

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

^c Departamento de Psicología de la Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dacil.alvarado@ulpgc.es (D. Alvarado-Martel).

♦ Más información sobre el Equipo ViDa1 está disponible en el Anexo.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.08.003>
2530-0164/

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hipercupremia secundaria a anticonceptivos orales: a propósito de 2 casos



Hipercupremia secondary to oral contraceptives: report of 2 cases

La hipercupremia secundaria a anticonceptivos hormonales orales (ACHO), es una causa clásica de cobre (Cu) elevado en plasma¹. A continuación se describen 2 casos de hipercupremia secundaria a la toma de ACHO y se discuten las potenciales implicaciones en su diagnóstico diferencial.

El primer caso trata de una mujer de 21 años que es remitida a consultas de Nutrición por desnutrición secundaria a enfermedad de Crohn (EC) con afectación colónica grave y síntomas extradigestivos (artritis monoarticular y uveítis anterior bilateral) de 2 años de evolución. En el momento de la consulta se encontraba en ensayo clínico con Mogensén (oligonucleótido antisentido, anti-Smad7) para su EC, y ACHO (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrel) desde hacía más de un año. La paciente refería peso habitual de 64 kg con talla 1,8 m y había perdido 6 kg el mes previo en relación con un brote de su EC. Se instauró soporte nutricional con suplementos nutricionales orales hasta la resolución del brote y recuperación ponderal. En un análisis nutricional de control, estando la paciente sin datos de actividad por su EC, destacaba niveles de albúmina y ferritina normales y no se objetivaron déficits vitamínicos de ácido fólico, vitamina B12 ni vitaminas liposolubles (A, E, D). Se detectó hipercupremia de 2,68 mg/l (rango 0,8 a 1,55 mg/l), con niveles normales de ceruloplasmina y zinc. Dado que la paciente tomaba ACHO, que potencialmente podrían aumentar los niveles de Cu, se decidió suspenderlos y reevaluar a los 3 meses, objetivándose la normalización de sus niveles (tabla 1).

El segundo caso es el de una mujer de 19 años con síndrome de ovario poliquístico en tratamiento con ACHO (0,03 mg etinilestradiol/3 mg drospirenona) desde hacía 4 años, remitida a consultas de Nutrición por sobrepeso grado 2 (peso de 75 kg, talla de 1,59 m e IMC 29,7 kg/m²), por lo que se instauraron modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio). En una analítica de control, estando la paciente asintomática, se detectó Cu de 2,39 mg/l (rango 0,8 a 1,55 mg/l) con ceruloplasmina normal. Tras la confirmación de los resultados, se suspendieron los ACHO y se reevaluó a los 3 meses objetivándose la normalización de la cupremia (tabla 1).

En ambos casos las determinaciones de Cu se realizaron en el mismo laboratorio. La técnica empleada para la determinación de la cupremia fue la espectrofotometría de absorción atómica. Dicho método se empleó para todas las mediciones de Cu (tanto las basales como las realizadas tras suspender los ACHO), por lo que no cabe esperar que la normalización de la cupremia se deba a un cambio en el método de medición.

El cobre es el tercer oligoelemento más abundante del organismo después del zinc y el hierro². Se encuentra mayoritariamente unido a la ceruloplasmina y en menor medida a la albúmina o libre en plasma.

Hay evidencia que demuestra la influencia de los estrógenos en el metabolismo del cobre³; así, existen diferencias entre hombres y mujeres⁴, y variaciones cíclicas a lo largo del ciclo menstrual^{1,5} o durante el embarazo¹. A pesar de que no consta en ficha técnica de la mayor parte de ACHO, se ha demostrado que estos incrementan los niveles de Cu plasmáticos en 0,57 mg/l como media. El mecanismo por el cual se produce la hipercupremia se atribuye fundamentalmente a un incremento de los niveles plasmáticos de ceruloplasmina por el efecto de los estrógenos⁶, de forma no dosis dependiente⁷. Es probable que el tipo de progestágeno que contiene el ACHO pueda modular el efecto sobre el metabolismo del cobre, de forma que el incremento de la cupremia es mayor en aquellas pacientes que toman ACHO con progestágenos con efecto antiandrogénico⁸. Los transportadores de cobre ATP7A y ATP7B posiblemente están implicados en la hipercupremia mediada por ACHO⁹; existiría por tanto una susceptibilidad individual al desarrollo de este efecto secundario.

La repercusión clínica de la hipercupremia secundaria a ACHO no está clara. Se considera que los síntomas de toxicidad secundarios a hipercupremia (habitualmente digestivos) aparecen cuando los niveles plasmáticos superan los 3 mg/l², pudiendo ser letales por encima de 5 mg/l. Según un metaanálisis publicado en 2013, la hipercupremia por ACHO no sobrepasa habitualmente los 2 mg/l⁶. La cuestión es si la hipercupremia inducida por toma de ACHO durante largo tiempo puede dar lugar al depósito de cobre en los tejidos e inducir enfermedad a largo plazo, especialmente de tipo cardiovascular. Estudios epidemiológicos sugieren que existe una asociación entre los niveles de cobre y el incremento de la mortalidad por enfermedades coronarias¹⁰. Sin embargo, se desconoce si esta relación se debe a un efecto directo del Cu en el proceso de arteriosclerosis o si se trata de un marcador de inflamación. Cabe destacar que se han descrito

Tabla 1 Evolución de los datos bioquímicos de los casos 1 y 2

	Caso 1		Caso 2	
	Bajo tratamiento con ACHO	3 meses tras suspender ACHO	Bajo tratamiento con ACHO	3 meses tras suspender ACHO
Niveles plasmáticos de cobre (rango normalidad 0,8-1,55 mg/l)	2,68	1,21	2,39	1,17
Niveles plasmáticos de ceruloplasmina (rango normalidad 20-60 mg/dl)	52	25	42	26
Niveles plasmáticos de zinc (rango normalidad 0,6-1,5 mg/l)	0,85	1,1	0,78	0,94
Niveles de cobre orina de 24 h (rango normalidad 5-25 µg/24h)	No disponible	No disponible	No disponible	9,9
Presencia de anillo Kayser-Fleischer	No	No	No	No

ACHO: anticonceptivos hormonales orales.

3 casos de depósito corneal de Cu secundario a hipercupremia por ACHO^{11,12}. Se desconoce si existe algún factor predisponente para el desarrollo de esta complicación en mujeres con hipercupremia secundaria a ACHO.

Existen múltiples causas de hipercupremia cuyo diagnóstico diferencial, en ocasiones, requiere de múltiples y costosas pruebas. Así, la identificación de los ACHO como causa de Cu elevado permite simplificar el estudio de algunas pacientes. No está claramente establecido el tiempo necesario de exposición a ACHO para producir hipercupremia, aunque según algunos estudios, no parece determinante en su aparición⁶. Tampoco se conoce con exactitud el tiempo que debe transcurrir tras la suspensión del tratamiento para reevaluar los niveles de cobre, aunque disponemos de algunos casos reportados donde se objetiva la normalización del Cu pasadas 3 – 4 semanas de la retirada de los ACHO¹¹. No disponemos hasta la fecha de ningún marcador que nos permita predecir qué mujeres presentarán hipercupremia secundaria a ACHO y cuáles no.

En nuestros 2 casos se puede atribuir la hipercupremia a los anticonceptivos dada la normalización de los niveles de Cu tras su suspensión y la ausencia de otras causas que la pudiesen justificar (función hepática, niveles de ferritina y resto de parámetros analíticos normales, no evidencia de enfermedad neoplásica ni de otro tipo asociada a hipercupremia). En ambos casos no existía evidencia de repercusión clínica ni depósito corneal de Cu; sin embargo, dado el potencial efecto perjudicial que podría tener la exposición crónica se recomendó suspender los ACHO.

No se dispone de evidencia suficiente para recomendar la realización sistemática de cupremia y ceruloplasmina a todas las pacientes que toman ACHO. Sin embargo, debe solicitarse en aquellas que presenten tras su inicio datos clínicos o analíticos de exceso de cobre (hepatopatía, síntomas digestivos o neurológicos, etc.).

En aquellas pacientes en estudio por hipercupremia que estén tomando ACHO, estos deben considerarse como una posible causa. Ante una hipercupremia atribuible a un efecto

farmacológico mediado por ACHO, estos se deben retirar siempre que existan síntomas atribuibles a la hipercupremia y/o niveles >3 mg/l. En pacientes asintomáticas con valores plasmáticos inferiores a 3 mg/l la decisión de continuar con el tratamiento debe tener en cuenta los escasos datos disponibles del efecto a largo plazo y el potencial riesgo asociado a la hipercupremia mantenida.

Bibliografía

1. Von Studnitz W, Berezin D. Studies on serum copper during pregnancy, during the menstrual cycle, and after the administration of oestrogens. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1958;27(2):245–52.
2. Barceloux DG, Copper. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):217–30.
3. Raymunt J, Russ E. Influence of estrogens on total serum copper and caeruloplasmin. *Proc Soc Exp Biol Med*. Julíe. 1956;92(3):465–6.
4. Johnson PE, Milne DB, Lykken GI. Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. *Am J Clin Nutr*. November. 1992;56(5):917–25.
5. Michos C, Kalfakakou V, Karkabounas S, Kiortsis D, Evangelou A. Changes in copper and zinc plasma concentrations during the normal menstrual cycle in women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(4):250–5.
6. Carruthers ME, Hobbs CB, Warren RL. Raised serum copper and caeruloplasmin levels in subjects taking oral contraceptives. *J Clin Pathol*. 1966;19(5):498–500.
7. Babić Ž, Tariba B, Kovačić J, Pizent A, Varnai VM, Macan J. Relevance of serum copper elevation induced by oral contraceptives: a meta-analysis *Contraception*. Juníe. 2013;87(6):790–800.
8. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52(10):711–5.
9. Gupta A, Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem*. 2009;1(6):1125–42.
10. Ford E. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1182–8.
11. Garmizo G, Frauens BJ. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives. *Optom Vis Sci*. 2008; 85(9):E802-7. 1.

12. Orlin A, Orlin SE, Makar GA, Bunya VY. Presumed Corneal Copper Deposition and Oral Contraceptive Use. *Cornea*. 2010;29(4):476–8.

Marta Araujo Castro^{a,*}, Lucía Prieto Coca^a,
Cristina Izquierdo Álvarez^b, Blanca Oliván Palacios^a
y Rocío Campos del Portillo^a

^a *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España*

^b *Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martaazul.2a@hotmail.com
(M. Araujo Castro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.08.002>
2530-0164/

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.