4,3 (a) | 18 ± 8,3 (b) | 19 ± 9,2 (b) ⁻ | 24 ± 13,2 (a) ⁻ |
| | | (b) | (b) ⁻ | (c) | (a) |
| | | 32 ± 3,6 | 24 ± 2,6 | 20 ± 3,0 | 36 ± 6,5 |
| | Cobre | 40 ± 20,5 (b) | 52 ± 26,0 (c) ⁻ | 50 ± 21 (c) | 25 ± 1,7 (a) ⁻ |
| (b) | | (c) | (c) | (a) | |
| | | 36 ± 6,2 | 48 ± 10,0 | 53 ± 10,0 | 16 ± 3,2 |
| LA | Zinc | (a) | (b) | (b) | (a) |
| | | 2,34 ± 0,30 | 1,30 ± 0,40 | 1,00 ± 0,60 | 2,10 ± 1,33 |
| | Cobre | (b) | (d) | (c) | (a) |
| | | 6,00 ± 3,00 | 10,00 ± 8,00 | 21,00 ± 4,30 | 1,14 ± 0,50 |

Nota: masculino/femenino: a ≠ b, b c y c d; nivel mínimo de significación: p < 0,01.

La elevación de las concentraciones de cobre observada en el LA y eritrocitos del cordón parece ser consecuencia del pasaje transplacentario del cobre plasmático de la madre, posiblemente aumentado aún por el efecto residual del tratamiento anticonceptivo. Este metal se encontraría en gran parte en su forma difusible, dado que la síntesis de ceruplasmina en el feto es muy baja.⁵ Esto facilita el almacenamiento intracelular del mineral, como se han encontrado en los eritrocitos del cordón de los RN estudiados.

Llama la atención que sea precisamente en los CIUR donde se observa una mayor concentración de cobre. Es evidente que el RN con CIUR ha experimentado una mala nutrición intrauterina que puede expresarse entre otras alteraciones metabólicas, por una reducción de la síntesis de proteína de recambio rápido, de las cuales la ceruplasmina es una de ellas, así como producirse algunos cambios de tipo hormonal, particularmente lo relacionado con la síntesis y excreción de la hormona de crecimiento (GH).

Giroux y Henkin⁸ han referido que en el desarrollo biológico los niveles de GH en sangre guardan proporción con la excreción urinaria de zinc. Estos resultados sugieren, que los valores de GH en sangre quedan en proporción inversa con los valores séricos de zinc, y directa con su excreción urinaria;⁸ dichos autores concluyeron con que estos cambios pueden relacionarse con la forma en que la GH en forma directa o inversa, afecta la fijación del zinc en los ligandos micro y macromoleculares de la sangre, e interesa la eliminación urinaria del metal.

TABLA 2. Resultado de las correlaciones significativas obtenidas entre las variables analizadas en los diferentes RN que nacieron de mujeres que habían recibido contraceptivo

| | | LA | | Eritrocitos | | |
|------------|------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | Zinc | Cobre | Zinc | Cobre | |
| A término | P | r = 0,670 p < 0,05 | — | r = 0,720 p < 0,01 | r = 0,595 p < 0,05 | |
| | Δp | r = 0,610 p = 0,05 | — | — | — | |
| | LA | Zn | — | r = 0,935 p < 0,001 | — | — |
| | | Cu | r = -0,832 p < 0,001 | — | — | r = 0,740 p < 0,01 |
| | Eritrocito | Zn | r = 0,786 p < 0,01 | r = 0,560 p < 0,05 | — | — |
| | | Cu | — | r = 0,820 p < 0,01 | — | — |
| Pretérmino | LA | Zn | r = -0,938 p < 0,001 | — | — | |
| | Eritrocito | Zn | — | r = 0,686 p < 0,05 | — | — |
| | | Cu | — | r = 0,586 p < 0,05 | — | — |
| Ciur | Eritrocito | Zn | — | r = 0,586 p < 0,05 | — | |

Henkin⁹ ha referido que cuando los niveles de GH circulante están reducidos, se producen concentraciones altas de zinc y cobre en el suero y una eliminación urinaria disminuida de los 2 metales. Cuando este autor suministró la hormona, comprobó cómo los valores de zinc y cobre retornaron a su normalidad y aumentó la eliminación de zinc y cobre en la orina.

Se ha indicado que el sistema endocrino se hace activo a comienzos de la vida fetal y se conoce la función de alguno de estos órganos y sus secreciones en el desarrollo normal. En otros casos, se sabe que las hormonas

están presentes en tejidos y sangre del feto, pero que es limitado el conocimiento de su función, por lo que no puede suponerse *a priori*, que la presencia de una hormona *in utero*, dicta la misma función o el mismo grado de actividad observados por esa hormona en el niño o en el adulto.¹⁰ Sin embargo, estos hechos no son concluyentes, pues existen algunas referencias que indican un incremento de liberación de GH, hormona liberadora de tirotrópina (TSH), hormona luteotrófica (LM) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) *in vitro* por aumento de cobre en cultivo de hipófisis bovina.³

Jost y Jacquet¹¹ demostraron que los animales privados de GH y TSH, por decapitación intra útero crecen normalmente; otros resultados han señalado el crecimiento normal de RN con hipoplasia hipotalámica o hipofisiaria.¹²

Los valores de cobre también elevados (aunque en menor intensidad) que se observan en los pretérminos pudieran estar relacionados, en primer lugar, con la inmadurez de estos RN, lo cual pudiera influir en el transporte y acumulación del cobre en el espacio intracelular, y en segundo lugar, el propio hecho de que en estos casos el embarazo se haya mostrado más corto hace que la eliminación del cobre acumulado en las madres como consecuencia del tratamiento anticonceptivo previo al embarazo se haya producido en menor oportunidad, esto explicaría además el porqué los RN a término muestran niveles más bajos de cobre, aunque no totalmente semejantes a los del grupo control.

La alta concentración de cobre en pretérminos y CIUR muy por encima de sus concentraciones habituales, necesariamente debe tener influencia sobre otros minerales, particularmente sobre las concentraciones de zinc. Los estudios de correlación confirman este hallazgo, el cual es necesario tener en cuenta al interpretar los resultados del estudio del zinc en estos RN, particularmente la falta de correlación encontrada entre el peso corporal y la GP con los niveles de zinc en eritrocitos del cordón y el LA. Por el contrario en los RN a término, donde las concentraciones de cobre son más bajas, las correlaciones entre zinc y crecimiento se hacen significativas.

La comprobación de que existen altas concentraciones de cobre y bajas de zinc en el LA de madres que recibieron anticonceptivos orales constituye un alerta para el obstetra, por la influencia negativa que esto puede ejercer sobre el crecimiento fetal, y la repercusión que la depleción de zinc puede tener además, sobre el desarrollo de otros sistemas en el feto.

Aunque en el presente estudio no se realizó determinaciones del cobre plasmático ni en el pelo en las gestantes, es presumible que éste haya estado elevado también.

El regreso del cobre plasmático a los valores esperados debe ser por tanto, una condición previa para el inicio de una gestación. El estudio de la concentración de cobre y zinc en el LA de gestantes a las que se les aplicó tratamiento con anticonceptivos, sería una indicación recomendable cuando se sospeche que el crecimiento fetal es insuficiente.

SUMMARY

In order to learn about the effect of oral contraceptive on mothers and their newborns, 23 mothers to whom such contraceptives were administered for more than six months before conception, were selected at the time of delivery. A study of zinc and copper in the amniotic fluid (AF) and erythrocytes in cord blood by atomic absorption spectroscopy was carried out in these mothers. Mean birth-weight of the newborns was 2240 ± 240 g. The newborns were classified as follows: seven at term, six preterm and 10 with retarded intrauterine growth (RIUG). Levels of copper in the AF and cord erythrocytes showed significantly high values ($p < 0,001$), while zinc levels were significantly low ($p < 0,001$) in preterm and RIUG infants. High concentrations of copper in the AF and cord erythrocytes ($p < 0,01$) were also detected in at term newborns. Possible persistence of the effect of contraceptive on copper and zinc concentrations in maternal organism and its expression in the AF makes recommendable to study such metals in the plasma and AF of those pregnant women to whom these drugs were administered before pregnancy and who are suspicious of insufficient fetal growth.

RÉSUMÉ

Au moment de l'accouchement, on a choisi 23 mères qui avaient reçu des contraceptifs oraux pendant plus de 6 mois avant la conception. Elles ont été soumises à une étude des taux de zinc et de cuivre dans le liquide amniotique (LA) et des niveaux d'érythrocytes dans le sang du cordon au moyen de la spectroscopie d'absorption atomique. Les nouveau-nés ont présenté un poids de naissance moyen de 2240 ± 240 g et ils ont été classifiés de la façon suivante: 7 à terme normal, 6 avant terme et 10 avec croissance intrautérine retardée (CIUR). Les taux de cuivre dans le LA et d'érythrocytes dans le sang du cordon étaient augmentés de manière significative ($p < 0,001$), alors que les niveaux de zinc étaient significativement faibles ($p < 0,001$) chez les nouveau-nés avant terme et chez ceux avec CIUR. Les enfants nés à terme ont aussi montré des concentrations élevées de cuivre dans le LA et d'érythrocytes dans le sang du cordon ($p < 0,01$). Il est signalé la possible persistance de l'effet du contraceptif sur les concentrations de cuivre et de zinc dans l'organisme de la mère et sa traduction dans le LA, ce qui fait conseiller l'étude de ces métaux dans le plasma et le LA des femmes enceintes qui ont reçu ces médicaments avant la grossesse et chez lesquelles on suspecte une croissance foetale insuffisante.

BIBLIOGRAFIA

1. *Mishell, D. R. Jr.*: Estado actual de los anticonceptivos esteroidales bucales. *Clínicos, Obstétricos y Ginecológicos*. México, Ed. Interamericana, 1980. Pp. 743-750
2. *WHO*: Technical Report Series No. 326, 1966.
3. *La Bella, F. et al.*: Pituitary hormona releasing or inhibiting activity of metal ion present in hypothalamic extracts. *Biochem Biophys Res Commun* 52:786, 1973.
4. *Mckinzie, J. M.; C. J. Fosmire; H. H. San Istead*: Zinc deficiency during the late third of pregnancy: Effects on fetal rat brain, liver and placenta. *Am Inst Nut* 105: 1466, 1975.
5. *Mills, C. F.; N. T. Davies*: Perinatal changes in the absorption of trace elements Development of in animal absorptive processes. Amsterdam CIBA. Foundation symposium 70 (New Series). Exc Med 1979.

6. *MINSAP*: Normas Nacionales de Obstetricia y Ginecología. La Habana, 1968. Pp. 68-104.
7. *Bencomo, F. et al*: Los eritrocitos como muestra biológica para la determinación de zinc, cobre, calcio y magnesio: Procesamiento analítico. *Rev Cubana Invest Biomed* 2: 1, 1972.
8. *Giroux, E. L.; R. N. Henkin*: Competition for zinc, among serum albumin and amino acids. *Biophys Acta* 273:64, 1972.
9. *Henkin, I. R.*: Oligoelementos. México, Ed Interamericana, 1976. Pp. 779-793.
10. *De Groot, L. J*: Endocrinología. T. 3, Ciudad de La Habana, Ed. Revolucionaria, 1983. Pp. 2383-2414.
11. *Jost, S.; R. Jacquet*: Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène de foie factus chez le lapin. *Ann Endocrinol (Paris)* 16:849, 1955.
12. *Kavlan, S. A.*: Hipopituitarism, 2nd. ed. *Endocrine and Genetic Diseases of childhood*. Philadelphia, Ed. Saunders, 1969. P. 98.

Recibido: 4 de marzo de 1987. Aprobado: 2 de abril de 1987.

Lic. *Fidel Bencomo*. Hospital Pediátrico Provincial Docente «Pepe Portilla», Calle Fernando Portilla No. 71C, Pinar del Río, Cuba.