

Estudio de niveles séricos de cobre y zinc y su posible rol como indicadores de dismenorrea primaria

Study of serum levels of copper and zinc and its possible roll like indicators of primary dysmenorrheal

María L Di Bernardo¹, Aribert M Castro⁶, María T Maldonado⁶, Carlos E Rondón¹, Carlos A Yáñez², María Y García¹, Oscar M Alarcón³, Máximo Jerez⁴, Maribel Carreño⁵

RESUMEN

En este trabajo se ha determinado el contenido de cobre y zinc en suero sanguíneo de 39 mujeres con edades comprendidas entre 17 y 21 años de edad, n = 25 con dismenorrea primaria diagnosticada clínicamente y n = 14 grupo control con diagnóstico negativo para la patología estudiada. Las muestras de suero sanguíneo se obtuvieron antes (a) y durante (d) la menstruación. Fueron analizadas por Espectroscopia de Absorción Atómica con inyección en flujo continuo (EAA-IFC). Las concentraciones obtenidas fueron de $1,56 \pm 0,43 \text{ mgL}^{-1}$ de cobre y $1,28 \pm 0,34 \text{ mgL}^{-1}$ de zinc antes de la menstruación y $1,06 \pm 0,23 \text{ mgL}^{-1}$ de cobre y $1,21 \pm 0,4 \text{ mgL}^{-1}$ de zinc durante la menstruación, para el grupo control y $1,64 \pm 0,52 \text{ mgL}^{-1}$ de cobre y $1,88 \pm 0,61 \text{ mgL}^{-1}$ de zinc antes de la menstruación y $1,21 \pm 0,34 \text{ mgL}^{-1}$ de cobre y $0,94 \pm 0,27 \text{ mgL}^{-1}$ de zinc durante la menstruación en el grupo estudio. Los elementos determinados en ambos grupos antes del periodo menstrual, no observaron diferencias significativas con $p = 0,63$ y $0,16$ para cobre y zinc, respectivamente. Sin embargo, durante la menstruación, fue evidente una diferencia con $p < 0,005$. Este resultado nos hace presumir, que el aumento brusco

SUMMARY

In this work has determined the copper content and zinc in sanguineous serum of women with primary dysmenorrheal diagnosed clinically and a group of women control with I diagnose negative for the studied pathology. The samples of sanguineous serum taken before (a) and during (d) the second day of the menstruation come from 39 women in ages between 17 and 21 years of age, n = 14 controls and n = 25 women with primary dysmenorrheal. They were processed by Spectroscopy of Atomic Absorption with injection in continuous flow (EAA-IFC). The concentrations obtained of $1.56 \pm 0.43 \text{ mgL}^{-1}$ of copper and $1.28 \pm 0.34 \text{ mgL}^{-1}$ of zinc before menstruation and $1.06 \pm 0.23 \text{ mgL}^{-1}$ of copper and $1.21 \pm 0.4 \text{ mgL}^{-1}$ of zinc during the menstruation (second day), for the group control and $1.64 \pm 0.52 \text{ mgL}^{-1}$ of copper and $1.88 \pm 0.61 \text{ mgL}^{-1}$ of zinc before menstruation and $1.21 \pm 0.34 \text{ mgL}^{-1}$ of copper and $0.94 \pm 0.27 \text{ mgL}^{-1}$ of zinc during the menstruation in the group study. In relation to the serum levels it initiates to them in both groups were not significant differences ($p = 0.63$). The zinc, observe he himself behavior, between both groups before the menstruation was not observed significant differences with $p = 0.16$, nevertheless,

¹ Dr. en Química Analítica. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. GITAEF, Grupo de Investigación en Toxicología Analítica y Estudios Farmacológicos. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Urbanización Campo de Oro, Calle Principal, Edificio Carlos Edmundo Sala. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela Apartado postal 5101. girard@ula.ve

² Farmacéutico. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

³ Dr. en Bioquímica Clínica. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

⁴ Médico Internista, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

⁵ Médico Ginecólogo-Mérida-Venezuela

⁶ Lic. en Bioanálisis. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Dirección autor. Di Bernardo Navas- María Luisa.

de los niveles séricos de cobre se deba probablemente por la alteración de las prostaglandinas, siendo este bioelemento uno de los responsables de las molestias que se presentan en esta patología y otros efectos secundarios motivados por el descenso brusco del zinc. La relación cobre/zinc se calculó en ambos grupos, con valores de 1,47 y 1,06 antes y durante, respectivamente para el grupo control y para el grupo bajo estudio 1,36 y 1,97 antes y durante, respectivamente.

Palabras clave: Cobre, zinc, dismenorrea primaria, relación cobre/zinc, absorción atómica.

during the menstruation I throw $p = 0.0033$. This result evidence that indeed the copper is affected by the alteration of the prostaglandins, being probably one of the people in charge of the annoyances that appear in this pathology and other indirect effect motivated by the abrupt reduction of the zinc, such as alteration in the synthesis and excretion of the hormone stimulating follicle (FSH), of the luteinizing hormone (LH), abnormal development of the ovary, alterations of the menstrual cycle. The copper/zinc relation I calculate both groups, with values of 1.47 and 1.06 before and during respectively for the group control and the group under study 1.36 and 1.97 before and during respectively.

Key words: Copper, zinc, primary dysmenorrhea, copper/zinc relation, atomic absorption.

INTRODUCCIÓN

El cobre y el zinc son importantes en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del ciclo menstrual. La carencia de zinc en la mujer puede llevar a problemas como alteración en la síntesis y excreción de la hormona foliculo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH), desarrollo anormal del ovario, alteraciones del ciclo menstrual, abortos frecuentes, prolongación del embarazo, efectos teratógenos, preclampsia, toxemia y bajo peso al momento del nacimiento así como malformaciones fetales (1-9).

Se ha demostrado que la variación del cobre lleva a una alteración de las prostaglandinas (7,8, 10-12).

Existen importantes evidencias que señalan que la dismenorrea no es un evento para tolerar sin alternativas, tampoco una consecuencia de un desorden psicológico, sino una condición biológica, donde la síntesis, liberación y acción de las prostaglandinas promueven notables cambios y estados en las células musculares uterinas, donde además también pueden tener participación ciertos bioelementos como el calcio, cobre, hierro, zinc, entre otros (9,10, 13,14). El incremento de alguno de estos bioelementos a nivel endometrial, se encuentra íntimamente relacionado con la dismenorrea, lo que conlleva a una génesis de dolor pélvico durante la fase menstrual con el establecimiento de incapacidad, a veces severa, que puede tener repercusiones en la esfera psicológica y/o afectiva (15-18). Algunos estudios han demostrado que entre el 60 y el 90% de las adolescentes

la presentan. Suele empezar entre los 6 y los 12 meses después de la menarquia. Los síntomas pueden ser lo suficientemente graves como para que la mujer no pueda participar en sus actividades normales (19,20). Los factores de riesgo incluyen períodos menstruales largos, obesidad, edad precoz de la menarquia, consumo de tabaco y consumo de alcohol. Los síntomas aparecen durante el sangrado y son un dolor menstrual moderado o grave (espasmódico, parecido al parto o sordo), náuseas, vómitos, dolor de cabeza, fatiga, lumbalgia, dolor en los muslos y diarrea. La dismenorrea viene acompañada de un dolor que puede ser en ocasiones tan incapacitante que afecta negativamente la actividad cotidiana de la mujer, limitándole su accionar en el ámbito social, profesional y personal, siendo en ésta última instancia el área sexual, la frecuentemente afectada. Puede ser primaria, sin bases orgánicas que justifiquen el dolor o secundarias a causas orgánicas generalmente ováricas y/o uterinas (21,22).

Los cuadros de dismenorrea pueden llegar a ser severos. Entre el 20 y 25% de todas las mujeres que la padecen, pueden presentar cuadros intensos de dolor (23), y en un 15% puede ser tan severo que genere notoria incapacidad para las actividades diarias, siendo importante causa de ausentismo académico y/o laboral (24-26). Dawood (21) señala que en los Estados Unidos cada año se pierden 600 millones de horas laborales y 2 mil millones de dólares a consecuencia de la dismenorrea primaria. Sentencia además el mismo autor que aquellas mujeres que insisten en trabajar mientras sufren de dolor

menstrual, generan menor productividad, posiblemente tienen incrementado el riesgo de accidentes laborales y la calidad del trabajo es menor.

Sundell (20) y Harlow (22) aseveran que se puede encontrar un incremento en la frecuencia de dismenorrea entre mujeres que han tenido menarquia a edades tempranas. Los Episodios de sangrado menstrual de mayor duración también van a incrementar la probabilidad de la presencia de dolor pélvico, dolor de inicio premenstrual, de notable severidad en los síntomas, particularmente si la mujer tuvo una edad de menarquía temprana (20,22-24). La sintomatología dolorosa menstrual no suele modificarse después que se han iniciado actividades coitales, y tampoco parece que se mejore después que las pacientes han presentado aborto espontáneo o provocado (25).

En estudios epidemiológicos realizados en el Distrito Sanitario de Mérida-Venezuela, se ha encontrado que la dismenorrea primaria es una de las 25 principales causas de morbilidad en la región, resultando que de una tasa específica por 100.000 mujeres entre 15 y 25 años de edad, 1462 padecen esta patología (19).

El diagnóstico de la dismenorrea primaria se hace por exclusión, al descartarse todas las patologías orgánicas de orden ginecológico. Con la ayuda de la anamnesis, para precisar características semiológicas, y con un adecuado examen clínico se alcanzan precisiones diagnósticas. La fisiopatología de la dismenorrea primaria pudiera estar relacionada con la segunda fase del ciclo menstrual, después de la ovulación, cuando se configura anatómicamente el cuerpo lúteo, el cual es el encargado de producir fundamentalmente progesterona, sustancia que se encargará de actuar entre otros sitios en el endometrio, donde producirá conversión de proliferativo a secretor, a las dos capas funcionales endometriales. Las Prostaglandinas con mayor presencia a nivel endometrial son la Prostaglandina E-2, y la F-2 Alfa. La primera produce notable vasodilatación y disminuye la agregabilidad plaquetaria, jugando un papel importante en el establecimiento de las características normales propias del sangrado menstrual. La otra Prostaglandina presente en el tejido endometrial en fase de descamación, es potente estimulante de la contractilidad uterina, lo que produce vasoconstricción marcada que al final viene a ser la generadora de la isquemia tanto miometrial como endometrial. La mayor producción de prostaglandi-

nas y su liberación por el tejido endometrial, constituyen condición causal para la dismenorrea primaria (26-28). En los últimos años se ha producido una verdadera explosión sobre los conocimientos básicos de las funciones y de las alteraciones de los bioelementos zinc, hierro y cobre en los animales experimentales y en los seres humanos relacionándolas con la producción de enfermedades y trastornos. La ingesta inadecuada de los mismos deteriora las funciones celulares y tisulares y, por lo general, producen enfermedades (29-31).

El zinc se relaciona con los procesos inflamatorios e infecciosos, con diversas funciones reguladoras, con el metabolismo intermediario del cobre y hierro, con la función eritropoyética, con la cicatrización de las heridas y con diversas funciones nerviosas (32,33). El zinc participa en el mantenimiento de la estructura y función de los receptores de las hormonas esteroideas (34). El cobre modula la actividad de los neutrófilos, posee acción bactericida, efectos anti-inflamatorios y desempeña un cierto papel en el proceso de la inflamación (35). La Relación cobre/zinc es una razón matemática que se emplea en la actualidad en el diagnóstico y pronóstico de diversas situaciones clínicas, así como para evaluar la respuesta de las mismas a los tratamientos aplicados. En diversos procesos patológicos habitualmente se cuantifican las concentraciones plasmáticas de cobre [CuP] o de zinc [ZnP] de manera individual. En estos procesos con pocas excepciones, se encuentra un incremento en el cobre y una disminución simultánea en los niveles del zinc. Sin embargo, la relación [CuP/ZnP] 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 zinc (36,37).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y muestra

Se realizó una encuesta epidemiológica a 100 mujeres estudiantes de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de los Andes, para seleccionar 39 con edades comprendidas entre 17 y 21 años de edad, subdivididas en dos grupos; **A**: 14 controles sin dismenorrea primaria y grupo **B**: 25 con dismenorrea primaria (diagnosticada clínicamente). Dando cumplimiento a las normas de la Legislación Médica Venezolana, se realizó una carta de compromiso entre las pacientes, los médicos y

el responsable del trabajo de investigación. Esto con la finalidad de dejar claro, que los pacientes aceptaban bajo su propia voluntad ser evaluados clínicamente, muestreados y fotografiados entre otras cosas.

Para la selección de la muestra de estudio se siguieron los siguientes criterios:

Fueron excluidas del estudio las mujeres con:

Ovarios poliquísticos, enfermedades tiroideas, ciclos ováricos no fijos, enfermedades hormonales, no nulíparas, con terapias a base de medicamentos con calcio, enfermedades renales, consumo de anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino liberador de cobre, actividades deportivas frecuentes.

Fueron incluidas en el estudio las mujeres:

Nulíparas, con ciclos menstruales regulares (28 días), con edades entre 17-21 años, con diagnóstico clínico de dismenorrea primaria y sin terapia medicamentosa para la enfermedad bajo estudio.

Obtención de las muestras

Las muestras de sangre se tomaron por punción de la vena del antebrazo derecho, se les extrajo un volumen de 5 mL, con tubos vacutainer no heparinizados, entre las 7 y 9 de la mañana, con el objeto de evitar las variaciones circadianas de los micronutrientes en estudio, se dejó coagular espontáneamente, en el mismo tubo a 37 °C, centrifugándose posteriormente a 3.000 rpm., durante 15 minutos para asegurar la fácil obtención de una adecuada cantidad de suero. El suero obtenido fue trasladado a tubos de vidrio con tapa hermética de bakelita, rotulados e identificados y se conservaron en refrigeración a una temperatura de -4 °C hasta el momento de su análisis.

La primera muestra se recolectó aproximadamente dos días antes de la menstruación, es decir el día 26 del ciclo menstrual. La segunda muestra fue tomada, el segundo día de haber llegado la menstruación.

Aparatos

Para la determinación de cobre y zinc se empleó, un equipo de espectroscopia de absorción atómica, marca Varían, Inc. (México), Modelo AA140, equipado con un

nebulizador de impacto, lámparas de cátodo hueco marca Varían para los diferentes elementos bajo estudio y un mechero con ranura 10 cm. para la llama de aire/acetileno.

Una centrifuga de mesa, Marca Rolco SRL (Buenos Aires, Argentina), Modelo CM 2036. Otro equipo utilizado en este trabajo fue una bomba peristáltica (Gilson Miniplus-2) con tubos de polivinilo que se utilizó como instrumento de propulsión de soluciones (patrón, muestra o agua) que se mezclaron en línea en una proporción de 1:1 (v/v) a través de un arreglo instrumental, diseñado en nuestro laboratorio.

Reactivos

Todos los reactivos utilizados en este trabajo fueron del más alto grado analítico, marca Merck, Alemania. Se prepararon soluciones patrones de 1000 mg L⁻¹ cobre y zinc al disolver cantidades apropiadas de nitratos de cobre (99%) y zinc metálico (99.99%). De estas soluciones se prepararon diariamente patrones de trabajo para los elementos por dilución sucesiva usando los mismos reactivos. El agua que se usó para la preparación de todas las soluciones y para enjuagar el material de laboratorio fue del tipo Milli-Q doblemente de-ionizada con resistividad específica de 18 MW cm., obtenida en un sistema Milli-Q Plus.

Tratamiento del material

Para la preparación de soluciones y lavado del material de laboratorio se empleó agua desionizada de alta pureza Milli-Q (18 MW cm⁻¹ de resistividad). Todo el material utilizado (vidrio, polietileno, entre otros) fue lavado y luego fue sumergido en una solución de HNO₃ al 20% v/v durante por lo menos 12 horas y se mantuvo en la solución ácida hasta que se utilizó, con el objeto de eliminar cualquier tipo de contaminación del material y sobre todo trazas de los elementos en estudio. Al momento de utilizar el material, este se enjuaga con agua desionizada y se cura con la solución a utilizar.

Metodología analítica

La determinación de cobre y zinc se realizó por espectroscopia de absorción atómica acoplada con inyección en flujo continuo (EAA-IFC) en un equipo Varían,

modelo AA. El método utilizado fue desarrollado y optimizado en el Laboratorio de Espectroscopia Molecular de la Facultad de Ciencias de La Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela (38,39).

Para la obtención de la concentración de cobre y zinc se realizaron curvas de calibraciones: entre 0 y 5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ a partir de soluciones patrones de zinc y de cobre metálico, a razón de 1.000 ppm.

Para la evaluación de la exactitud del método analítico se realizaron estudios de recuperación y análisis de dos muestras certificadas de suero (SRM) y certificadas por National Institute of Standards and Technology (NIST) de Estados Unidos.

La evaluación estadística de los datos con un nivel de confianza del 95%, se realizó en el STATISTIX 7.0 for Windows, se aplicó el test de Student's y el análisis factorial de dos factores para efectos fijos (ANOVA) para expresar las diferencias significativas entre los dos grupos bajo estudio. El nivel de significación estadístico se determinó a un $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio involucró 39 pacientes con edades promedio expresadas en años de $19,9 \pm 1,51$, para el **grupo A** ($n=14$) y $19,8 \pm 1,3$ para el **grupo B** ($n=25$). Los Coe-

ficientes de variación obtenidos de 7,61% (grupo A) y 6,6% (grupo B), evidencian homogeneidad en las edades de los grupos estudiados.

En la Tabla I se muestran los resultados obtenidos para los elementos determinados analíticamente, oscilando los coeficientes de variación para los elementos en estudio entre un rango para los dos grupos estudiados y evaluados de 19,75 y 32,89%, estos resultados evidencian la poca dispersión en las muestras analizadas, indicándonos gran homogeneidad en los datos obtenidos entre los grupos. Igual se reportan los niveles séricos para cada elemento en los 2 grupos antes (**a**) y durante (**d**) la menstruación, expresados como media \pm desviación estándar (DS) con sus respectivos rangos máximos y mínimos y coeficiente de variación (CV). Se realizó un análisis de Correlación de Pearson, evidenciándose que la variable dependiente dismenorrea primaria no está correlacionada con la edad y por lo tanto la edad fue omitida de los posteriores análisis estadísticos. El comportamiento de la variable edad podría explicarse debido a que la patología estudiada, se hace marcada precisamente en el rango de edad entre 17 y 21 años, si el rango de edad estudiado, hubiese sido más amplio, tal vez era posible evidenciar alguna influencia de esta variable, sin embargo el objetivo de este trabajo de investigación era precisamente el estudio de la patología en su etapa

Tabla I
Resultados analíticos obtenidos y estadística descriptiva global simple de los grupos A y B

Parámetro	(A) Controles (n=14)			(B) Pacientes (n=25)		
	Edad	Cu (mgL^{-1})	Zn(mgL^{-1})	Edad	Cu (mgL^{-1})	Zn(mgL^{-1})
Media \pm DS	19,9 \pm 1,51	a:1,56 \pm 0,43 d:1,28 \pm 0,34	a:1,06 \pm 0,23 d:1,21 \pm 0,24	19,8 \pm 1,3	a:1,64 \pm 0,52 d:1,88 \pm 0,61	a:1,21 \pm 0,34 d:0,94 \pm 0,27
C.V (%)	7,61	a: 27,25 d: 26,79	a: 21,27 d: 19,75	6,6	a: 31,86 d: 32,89	a: 28,49 d: 28,31
Máximo	21	a: 2,66 d: 2,24	a: 1,60 d: 1,76	21	a: 2,79 d: 3,17	a: 1,86 d: 1,33
Mínimo	17	a: 0,89 d: 0,78	a: 0,72 d: 0,96	17	a: 0,78 d: 0,78	a: 0,75 d: 0,42
Mediana	21	a: 1,46 d: 1,21	a: 1,00 d: 1,14	20	a: 1,51 d: 1,72	a: 1,10 d: 1,01

* a: antes de la menstruación *d: durante de la menstruación.

más crítica y el comportamiento del cobre y el zinc frente a ella. Las concentraciones de los elementos estudiados (cobre y zinc) están expresadas en mgL^{-1} .

Los resultados obtenidos reportan niveles de cobre y zinc para el **grupo A** (antes de la menstruación) de $1,56 \pm 0,43 \text{ mgL}^{-1}$ y $1,06 \pm 0,23 \text{ mgL}^{-1}$, respectivamente.

Durante el segundo día menstrual para cobre y zinc de $1,28 \pm 0,34 \text{ mgL}^{-1}$ y $1,21 \pm 0,24$ respectivamente. Para el **grupo B** se obtuvieron niveles de $1,64 \pm 0,52 \text{ mgL}^{-1}$ de cobre y $1,21 \pm 0,34 \text{ mgL}^{-1}$ de zinc (antes de la menstruación) y de cobre $1,88 \pm 0,61$ y $0,94 \pm 0,27 \text{ mgL}^{-1}$ de zinc (durante la menstruación).

En los resultados obtenidos se observa que el **grupo A** mostró niveles de ambos elementos dentro de los rangos reportados en la literatura como de referencia (33) y listados en la Tabla II, igualmente se evidencia el efecto antagonista presente entre estos elementos, ya que los niveles de cobre antes de la menstruación fueron superiores y por consiguiente el zinc se adapta a esta variaciones homeostáticas, al descender los niveles de cobre sérico el zinc aumenta. Este comportamiento se observa gráficamente en la Figura I y II.

Tabla II
Niveles de referencia en sangre y/o suero de cobre y zinc

Elemento	Sangre y/o suero*
Cobre	1.5 – 4
Zinc	0.5 – 2

* mg L^{-1}

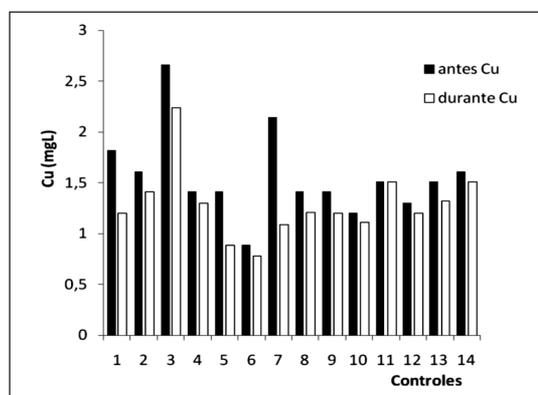


Figura I. Niveles de cobre en el grupo A (control) antes y durante la menstruación

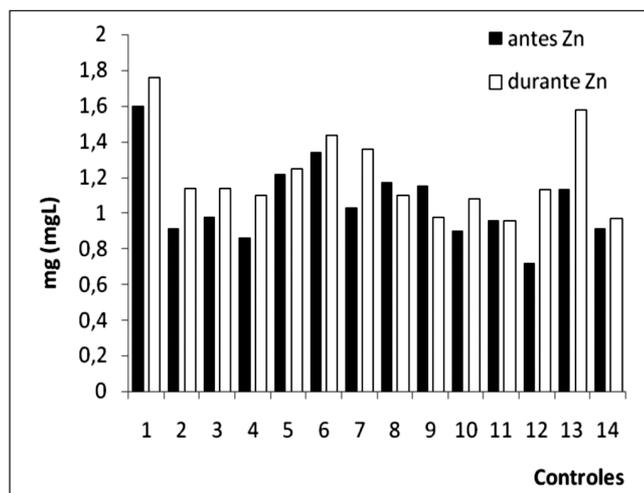


Figura II. Niveles de zinc en el grupo A (control) antes y durante la menstruación

Es fácil observar gráficamente que los niveles séricos de zinc, estaban por debajo del rango de referencia reportado (ver Tabla III), con marcado efecto durante el segundo día de la menstruación ($0,94 \pm 0,27 \text{ mgL}^{-1}$). Igualmente se observa la relación antagonista existente y ya conocida entre ambos elementos, al igual que en el grupo anterior. Las Figuras III y IV muestran estos comportamientos.

Los elementos estudiados, mostraron diferencias estadísticas altamente significativa con un $p < 0,05$ entre los grupos. Los resultados obtenidos estadísticamente nos permiten asumir que el cobre y el zinc influyen en la exa-

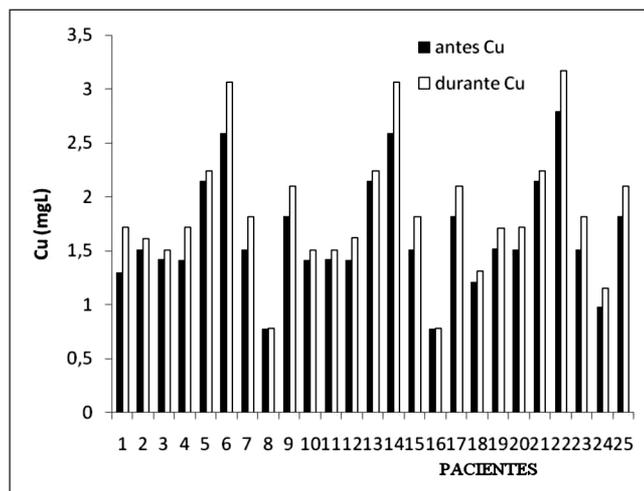


Figura III. Niveles de cobre en el grupo B (bajo estudio) antes y durante la menstruación

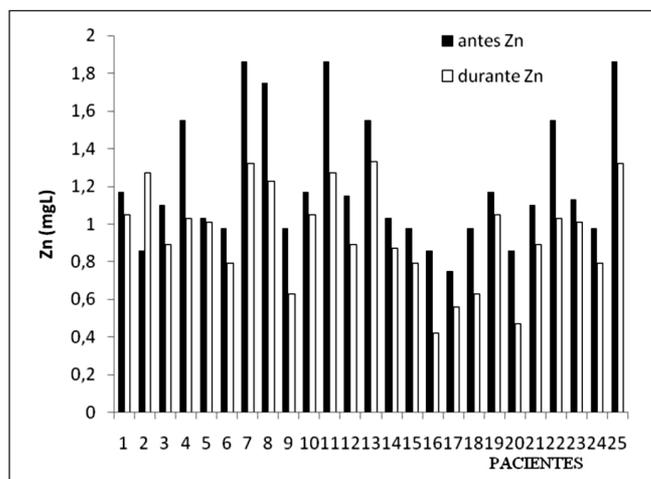


Figura IV. Niveles de zinc en el grupo B (bajo estudio) antes y durante la menstruación

cerbación de la patología estudiada, produciendo alteraciones directas sobre las prostaglandinas, como esta reportado en los estudios de investigadores anteriores. Específicamente el cobre, elemento que en esta investigación se encontró en concentraciones superiores en el **grupo B** con diferencias estadísticas altamente significativas en comparación con el **grupo A** durante la menstruación ($p=0,0026$).

En relación a los niveles séricos iniciales en ambos grupos no se encontraron diferencias significativas ($p=0,63$). Los niveles de zinc en el **grupo A y B** antes de la menstruación no mostraron diferencias significativas con un $p=0,16$. Sin embargo, durante la menstruación arrojó un $p=0,0033$. Este resultado evidencia que efectivamente el cobre se ve afectado por la alteración de las prostaglandinas, siendo probablemente uno de los responsables de las molestias que se presentan en esta patología y otros efectos secundarios motivados por el descenso brusco del zinc, tales como alteración en la síntesis y excreción de la hormona folículo estimulante (FSH), de la hormona luteinizante (LH), desarrollo anormal del ovario, alteraciones del ciclo menstrual. Inclusive esta carencia de zinc puede conllevar probablemente a desordenes hematológicos y bioquímicos, interesantes de estudiar y evaluar. Sin embargo, este objetivo será parte y se cumplirá como complemento en otro trabajo de investigación.

Conociendo que el zinc es un mediador esencial e indispensable en el sistema inmunológico, es probable

que su déficit sea uno de los causantes de las anemias presentes en esta patología y otros síntomas asociados a su carencia, tales como debilidad ósea y muscular, fragilidad capilar, estados depresivos, entre otros.

Se realizó estudio estadístico utilizando ANOVA para afianzar los resultados anteriores, reportando el mismo que no existen diferencias entre la concentración sérica de cobre antes y durante la menstruación en el grupo A con un $p=0,29$. Sin embargo, el grupo B presentó diferencias altamente significativas con $p=0,0007$ entre el cobre antes y durante el evento menstrual, igual caso ocurrió para el zinc con un $p=0,0004$.

ESTUDIO DE LA RELACIÓN CU/ZN

La relación cobre/zinc se calculó para los grupos **A y B**, con niveles de $1,07$ y $1,06 \text{ mgL}^{-1}$ antes y después respectivamente para el grupo A y para el grupo B de $1,36$ y $1,97 \text{ mgL}^{-1}$ antes y después respectivamente. En las Figuras V, VI, VII y VIII se muestran gráficamente estos comportamientos. Aunque la relación matemática por reportes de algunos autores (32-35,36-40) manifiestan que debe encontrarse en la unidad o muy cercana a ella (con un margen de $\pm 5\%$) para poder descartar cualquier patología en el cuerpo humano. Sin embargo, para ambos grupos se encontraron antes de la menstruación valores por encima de 1 (uno). La variación observada en el **grupo A** podría explicarse que aun siendo la menstruación un evento natural del organismo, indudablemente debe prepararlo para el mismo, alterando reversiblemente algunas funciones.

Durante el ciclo menstrual (segundo día) la relación matemática se encuadró dentro del valor referido como indicador biológico para el grupo control (permitiendo esto descartar que el valor inicial obtenido se deba a una patología). Caso contrario observaron las pacientes del **grupo B**, casi duplican el valor reportado como indicativo de ausencia de patología clínica.

Estos resultados permiten asumir que la dismenorrea primaria afecta probablemente de forma reversible los niveles séricos de cobre y zinc.

Los resultados obtenidos en este trabajo con respecto al comportamiento observado entre los niveles séricos de los elementos determinados en ambos grupos

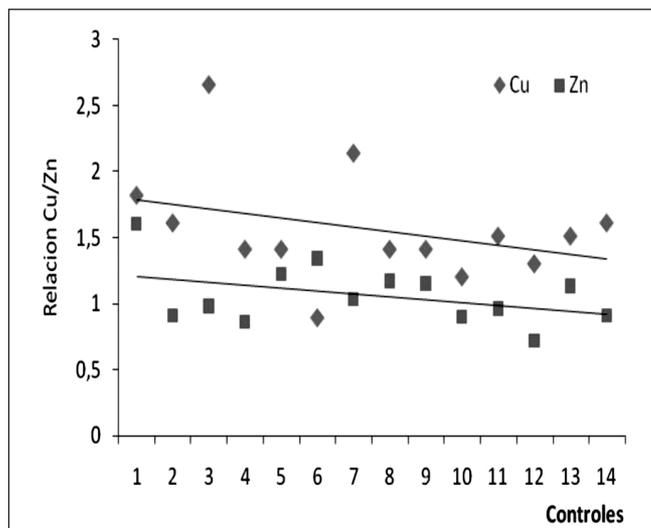


Figura V. Relación Cu/Zn en Grupo A (controles) antes de la menstruación

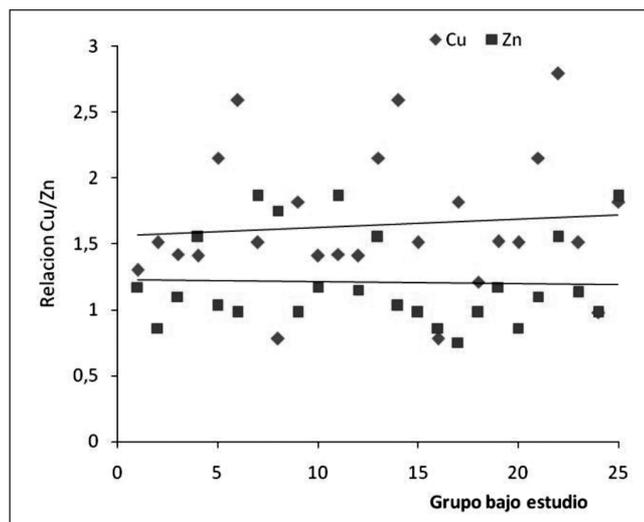


Figura VII. Relación Cu/Zn en grupo B (pacientes) antes de la menstruación

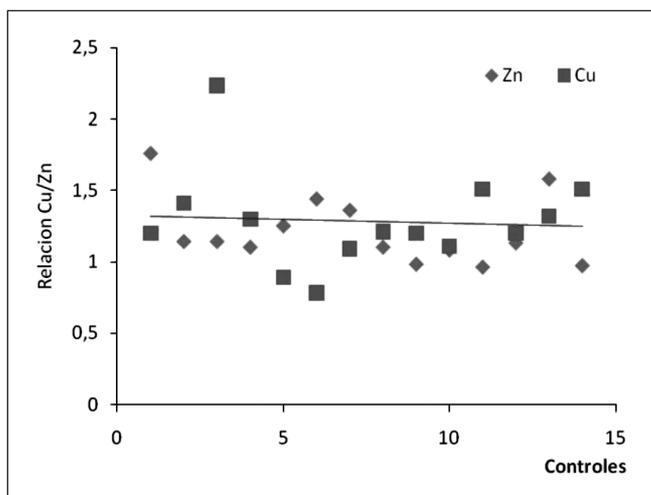


Figura VI. Relación Cu/Zn en Grupo A (controles) durante la menstruación

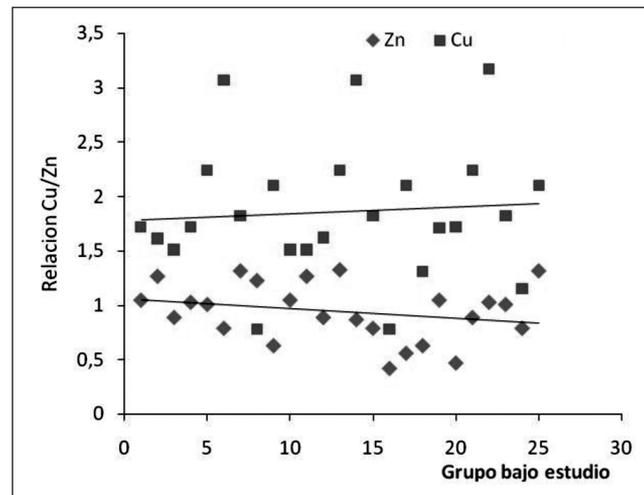


Figura VIII. Relación Cu/Zn en grupo B (pacientes) durante la menstruación

evaluados, podemos decir con un 95% de confianza que se encuentran en concordancia con lo descrito por otros investigadores (34-39), los cuales reportan que está demostrado que el cobre y el zinc son elementos importantes en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del ciclo menstrual, corroborando estos resultados igualmente nuestra hipótesis planteada. Como hallazgo importante de la investigación, se encontró que el zinc está disminuido en las pacientes que presentan la patología en estudio. Así mismo, los niveles séricos de cobre

aumentados antes y durante la menstruación en el **grupo B**, estos resultados pudieran ser indicadores que este elemento traza está influyendo en la producción de los síntomas de la patología estudiada, concordando con lo reportado por varios autores (40-43), quienes encontraron que el cobre lleva a alteración de las prostaglandinas, por consiguiente estimulando la contractilidad uterina, esto pudiera estar relacionado con el dolor presentado por las pacientes del **grupo B** y los hallazgos en los niveles séricos de los elementos estudiados.

CONCLUSIONES

Los resultados de la presente investigación muestran que las mujeres que presentan dismenorrea primaria, observaron un incremento significativo de los niveles de cobre, permitiéndonos asumir que este bioelemento pudiera ser el responsable principal de los síntomas y molestias de la referida patología. Sin embargo, un estudio más contundente, con un mayor número de pacientes sería necesario para aseverar esta presunción.

La relación cobre/zinc, puede resultar un buen indicador bioquímico para esta enfermedad.

Los problemas o conductas depresivas manifestadas por las pacientes al médico tratante y evaluador de la patología, bien podría explicarse por la disminución brusca de los niveles séricos zinc. Evidenciándose el efecto antagonista entre los elementos determinados (37, 40,41).

En este estudio se encontraron diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$) entre ambos grupos, podría asumirse que mujeres con dismenorrea primaria están más predispuestas a marcados estados depresivos, previo y durante el proceso menstrual.

Varios autores han reportado que niveles de zinc por debajo de su rango normal predispone a conductas depresivas (32, 44-50).

Agradecimiento: Agradecemos al CDCHT-Mérida, por el apoyo y financiamiento de este trabajo. Proyecto identificado con el código **FA-396-06-07-B**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 2004; 50: 626-640.
- (2) Monterrosa Castro A. Disminorrea primaria: visión actual. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2005; 52(4): 52-70.
- (3) A Barnea and G Cho. Copper amplification of prostaglandin E2 stimulation of the release of luteinizing hormone-releasing hormone is a postreceptor event. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84(2): 580-584.
- (4) Eby GA. Zinc treatment prevent dysmenorrhea. *Med Hypotheses*. 2007; 69 (2) 297-302.
- (5) Colston AW. Disminorrea, síndrome premenstrual y otras alteraciones En: Howard WJ, Colston AE, Burnet LS eds. *Tratado de ginecología de Novak*. Interamericana McGraw-Hill, México 1991:211-230.
- (6) Hillen TI, Grbavac SL, Johnston PJ, Straton JA y Keogh JM. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc. Health*; 1999; 25:40.
- (7) Kelly RW, Abel MH. Copper and zinc inhibit the metabolism of prostaglandin by the human uterus. *Biol Reprod*. 1983; 28:883-889.
- (8) Goei GS, Ralston JL, Abraham GE. Dietary Patterns of patients with Premenstrual Tension. *J Appl Nutr*. 1982; 34:1-8.
- (9) Kolodsky J. Nutrients to help uncramp your style. *Prevention*. 1982, 143-48.
- (10) Abraham GE. The calcium controversy. *J Appl Nutr*. 1982; 34:69-73.
- (11) Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 133:245-52.
- (12) Sugino N, Karube-Harada A, Sakata A, Takiguchi S and Kato H. Different mechanisms for the induction of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone in human endometrial stromal cells. *Hum Reprod*. 2002; 17(7):1709-14.
- (13) Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol*. 1996; 1: 55-59.
- (14) Waller KG, Shaw RW. Endometriosis, pelvic pain and psychological functioning. *Fértil Steril*. 1995; 63: 796-800.
- (15) Wilson C, Emans SJ, Mansfield J, et al. The relationship of calculated percent body fat, sports participation, age, and place of residence on menstrual patterns in healthy adolescent girls at an independent. *New England high school. J Adolesc Health care*. 1984; 5: 248-253.
- (16) Abu JL, Konje JC. Leukotrienes in gynecology: the hypothetical value of anti-leukotrienes therapy in dysmenorrhea and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000; 6(2): 200-205.
- (17) Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic pelvic pain: Prevalence, health related quality of life and economics correlates. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 321-327.
- (18) Davies L, Gangar KF, Drummond M, et al. The economic burden of intractable gynecological pain. *J Obstet Gynaecol*. 1992;12 (5): 54-56.
- (19) Corporación de Salud del Estado Mérida. Informe Epidemiológico de enfermedades notificables EPI-15. Mayo 2000.
- (20) Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhea in young women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 588-594.
- (21) Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med*. 1984;77: 87-92.
- (22) Harlow S, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstetric and Gynaecol*. 1996; 103: 1134-1142.
- (23) Balbi C, Musone R, Menditto A, et al. Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 91(2): 143-148.

- (24) Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R. Cigarette Smoking, alcohol consumption and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology* 1994; 5: 469-472.
- (25) Schroeder B, Sanfilippo J. Dysmenorrhea and pelvic pain in adolescents. *Pediatrics Clinics of North America*. 1999; 46 (3): 555-571.
- (26) Harlow SD, Matanoski GM. The association between weight, physical activity and stress and variation in the length of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol*. 1991; 133: 38-49.
- (27) Sánchez F. Dismenorrea. En: Botero J, Jubiz A, Henao G. *Obstetricia y Ginecología*. 6 Ed. Medellín; 1999.p.70-89.
- (28) Maya RA, Moisa CF, Morales F, et al. Transdermal Glycerol Trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*.2000;69(2):113-118.
- (29) Mertz W. The essential trace elements. *Science*.1981; 213: 1132-1138.
- (30) Reinhold J. Trace elements- A selective survey. *Clin Chem*. 1975; 21: 476-500.
- (31) Cunningham B, Bass S, Fuh G, Wells J. Zinc medication of the binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. *Science*.1990; 250: 1709-1712.
- (32) Rosado J. Deficiencia de Zinc y sus implicaciones funcionales. *Salud Pública, México*.1998.
- (33) Aggett P. Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. *Clin endocrinol metanol*.1985; 14: 513-543.
- (34) Hambidge M, Krebs N. Zinc, diarrhea, and pneumonia. *J Pediat*.1999;135: 661-664.
- (35) Underwood E. Copper. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. Academic Press. 4th. Edition. New York. 1997.pp. 56-108.
- (36) Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I. Analysis of serum copper and zinc levels and copper/zinc ratios in skin diseases. *J Dermatol*.1993; 20: 21-24.
- (37) Alarcón OM, de Gamboa M, Silva MT, Urdaneta-Carruyo E, Ramírez M. Niveles séricos de cobre y zinc y relación Cu/Zn en niños con leucemias agudas y linfomas de Hodgkin. *Bol Med Hosp. Infant Mex*. 1995; 52: 399-497.
- (38) Di Bernardo M, Cova Y, Burguera M, Burguera J, Alarcón O. Serum essential elements in patients with vitiligo treated with copper. *Trace Element and Electrolytes*.2002; 11:29-31.
- (39) Di Bernardo M, García M, Alarcón O, P de Burguera, et al. Valoración de niveles séricos y óseos de calcio, cobre, estroncio, hierro, magnesio y zinc en pacientes con osteoporosis. *Revista VITAE*. 2005; 23: 1317-987x.
- (40) Ramírez Parra M. Niveles séricos de cobre (cu) y zinc (Zn) y relación Cu/Zn en embarazadas con preeclampsia. [Tesis doctoral]. Mérida: I.A. Hospital Universitario de los Andes, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes; 2001.
- (41) Suciú A, Chirulescu Z, Zeana C, Pirvulescu R. Study of serum ceruloplasmin and of the copper/zinc ratio in cardiovascular diseases. *Ann Med Intern* 1993; 30: 193-200.
- (42) Sullivan J, Blotcky A, Jetton M, Hahn H, Burch R. Serum levels of selenium, calcium, copper, magnesium, manganese and zinc in various human diseases. *J. Nutr*. 109: 1432-1437.1979.
- (43) Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 655-661.
- (44) Fernando Cepeda H, Ann Taylor. *Introducción a la psicología: Una visión científica humanística*.II Edición, PEARSON. Prentice Hall. 2006.
- (45) Prasad A, Oberleas D. *Trace Elements in Human Health and Disease*. Vol I. Zinc and Copper. Academic Press. New York. 1976.
- (46) Smith RP. Dolor pélvico cíclico y dismenorrea. *Clínicas de Ginecología y Obstetricia Temas actuales* 1993; 4: 739-750.
- (47) María Santini. Cobre su uso parenteral. *Bioteconómica* 2006; (23).45-49.
- (48) Salgueiro J, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia M, Calmanovivi G, Caro R, De Paoli T, Hager A, Weill R, Boccio J. Zinc: Concepts on an essential micronutrient. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 49: 1-12. 1999.
- (49) Hokanen V, Konttinen YT, Sorsa T. *Element Electrolytes Health Dis* 1991; 5: 261-263.
- (50) Jay MS, Durant RH, Shoffitt T, et al. Differential response by adolescents to naproxen sodium therapy for spasmodic and congestive dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care* 1986; 7(6): 395-400.