

COBRE OLIGOELEMENTO ESENCIAL

Carmona Ruiz, E.*, Ortega Comunian, L.*, San Emeterio Barrangán, M.M.*, San Martín Bacaicoa, J. **

* Médico. Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia. UCM

** Catedrática de Hidrología Médica. UCM

RESUMEN:

Oligoelemento esencial en la vida, interviene en la movilización de las reservas de hierro y su oxidación, posibilitando su utilización para la síntesis de Hb. Es necesario para mantener la integridad del colágeno, la elastina y SNC. Podría ser utilizado como screening de determinados tumores.

Palabras clave: cobre, metabolismo, patología.

SUMMARY

Copper is an essential oligoelement to life, it mediates in the mobilization of the iron reserves and in its oxidation. It makes possible the iron use to synthesis the Hb. It is necessary to keep up the integrity of the collagen, elastin and the Central Nervous System. Copper could be used as a screening method to detect some tumours.

Key words: Copper, metabolism, pathology.

1-INTRODUCCION:

- DEFINICION: Es después de la plata, el mejor conductor del calor y la electricidad. De masa atómica 63.5, pertenece al grupo IB de la clasificación periódica de los elementos de transición. El cobre se encuentra presente en la naturaleza, sobre todo bajo forma de sulfuros en las rocas basálticas. Los granitos son muy pobres en este elemento. El cobre posee dos grados de oxidación. En las rocas es más frecuente de valencia 1, en solución las sales de

cobre son inestables y se vuelven cúpricas en un rendimiento de 1/1000000, siendo estas sales insolubles. Existen una serie de circunstancias en las que se produce una disminución en la concentración de cobre:

- Las sales desarrolladas sobre rocas pobres.

- Las sales con pH alcalino.

- Las sales ricas en nitrógeno, provenientes de los abonos, fertilizantes...

El cobre se comporta como un fuerte bactericida pudiendo 1 g de este elemento destruir hasta 5000 g de microorganismos.

- IMPORTANCIA: Oligoelemento esencial en la vida. Es un componente de la ceruloplasmina y enzimas como la citocromo-c-oxidasa, la monoaminoaminooxidasa, la tirosina y la lisiloxidasa. Interviene en la movilización de reservas de hierro y su oxidación, posibilitando su utilización para la síntesis de hemoglobina. Es necesario también para mantener la integridad del colágeno, la elastina y para el SNC.

- ANTECEDENTES HISTÓRICOS: Fue Hurt ⁽¹⁾ en 1928, el que observó que sometiendo a las ratas a un régimen exento de cobre, les provocaba una anemia. Indicando así el papel esencial del cobre.

En 1931 Joseph ratificó el mismo fenómeno en un niño desnutrido.

2- METABOLISMO Y BIODISPONIBILIDAD:

- FUENTES Y R.D.A: Los aportes recomendados de cobre: Han sido definidos por " THE FOOD AND NUTRITION BOARD OF THE NATIONAL RESEARCH COUNCIL" en los EEUU (1980), y van de los 0.6 mg/día en el recién nacido a los 2-3 mg/día en el adulto. Cuando los bebés son de bajo peso la

Academia Americana de Pediatría (1985) modula la toma diaria en función de la necesidad calórica (90 mg/100 kcal). La concentración en leches comercializadas varía de 60 a 480 ug/l según los países (en Japón la concentración es inferior a las dosis recomendadas).

Los alimentos más ricos en este oligoelemento son: hígado, cacao, nueces, trigo, avena, soja, marisco y crustáceos.

- **ABSORCION:** El 30-40% se absorbe en el tracto digestivo proximal. Dependiendo ésta del contenido en ácido ascórbico, zinc y fructuosa de la dieta. El consumo de alcohol en cantidad moderada tendría un efecto benéfico en la absorción del cobre, pero el mecanismo no es conocido. Fisiológicamente la absorción depende de dos etapas: 1) captación por células mucosas, 2) traspaso a la circulación portal por la membrana serosa.

- **TRANSPORTE:** A lo largo del plasma por un transporte activo, a través de la mucosa intestinal, el cobre es conducido por albúmina y unos aminoácidos. La incorporación a los hepatocitos necesita energía y presencia de agrupamientos sulfídricos. En los hepatocitos el 50% del cobre se une de manera reversible a unas proteínas y el 20% a la cromatina ácida del núcleo. Abandona el hígado fuertemente unido a la ceruloplasmina, representando el 40-45% del cobre plasmático, el resto unido a la albúmina y a unos componentes de bajo peso molecular. En los glóbulos rojos está unido a la superóxido dismutasa, jugando un papel de protección de las células^(1 bis).

- **NIVELES:** El cuerpo humano contiene de 72 a 100 mg de cobre. Estando 10 veces más concentrado en el hígado, 5 veces más en el cerebro que dentro del bazo o en la sangre. Siendo el hígado el principal órgano de reserva.

Variaciones:

- **Con el sexo:** Las diferencias se establecen después de la pubertad, donde las mujeres tienen un cobre plasmático más elevado que los hombre. Puede ser interpretado como una diferencia hormonal.

- **Con la edad:** En el nacimiento la cupremia es bastante baja aumentando muy rápidamente durante el primer año⁽²⁾, después el aumento baja en relación con el crecimiento, hasta la pubertad. Hovat⁽³⁾ puso en evidencia una correlación muy

poderosa entre la estatura y la cupremia. Después de la pubertad el cobre plasmático aumenta en el hombre con la edad. En la mujer, el mismo aumento es ocultado por una importante dispersión en relación con la impregnación hormonal. Se acumula con la edad, en forma de cobre libre, existiendo riesgo de provocar una intoxicación, sobre todo en le cerebro.

- **Ritmos:** La eliminación urinaria del cobre varía con las épocas del año y con el tipo de alimentación⁽⁴⁾. Siendo más elevado en verano, época donde el consumo de frutas y legumbres es mayor. Gallacher⁽⁵⁾ observó una variación intraindividual de la cupremia comprendida entre el 3.7 y 9.2 %; estudiando dos grupos de mujeres, uno con una alimentación habitual y otro con unidad metabólica. Solomons⁽⁶⁾ observó resultados similares.

- **Con el ejercicio:** Participa en numerosos procesos fisiológicos indispensables en el curso del ejercicio. Si el consumo de cobre está de acuerdo con los aportes recomendados, su concentración plasmática no se modifica por una actividad física intensa.

- **Con el peso:** El cobre plasmático es un 20 % mayor en individuos obesos que en los de peso normal.

- **Con la situación geográfica:** El contenido en cobre de los cabellos tiende a reflejar diferencias geográficas y varían de 10 a 20 mg/Kg. Helgeland⁽⁷⁾ observó las mismas variaciones geográficas sobre el suero, atribuyéndolo a los grados de polución atmosférica o bien a diferencias nutricionales.

- **Con el tabaco:** La acumulación en los fumadores ha sido demostrada en 1973 por Creason⁽⁸⁾. Davidoff⁽⁹⁾ y Hovot⁽³⁾ confirman este resultado. Davidoff no encontró ninguna correlación ceruloplasmina/cobre en los fumadores, correlación que sí observó en otras situaciones. El cobre plasmático aumenta al mismo tiempo que la cantidad de tabaco consumida al día. Blanuse⁽¹⁰⁾ evalúa después de muerto, el cobre en las células renales del fumador.

- **Con los medicamentos:** Finley⁽¹¹⁾ puso en evidencia que la toma de ácido ascórbico hace bajar la concentración de cobre y de la ceruloplasmina sérica. No ha sido observado ningún efecto nocivo. La acción de la vitamina C en la producción de los radicales libres es reconocida.

- Con la raza: Willians⁽¹²⁾ puso en evidencia un aumento significativo (22 %) de la cupremia en el hombre negro joven con relación al hombre caucásico de la misma edad. Esta diferencia no ha sido observada en las mujeres. Nundu (1985) observó una diferencia significativa entre el caucásico y el indio americano, un factor genético podría ser el responsable. Existen diferencias entre el agua de bebida de un grupo y la del otro que podrían explicar estas modificaciones.

Análisis: Serán efectuados preferentemente por la mañana y en ayunas, por la existencia de un ritmo circadiano, siendo su concentración máxima en estas horas. El análisis puede realizarse sobre suero o sobre plasma. Iyengar⁽¹³⁾ comparó los valores medios obtenidos en diferentes tejidos y líquidos biológicos: sangre total (0.91 mg/l), leche (255 mg/l), hígado (5.4 mg/Kg), cabellos (15.9 mg/Kg). En la orina las concentraciones son de 17 a 18 mg/24 h.

- FUNCIONES:

- Bioquímicas: El cobre es un cofactor esencial de un gran número de proteínas implicadas en las reacciones de óxido reducción, uniendo o activando el oxígeno molecular. La dopamina B-Hidroxilasa cataliza la hidroxilación de dopamina en noradrenalina, la lisina oxidasa, en la formación de tropoelastina y tropocolágeno de los vasos, del cartílago óseo, de la piel y de los pulmones, la tirosina de la piel y de los ojos, precursora de la melanina, protector de la piel. La superóxido dismutasa de los eritrocitos, del hígado y del cerebro protege la integridad celular contra el efecto tóxico de los radicales libres. La citocromo-c-oxidasa: presente en numerosos tejidos, es un eslabón de la cadena respiratoria. La ceruloplasmina: está admitido su papel superóxido dismutasa y antioxidante.

- Fisiológicas:

- Metabolismo del hierro y hematopoyético: Interviene permitiendo la liberación y el paso al plasma del hierro contenido en la mucosa duodenal, el sistema retículoendotelial y el hígado. La ceruloplasmina cataliza la oxidación de los iones ferrosos en férricos en el medio extracelular, en la superficie de las células donde el hierro ocupa lugares específicos. Esta actividad es muy importante para la captación del hierro por la transferrina. La ceruloplasmina trata igualmente de regenerar la citocromo oxidasa necesaria para la reducción intracelular del hierro.

- Síntesis de elastina y de colágeno: El papel del cobre está ligado a la actividad de la lisina oxidasa.

- Protección contra el stress: Gracias a la dopamina B-Hidroxilasa, las aminas biógenas liberadas en el momento del stress son oxidadas en el medio extracelular.

- Pigmentación: es necesario para la síntesis de melanina. En el albinismo, producido por la ausencia congénita de tirosinasa, existe una disminución de la cupremia (0.9 u.mol/l).

- La implicación del cobre: En numerosos procesos metabólicos (biosíntesis de mielina, regulación de la glucosa, en relación con los lípidos).

- EXCRECION: Existen numerosas hipótesis. Así para Selon Kressner⁽¹⁴⁾ la vía principal de eliminación del cobre, sería catabolizado por los lisosomas hepáticos. El resto sería eliminado por una ruta diferente, transcelular, sin pasar por los hepatocitos. Para Nederbragt⁽¹⁵⁾ estaría controlado genéticamente. Albers⁽¹⁶⁾ muestra que la proporción de cobre de la bilis varía entre 1.6 u.mol/l y 21.5 u.mol/l. Se excreta principalmente por la bilis, el resto de la excreción intestinal proviene de la saliva, secreciones gástricas y pancreáticas. Las otras vías de eliminación del cobre de importancia secundaria son la orina, los cabellos, el sudor.

3- PATOLOGIA:

- DEFICIT. La prevalencia de la carencia del cobre es más importante en los países menos desarrollados, estando relacionado a unas patologías graves y en alguna ocasión a defectos primarios en el metabolismo. La carencia de cobre se traduce en una bajada plasmática de la ceruloplasmina y del hierro, produciéndose una anemia sideroblástica acompañada del aumento del almacenamiento del hierro.

Fields⁽¹⁷⁾ observó un retardo en el crecimiento con alteraciones de osificación y fracturas espontáneas, anemia resistente al tratamiento con hierro, hipercolesterolemia e hipertriglicemia, lesiones del miocardio e hipertrofia cardíaca, hipotensión, alteración del SNC, hepatoesplenomegalia, neutropenia, palidez, alteración a la tolerancia a la glucosa, atrofia de la mucosa intestinal. Estos síntomas quedan explicados por la deficiencia de los enzimas del cobre, exceptuando el origen de la neutropenia que es desconocido.

Existen en el recién nacido los siguientes factores de riesgo: pequeño peso en el nacimiento, necesidades dietéticas no cubiertas por la nutrición (alimentación parenteral, leche sintética mal equilibrada, malabsorción, diarrea o enfermedad metabólica, antecedentes de malnutrición).

En la drepanocitosis se observa una carencia de zinc, al corregirla administrando zinc puede inducir a una disminución del cobre por el antagonismo entre los dos metales.

La menopausia puede ser un factor de riesgo, por seguir un régimen rico en lácteos (pobre en cobre), recomendado para evitar la osteoporosis.

En el recién nacido: Algunos autores estiman que las reservas están completas en la 20 semana de gestación. Según Shaw⁽¹⁸⁾ serían durante los tres últimos meses de embarazo. El hígado fetal es más rico en cobre y las reservas hepáticas podrían ser suficientes para varios meses, incluso un año. Pero estas reservas varían enormemente de un bebé a otro. Además el cobre se distribuye irregularmente por hígado, estando más concentrado en el lóbulo izquierdo que en el derecho.

Leche materna: la concentración de cobre es satisfactoria para el desarrollo y crecimiento de los prematuros. Esta concentración va disminuyendo a medida que pasan los meses. El cobre plasmático en el niño parece independiente de los niveles en la leche materna. La pérdida por el tracto intestinal es mínima en los niños de pecho. La leche materna puede tener también un efecto benéfico en la excreción biliar del Cu. La concentración del cobre y la ceruloplasmina de los niños prematuros, con buena salud sería resistente a los suplementos dietéticos. Probablemente la competición al nivel de la absorción intestinal con otros elementos (zinc, hierro) sea la causa.

En los prematuros: paralelamente a la bajada de la cupremia se observa una disminución del contenido mineral óseo, teniendo tendencia a fracturas espontáneas de las costillas, pero no de cráneo. La respuesta al tratamiento es rápida, los reticulocitos y los neutrofilos aumentan en 5 días, la consolidación de las fracturas en un mes. Sin embargo, los autores no están de acuerdo en el tipo de tratamiento: alimentación parenteral o régimen rico en cobre. Tyralla⁽¹⁹⁾ demostró que la alimentación parenteral sin aporte de cobre, más que en las transfusiones sanguíneas, aumenta la concentración del Cu y de la ceruloplasmina plasmática. Según Salmenderá a pesar de la

riqueza de cobre el hígado fetal sería incapaz de incorporar el cobre a la apoceruloplasmina. Ciertos autores se han propuesto utilizar la relación Cu/ceruloplasmina plasmática para poner en evidencia la madurez del hígado.

En los niños desnutridos: no parece ser que la carencia de cobre pueda manifestarse como un punto de salud.

En los niños con patología intestinal: Rodríguez⁽²⁰⁾ observó una disminución del cobre plasmático y en los cabellos en relación con la muestra. Castillo-Durán⁽²¹⁾ constata que un suplemento en cobre, en caso de diarrea aguda, acelera las pérdidas de zinc, sin restaurar más rápidamente las reservas del cobre con riesgo de provocar ciertos efectos nocivos.

Samman⁽²²⁾ dio un suplemento de 660 mg/día de sulfato de zinc en tres tomas y no observó más que débiles modificaciones de la cupremia después de seis semanas de tratamiento. Sin embargo presentaban una serie de efectos adversos: cefaleas, calambres abdominales, náuseas y pérdidas de apetito, afectando más a las mujeres que a los hombres, pudiendo tener una relación con la masa corporal y sobre todo la masa grasa.

Cuando el nivel del cobre es relativamente bajo, la fracción absorbida aumenta y las pérdidas del cobre endógeno disminuye.

Durante la menopausia: los autores insisten en un suplemento cálcico. Existe la hipótesis de que la osteoporosis puede estar asociada a un déficit alimentario en cobre.

En el anciano: Se pone de manifiesto la necesidad de un régimen equilibrado en oligoelementos, pudiéndose extrapolar esto en el caso del cobre. La concentración de cobre plasmático aumenta ligeramente con la edad. En los ancianos enfermos y con alteraciones nutricionales existe un aumento de los niveles de ceruloplasmina y del cobre plasmático. Pero un aporte extra de cobre podría tener efecto nocivo.

En hipercolesterolemia: el régimen alimenticio debe bajar los niveles de colesterol sin alterar otros elementos.

Desequilibrio alimentario: Una alimentación rica en glúcidos conduce a una deficiencia en cobre. Estudios realizados en ratas y en cerdos no han puesto de manifiesto este punto.

Enfermedades hereditarias del metabolismo del cobre:

a) Enfermedad de Menkes: enfermedad congénita unida al sexo, caracterizada por una falta de absorción del cobre. Su frecuencia es elevada en Australia (síndrome del pelo rizado). Clínica: retraso del crecimiento con anomalías óseas, afectación cerebral y cerebelosa, hipotonía, retraso mental profundo, espasticidad arterial, sinusitis. No ha sido relacionada con la anemia ni la neutropenia. Suelen morir antes de los 3 años. El cobre administrado oralmente no aumenta la cupremia. Se debe al aumento del cobre en mucosa intestinal. Tratamiento consiste en cobre administrado parenteralmente en los primeros días de vida. El diagnóstico precoz es muy difícil. Durante el embarazo la pared uterina contiene 40 veces más cobre que el normal.

b) Enfermedad de Wilson: Autosómica recesiva. Se debe a una alteración en el metabolismo del cobre. Se caracteriza por manifestaciones neurológicas, rigidez espasmódica con temblores, alteraciones psíquicas, cirrosis hepática con degeneración lenticular progresiva, alteraciones de la pigmentación. Existe acumulación del cobre hepática y cerebral. Incidencia 1/200000 sujetos. A nivel bioquímico se observa una disminución del cobre y ceruloplasmina plasmática, aumento del cobre urinario, disminución de la eliminación biliar. Tratamiento por método directo inyectando la ceruloplasmina o los estrógenos, por métodos indirectos para disminuir su absorción digestiva (régimen empobrecido en cobre o aporte de sulfato de sodio), o movilizándolo el cobre tisular de los tejidos (E.D.T.A. o mejor D-penicilina). El tratamiento actual, el más eficaz es el aporte masivo de zinc óseo.

- TOXICIDAD:

La toxicidad por exceso de cobre existe, pero los casos relacionados se declaran en determinadas situaciones (agua de bebida, medios contaminados).

Es frecuentemente producida por las aguas en bebida por el tratamiento antiálcalas que llevan: Así como por reemplazar las viejas cañerías de plomo por cañerías de cobre.

La toxicidad secundaria a la administración accidental provoca anemia hemolítica, diarrea, fotofobia, hipertonia muscular, edemas periféricos y marasmo. La penicilamina es un antídoto eficaz.

4- APLICACIONES TERAPEUTICAS:

RELACION CON LOS ESTROGENOS

Ha sido demostrado en los animales que la deficiencia de cobre conduce a la esterilidad, mientras que la administración conduce a la ovulación, por el eje hipofisario, los iones cúpricos estimulan la liberación de LH, regulado por la acción antagonista de la GnRH.

Los iones de cobre inhiben la unión del estradiol a sus receptores citoplasmáticos. La progesterona puede inducir la síntesis de la ceruloplasmina. La administración de altas dosis de cobre por vía i.v. inhibe la liberación de LH.

ANTICONCEPTIVOS

Aumento plasmático del cobre en mujeres en tratamientos con anticonceptivos orales. A los 6 meses de finalización del tratamiento no notan diferencias del cobre plasmático durante el embarazo. Existen diferencias subclínicas que no tienen efecto negativo, ni en la madre, ni en el niño. Los ACO no parecen tener efecto en el metabolismo del cobre en embarazos posteriores.

Los DIU de cobre son más eficaces que los de otra composición.

En países con alta natalidad se intenta la realización de una planificación por medio de anticonceptivos masculinos, mediante método reversible no hormonal y no obstructivo. Ha sido experimentado en monos, disminuyendo la movilidad de los espermatozoides y la actividad de estos es prácticamente nula.

COBRE E INFLAMACION

Para Engler⁽²³⁾ el aumento de la ceruloplasmina en estos procesos inhibe el ión superóxido y sus derivados.

En la AR está acompañado de un fuerte aumento de la ceruloplasmina y el hígado tiene una deficiencia en cobre. Las mujeres que toman anticonceptivos orales disminuyen en la mitad el riesgo de padecer AR.

Un defecto de la incorporación del cobre de la lysil-oxidasa provoca la pérdida de la elasticidad de numerosos tejidos ricos en elastina. Existe aumento del cobre plasmático en inmunodeficiencias primarias y secundarias.

COBRE Y SISTEMA NERVIOSO

Es un estimulante del SN de igual forma que las anfetaminas. El exceso provocaría un síndrome esquizofrénico. La histamina está regulado por dos enzimas, la histaminasa y la ceruloplasmina, un aumento del cobre aumentaría estas dos enzimas y conllevaría una degradación acrecentada de la histamina.

La hipótesis de que la epilepsia y su tratamiento están en relación con una inducción hepática de la ceruloplasmina, no está actualmente claramente explicada.

Se ha observado un aumento del cobre eritrocitario en afectos de la trisomía 21.

El insomnio es probablemente inducido por una hipercupremia. Puede ser corregido con suplementos de zinc, vitamina C y manganeso.

COBRE Y ENFERMEDADES RENALES

Aumento de la cupremia en enfermos en diálisis. Es posible que la tasa de urea altere el metabolismo hepático del cobre. Es el cobre ultrafiltrado el que está aumentando, ya que el nivel de ceruloplasmina es estable. No se observan diferencias entre los dos sexos.

COBRE Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La OMS estimó que una sobrecarga de los tejidos en cobre, con una disminución de zinc es un factor etiológico de las enfermedades cardio vasculares y de la tensión arterial.

La melanina podría ser un factor etiológico de ciertas formas de HTA, este pigmento tiene la propiedad de fijar los metales pesados, así en los negros aumenta la prevalencia de la HTA en relación con los blancos.

En la preeclampsia se observa un aumento del cobre en la placenta en relación con parturientas sin ningún problema.

El papel del cobre en la formación de la elastina hace que su insuficiencia pueda dañar la pared de los vasos y provocar su ruptura.

COLESTEROL: una disminución del cobre alimenticio aumenta la concentración del colesterol, aumentando el riesgo de arteriosclerosis.

COBRE Y ENFERMEDADES HEPATICAS

Cirrosis biliar primaria: se caracteriza por sobrecarga de cobre en el hígado. No existe correlación

entre la cantidad de cobre obtenida mediante biopsia y la de métodos histoquímicos. Pero al no estar homogéneamente repartido el cobre por el hígado la biopsia no es fiable.

Es una enfermedad con mayor prevalencia en las mujeres y con características comunes con la enfermedad de Wilson.

Cirrosis carencial: frecuente en Asia, cirrosis del niño indio, y en Africa. Aparece en el momento del abandono de la lactancia por el niño, sometido a régimen pobre en proteínas animales. Alteraciones digestivas, déficit psicomotor, hepatomegalia son sus manifestaciones. Se visualizan gránulos de cobre intrahepáticos. Su causa podría ser genética.

Cirrosis alcohólica: el cobre plasmático no aumenta en los alcohólicos con relación a la población normal. Por el contrario en los cirróticos aumenta un 25 %.

Colangitis primaria: afecta a los jóvenes presentando astenia e ictericia. El metabolismo del cobre es perturbado y su concentración aumenta en el hígado y en la orina. Y al progresar la enfermedad en el suero. Siendo la causa la disfunción del lisosoma hepático. Se propone, para realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Wilson, medir la cupremia y la cupruria.

COBRE Y CANCER

No está determinada si es una de las causas o la consecuencia del desarrollo de un tumor, o de una multiplicación celular acelerada. El aumento de cobre se sigue de la producción de radicales libres, por el mismo proceso que los síndromes degenerativos. La ceruloplasmina aumenta paralelamente, sobre todo cuando se mide como inmunoproteína.

Linfomas: se observa aumento en tejido hepático y en el suero.

Cáncer pulmonar: aumenta el cobre sérico según Huhti ⁽²⁴⁾, aunque Haines ⁽²⁵⁾ no encuentra diferencia significativa.

Cáncer de mama: se observó un aumento de la cupremia en el 62.7 % de las mujeres con metástasis a distancia.

Margalioth expuso una correlación entre la cupremia y el estado de la invasión del tumor en todos los cánceres ginecológicos, a excepción del

carcinoma ovárico, que desde el estadio I tiene un nivel muy aumentado.

Carcinoma rectocólico: la cupremia es significativamente diferente entre la muestra y los portadores del tumor. Después de la eliminación del tumor el nivel del cobre tiende a normalizarse. En caso de recidiva in situ o metástasis vuelve aumentar.

Patologías pancreáticas: Existe un aumento en la relación Cobre/Zinc (por aumento del cobre).

Hepatomas: la concentración de cobre es el doble que en la cirrosis. El cobre podría ser utilizado como screening en los cirróticos para detectar un estado precoz de una neoplasia.

5- CONCLUSIONES:

El cobre al ser un componente de la ceruloplasmina y de determinados enzimas y necesario también para el mantenimiento de la integridad del colágeno, la elastina y el SNC, es un oligoelemento esencial para la vida.

Su deficiencia por falta de aporte dietético en adultos es poco frecuente, pero sí se observa en niños desnutridos con alimentación láctea prolongada y pacientes con nutrición parenteral total.

Podría ser utilizado para el tratamiento de determinadas patologías, así como método de screening en algunos tumores.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- HURT E. B., STEENBOCK H., WADDELL J., ELVEHJEM C.A., 1928. Iron in nutrition. VII Copper used as a supplement to iron for hemoglobin hindering in the rat. *J. Biol Chem.*, 77:797-812.
- 1 bis.- CHAPPUIS, Ph., 1991. Les oligoéléments en médecine et biologie. Ed. Medic. Intern.
- 2.- LOCKITCH G., HALSTEAD A.C., WADSWORTH L., QUIGLEY G., RESTON L., JACOBSON B., 1988. Age-and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E. And related proteins. *Clin. Chem.*, 34:1625-1628
- 3.- HOVAT O., TARALLO P., GUEGUEN R., LOCUTY J., SIEST G., 1987. Valeurs de référence du cuivre plasmatique et variations biologiques. 7^o Colloque national des CES de la sécurité sociale Paris, p. 693-704.
- 4.- IYENGAR V., 1989. Variations in urinary excretion of zinc and copper in female human subjects: a long-term follow-up in the same subjects. *Trace elements in Med.*, 6:47-49
- 5.- GALLAGHER S. K., JOHNSON L. K., MILNED D. B., 1989. Short-term and long-term variability of indices related to nutritional status. I: Ca, Cu, Fe, Mg, and Zn. *Clin. Chem.*, 35:369-373.
- 6.- SOLOMONS N. W., PINEDA O., MILNE D. B., 1986. Short-term intraindividual variability in plasma trace mineral concentration. *J. Micronutrient Anal.*, 2:55-65
- 7.- HELGELAND K., JONSEN J. 1982. Copper and zinc in human serum in Norway relationship to geography, sex and age. *Scand J. Clin. Lab. Invest.*, 42:35-39
- 8.- CREASON J., HAMMER D., COLUCCI A., PRIESTER L., DAVIS J., 1976. Blood trace metals in military recruits. *South Med.*, 69:289-293
- 9.- DAVIDOFF G. N., VOTAW M. L., COON W. W., HULTQUIST D. E., FILTER B. J., WESLER S. A., 1978. Elevations in serum, copper, erythrocytes copper, and ceruloplasmin concentration in smokers. *Am. J. Clin. Path.*, 70:790-792.
- 10.- BLANUSA M., KRALJ Z., BUNAREVIC A., 1985. Interaction of Co, Zn and Cu in relation to smoking habits, age and histopathological findings in human kidney cortex. *Arch. Toxicol.*, 58:115-117.
- 11.- FINLEY E. B., CERKLEWSKI F. L., 1983. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 37:553-556.
- 12.- WILLIAMS D. M., 1981. Racial differences of hemoglobin concentration: Measurements of iron, copper, and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:1694-1700
- 13.- IYENGAR V., WOITTEZ J., 1988. Trace elements in human plasma clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values. *Clin. Chem.*, 34:474-481.

14.- KRESSNER M. S., STOCKERT R. J., MORELL. G., STERNLIEB I., 1984. Origins of biliary copper. *Hepatology*, 4:867-870.

15.- NEDERBRAGT H., LAGERWERF A. J., 1986. Strain-related patterns of biliary excretion and hepatic distribution of copper in the rat. *Hepatology*, 4:601-607.

16.- ALLERS C. J. F. M., HUIZENGA J. R., KROM R. A. F., VONK R. J., GIPS C. H., 1985. Composition of human hepatic bile. *Ann. Clin. Biochem.*, 22:129-132.

17.- FIELDS M., 1985. Newer understanding of copper metabolism. *Inter. Med.*, 6:91-98.

18.- SHAW J. C. L., 1988. Copper deficiency and non accidental injury. *Arch. Dis. In Childhood*, 63:448-455.

19.- TYRALA E. E., 1986. Zinc and Koper balances in preterm infants. *Pediatrics*, 77:513-517.

20.- RODRIGUEZ A., SOTO G., TORRES S., VENEGAS G., CASTILLO-DURAN C., 1985.

Zinc and Copper in hair and plasma of children with cronic diarrhea. *Acta Pediatr. Scand.*, 74:770-774.

21.- CASTILLO-DURAN C., VIAL P., UAUY R., 1990. Oral Koper supplementation : effect on Koper and zinc balance during acute gastroenteritis in infant. *Am. J., Clin. Nutr.*, 51:1088-1092.

22.- SAMMAN S., ROBERTS D.C.K., 1987. The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper level and the reports of symptoms in healthy volunteers. *Med. J.Aust.*, 146:246-249.

23.- ENGLER G., 1988. Protéines de la réaction inflammatoire: Fonctions régulatrices. *Ann Biol., Clin.*, 46:336-342.

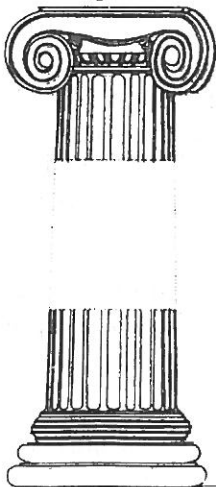
24.- HUTHTLE., POUKKULA A., UKSILA E., 1980. Serum Koper levels in patines with lung cancer. *Respiration*, 40:112-116.

25.- HAINES A. P., THOMPSON S. G., BASU T. K., HUNT R., 1982. Cancer, retinol binding protein, zinc and copper. *Lancet*, 2:52-53.

balneario de
ALANGE

A 18 Kms. de Mérida

aguas mineromedicinales radiactivas



INDICACIONES

Afecciones de sistema nervioso:

- *Depresiones, stress, insomnio, irritabilidad, estados infraneuróticos, etc.*
- *Reumatismos crónicos en todas sus localizaciones.*
- *Mialgias y neuralgias.*
- *Procesos crónicos de vías respiratorias.*

INSTALACIONES

- Piscina de agua naciente, baños, duchas y chorros.
- Aerosoles. Cura de Kneipp.

Temporada oficial de 1 de Junio a 15 de Octubre

**PATROCINADOR DEL PREMIO MANUEL ARMIJO VALENZUELA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIDROLOGÍA MÉDICA
AL MEJOR TRABAJO INÉDITO SOBRE HIDROLOGÍA MÉDICA**

Información: Balneario de alange, S.A.
Baños, 56 - 06840 ALANGE (Badajoz) • Avda. de Colón, 6 - 06005 BADAJOZ
Tels.: (924) 23 14 03 - 35 01 75 (Ext. 6 y 13)