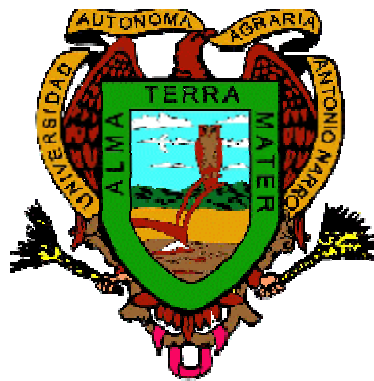


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA**

**“ANTONIO NARRO”**

**UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**DEFICIENCIAS DE COBRE EN BOVINOS  
POR:**

**SANDRA MARCELINO LEÓN**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO MARZO, 2009**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA "ANTONIO NARRO".**

**UNIDAD LAGUNA.**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL.**

**"DEFICIENCIAS DE COBRE EN BOVINOS"**

**POR: SANDRA MARCELINO LEÓN**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.**

**APROBADA POR:**



**M.V.Z. CARLOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ**  
**ASESOR.**



**M.V.Z. JOSÉ LUÍS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS.**  
**COORDINADOR DE DIVISIÓN REGIONAL**  
**DE CIENCIA ANIMAL.**

**TORREÓN, COAHUILA; MÉXICO**

**FEBRERO 2009.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA "ANTONIO NARRO".**

**UNIDAD LAGUNA.**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL.**

**"DEFICIENCIAS DE COBRE EN BOVINOS"**

**POR: SANDRA MERCELINO LEÓN**

**MONOGRAFÍA**

**QUE SE SOMETE A CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR, COMO REQUISITO  
PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.**

**APROBADA POR:**

**M.V.Z. CARLOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ  
PRESIDENTE.**

**DR. GERARDO DUARTE MORENO  
VOCAL**

**M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ  
VOCAL**

**M.V.Z. HUGO RENÉ FLORES DEL VALLE  
VOCAL SUPLENTE**

**TORREÓN, COAHUILA; MÉXICO**

**FEBRERO 2009.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A "DIOS" por darme salud para concluir una etapa más en mi vida.

A mi MADRE que siempre ha sido y será la base fundamental en mi vida.

A mi ALMA TERRA MATER por haberme recibido durante toda mi estancia.

A mis CATEDRATICOS por compartir sus conocimientos, por su paciencia y dedicación.

A COMPAÑEROS y AMIGOS con los que pase y compartí momentos buenos y malos.

## ÍNDICE

I.- Introducción.....	1
II.- Microelementos en la nutrición.....	2
III.- Funciones del Cu en el organismo.....	3
IV.- Absorción, almacenamiento y transporte del Cu.....	4
V.- Fisiopatología de las deficiencias de Cu.....	5
VI.- Patogenia de la deficiencia de Cu.....	12
VII.- Interrelaciones y sinergismo.....	13
VIII.- Vías de eliminación.....	13
IX.- Minerales que intervienen en la absorción del Cu.....	13
IX.I.- Molibdeno.....	14
IX.II.- Azufre.....	15
IX.III.- Sulfatos en agua.....	15
IX.IV.- Hierro.....	16
X.- Intoxicación.....	17
XI.- Patogenia de la intoxicación por Cu.....	18
XI.I.- Signos clínicos.....	20
XI.II.- Patología clínica.....	21
XII.- Fundamentos para el diagnóstico de las deficiencias de microelementos....	21
XIII.- Diagnóstico del estado de Cu en los animales.....	22
XIV.- Pruebas.....	22
XIV.I.- Ceruloplasmina.....	23
XIV.II.- Concentración de Cu en hígado.....	23
XIV.III.- Concentraciones de Cu en otros tejidos u órganos.....	24
XV.- Efecto sobre la producción de forraje.....	24
XVI.- Determinación de Cu en los alimentos.....	25
XVII.- Muestras de agua.....	25

XVIII.- Etapa de crecimiento.....	26
XIX.- Etapa de lactación.....	26
XIX.I.- Composición de la leche.....	27
XIX.II.- Minerales en leche.....	27
XX.- Etapa de gestación.....	28
XXI.- Problemática de la alimentación mineral del ganado bovino en pastoreo....	28
XXII.- Calidad o cantidad.....	29
XXIII.- Fuentes de cobre.....	29
XXIII.I.- Fuentes inorgánicas.....	29
XXIII.II.-Fuentes orgánicas.....	30
XXIII.III.- Mezclas.....	30
XXIV.- Tratamiento.....	31
XXV.- Calidad de una mezcla mineral para el ganado.....	33
XXVI.- Tablas.....	34
XXVII.- Conclusión.....	37
XXVIII.- Recomendaciones.....	38
XXVIV.- Literatura citada.....	39

## **RESUMEN**

El cobre (Cu) representa un mineral esencial en la nutrición animal, debido su participación en una gran cantidad de funciones enzimáticas. Existen diferentes signos asociados a su deficiencia al igual que a la intoxicación los que en su mayoría son en rumiantes. El diagnóstico de las alteraciones del estado de Cu está basado en determinaciones plasmáticas y en concentraciones hepáticas; sin embargo estas última es técnicamente complicada. En la actualidad el método más usado es la concentración plasmática de ceruloplasmina. Tomando en cuenta que son necesarios métodos químicos para el análisis de suelos, forrajes y agua siendo los principales factores causantes de estas deficiencias. En este trabajo se enfoca a los problemas ocasionados por la hipocuprosis en bovinos teniendo una repercusión a nivel cosmopolita.

Palabras clave: **COBRE, CERULOPLASMINA, BOVINOS, HIPOCUPROSIS, HIPOCUPREMIA, INTOXICACION, DIAGNOSTICO**

## I.- INTRODUCCIÓN

El cobre (del latín: aes cyprum: es de Chipre), es un metal de color rojo pardo, brillante, maleable y dúctil de la familia IB de la tabla periódica de los elementos, con peso molecular de 63.5. El símbolo químico del cobre es Cu. Está incluido en el grupo de los microelementos o minerales traza esenciales, requerido por los animales y el hombre en cantidades pequeñas (microgramos o miligramos /día). Los requerimientos de estos son por debajo de 100 ppm (25).

La presencia de cobre en plantas y animales ha sido reconocida desde 1816 aun cuando su presencia se pensó que era accidental. Un siglo más tarde en 1925 se produjo evidencia de que la inclusión de cobre tenía un valor importante en la nutrición del hombre y animales.

Los rumiantes en particular presentan concentraciones inadecuadas de este elemento, ocasionando deficiencias o intoxicaciones, estas últimas más frecuentes en ovinos. Las deficiencias de cobre ocasionan una variedad de signos clínicos presentes bajo una amplia diversidad de suelos, condiciones nutricionales y climáticas. Se considera que las deficiencias de Cu son las segundas más frecuentes en los rumiantes en todo el mundo después del fósforo, con una distribución cosmopolita (1,13).

El cobre (Cu) es requerido para la síntesis de hemoglobina, absorción y movilización del hierro (Fe), es componente de varias enzimas que actúan, entre otros, a nivel del sistema nervioso central, metabolismo del hueso, tejido conectivo, funcionamiento del músculo cardíaco y síntesis de melanina. El Cu es el segundo mineral (después del Zn) por su presencia en cantidad de sistemas enzimáticos del organismo.

Es bien sabido que deficiencias de macrominerales son raras debido a que la mayoría de los pastos reciben un aporte importante de ellos cuando se realizan fertilizaciones correctivas, situación que difícilmente se aplica en los microminerales pues su disponibilidad varía ampliamente y depende de condiciones muy específicas de pH, salinidad, aireación y presencia de otros minerales (11, 26).

El diagnóstico del estado de Cu se basa en determinaciones plasmáticas de enzimas que contengan Cu, y en la concentración hepática; sin embargo esta última es complicada.



## II.- MICROELEMENTOS EN LA NUTRICIÓN

Un nutrimento esencial es aquel que un animal requiere consumir en cantidades adecuadas para subsistir y reproducirse. Los minerales se dividen en macroelementos y microelementos. El término micro o traza minerales se refiere a todos los elementos específicos que están presentes en la dieta y que son requeridos por el animal en cantidades pequeñas, encontrándose en concentraciones menores a 1% en el organismo (19, 8).

Existen algunos elementos o sustancias que favorecen la utilización o disminuyen las necesidades de algún mineral, a éstos se les denomina “agonistas”. La presentación de deficiencias de un mineral en el organismo se agrupa en dos situaciones generales. Las **deficiencias primarias** se presentan cuando existe un aporte insuficiente del elemento en los alimentos o agua de bebida. Por su parte, las **deficiencias secundarias** se presentan cuando los elementos están en cantidades adecuadas en el alimento, pero no tienen una absorción y un metabolismo óptimo en el organismo por alguna de las siguientes causas:

**a)** Procesamiento de los alimentos, existe una pérdida de elementos como consecuencia de la refinación (por ejemplo, cocción).

**b)** Interacciones dietarias, se debe a la presencia de sustancias o elementos “antagonistas” que compiten por las mismas vías metabólicas o forman complejos no biodisponibles.

**c)** Enfermedad adquirida y desórdenes genéticos, sucede cuando se afectan los mecanismos de absorción, excreción o redistribución en el organismo.

**d)** Efecto de fármacos, disminuyen la absorción o incrementan la excreción.

En los rumiantes empleados en producción, la causa más común de deficiencias secundarias es la presencia de elementos o compuestos que causan interacciones en la dieta (19).

## III.- FUNCIONES DEL Cu EN EL ORGANISMO

Los principales procesos biológicos en los que participa el Cu son en actividades enzimáticas como: en la síntesis de hemoglobina, mielina, melanina y queratina, en la respiración celular, en la rigidez de las proteínas estructurales (colágeno y elastina), y del metabolismo de los radicales libres. El cobre interviene en funciones, del sistema nervioso central, mantiene el equilibrio osmótico de las células y establece estadios físicos de membrana y citoplasma. Además su carencia causa desordenes fisiológicos y metabólicos inhibiendo la síntesis de proteína ruminal. El Cu se encuentra en dos fracciones:

1) ligado a las metaloenzimas tisulares, ceruloplasmina, citocromo oxidasa, catalasa, lisil oxidasa, superoxido dismutasa, tirosinasa (polifenil oxidasa), ácido ascórbico oxidasa, monoamino oxidasa plasmática, y uricasa dependiente de Cu.

2) fijado a las proteínas de depósito hepático (metalotioneina). El hígado desempeña un papel clave en el metabolismo del Cu porque representa la reserva mobilizable (11).

La ceruloplasmina (Cp) es una  $\alpha_2$  globulina sintetizada en los hepatocitos tomando el cobre a partir de la metalotioneina. Es una glucoproteína de PM 134.000 con ocho átomos de Cu por molécula y 7 a 8% de hidratos de carbono. Tiene una vida media de 37 hrs., valores determinados por Wake en bovinos de 200 a 400 mol/L (10 a 20 mg/DI). Sus funciones principales son el transporte de Cu desde el hígado a los tejidos, aproximadamente 80-95% del Cu circulante está unido a la Cp, acción antioxidante sobre sustratos como poliaminas y polifenoles, modulación de la respuesta inflamatoria como proteína de fase aguda en infecciones o estrés, oxidación del  $\text{Fe}^{+2}$  para que este pueda ser transportado hasta los tejidos hematopoyéticos por la transferrina debido a que el hierro se absorbe como  $\text{Fe}^{++}$  y se transporta como  $\text{Fe}^{3+}$  por deber su acción a una enzima dependiente de cobre que es la ferroxidasa II y finalmente oxidación de aminas aromáticas (58).

La superoxido dismutasa (SOD) es una metaloenzima ampliamente distribuida en el organismo dentro del eritrocito posee un PM de 34.000 con 2 átomos de Cu y 2 de Zn por molécula. La SOD actúa como principal antioxidante intracelular. Su función es inactivar los iones superoxido con la producción de peróxido de hidrogeno y oxígeno. El peróxido de hidrogeno, aun toxico, es inactivado por las enzimas catalasas y glutatión peroxidasa (12).

La tirosinasa participa en la oxidación del aminoácido tirosina, paso metabólico involucrado en la formación de melanina. Por ello, la ausencia congénita de esta enzima causa albinismo.

La citocromo-c-oxidasa es un complejo que contiene los citocromos a y  $a_3$  de la cadena respiratoria, posee una actividad del 60% para mantener el metabolismo oxidativo del tejido hepático, posee dos átomos de Cu además de dos grupos hemo con sus respectivos átomos de Fe. Representa la enzima terminal de la cadena respiratoria y cataliza la transferencia de 4 electrones al  $\text{O}_2$  para formar 2 moléculas de agua y ATP (12, 57).

#### IV.- ABSORCIÓN, ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DEL Cu

En los rumiantes el cobre se almacena principalmente en el hígado y también en riñones, cerebro, pulmones, páncreas, corazón y bazo. Las reservas corporales sirven durante unos cinco meses, proveyendo el cobre necesario cuando se produce una deficiencia. El hígado es el principal órgano de depósito, donde su concentración es de más de 20ppm de Cu en MS (MATERIA SECA), pudiendo llegar hasta 200ppm. La sangre normalmente tiene de 0.6 a 1.0 mg Cu/litro y con altos valores hepáticos queda entre 0.8 y 1.5 mg Cu/litro (25).

El metabolismo del Cu se regula en dos niveles: 1) el intestinal donde la metalotioneina controla la eficiencia de absorción; y 2) el hepático, donde se puede depositar como metalotioneina o ser movilizado de los tejidos a través de la ceruloplasmina, según si el balance de Cu es positivo o negativo. De esta forma la cupremia se mantiene dentro de un margen de 9.4-18.8 $\mu$ mol/L (60-120 $\mu$ g/del). La absorción del cobre se lleva a cabo en varios sitios del tracto digestivo, desde el estomago (omaso) hasta el intestino grueso en las diferentes especies. En los rumiantes la absorción principal es a nivel de duodeno y yeyuno, en menor proporción en íleon y el retículo-rumen, abomaso no son sitios de absorción importantes. Las principales formas de absorción son mediante transporte activo que es un mecanismo saturable y por difusión simple que es un mecanismo insaturable (28).

El Cu ingresa naturalmente al organismo con la dieta, se absorbe principalmente en el intestino delgado donde ingresa a través del ribete del enterocito que lo deposita a la metalotioneina (MT) y es transportado por la vena porta hacia el hígado, ligado especialmente a albúmina y secundariamente a aminoácidos libres, ambas fracciones, denominadas cobre de reacción directa (CRD) debido a que reaccionan con el dietiltiocarbamato sin acidificación previa, ceden fácilmente el Cu al hígado. El 92,5 $\pm$ 5% del CRD es captado por el hígado. El resto se distribuye por los tejidos (2,9 $\pm$ 0,8%), leche (3,5 $\pm$ 4,5%) y orina (1,5 $\pm$ 0,3%). Dentro de los hepatocitos puede tener dos destinos:

**a)** almacenarse en el citosol y en los lisosomas, para ser utilizado en la síntesis de ceruloplasmina (Cp), previa digestión lisosomal o por intercambio mediado por glutatión (GSH), ligado a una proteína llamada metalotioneina (MT), una proteína en cuyos grupos sulfhídricos (-SH<sub>2</sub>) liga metales (Cu, Zn, Cd, Hg) y a otras proteínas de bajo peso molecular.

**b)** puede incorporarse a la ceruloplasmina, una proteína encargada de salir a la sangre para proveer el Cu a los tejidos donde representa el 70 a 95% del Cu sérico. El 24% del Cu presente en leche proviene directamente del Cu absorbido

en el aparato digestivo. En el duodeno de los bovinos la metalotioneína es la principal fracción de Cu y tienen dos funciones primordiales, son proteínas responsables de captar y almacenar temporalmente Cu en el hepatocito hasta su absorción, y por otro lado representa un mecanismo defensivo evitando la captación de cantidades excesivas de Cu u otros metales (19).

El paso de Cu a través del enterocito por transporte activo esta mediado principalmente por las concentraciones de metalotioneína. Estas proteínas tienen la capacidad de ligar zinc y cobre a nivel de enterocito (8).

La capacidad máxima de absorción intestinal es de aproximadamente 30-60% del Cu presente en la dieta; sin embargo, gran cantidad del elemento se secreta nuevamente dando una tasa final de absorción aproximadamente de 5-10%. En los rumiantes es menor, en parte es debido al ambiente reductor del rumen que produce, por un lado, la reducción de  $\text{Cu}^{+2}$  a  $\text{Cu}^{+1}$ , el cual es más difícil de absorber y, por la formación de tiomolibdatos y sulfuros (6).

La absorción y reservas son mayores en animales jóvenes que en los adultos. En los rumiantes adultos la absorción es muy baja, 1-5%; mientras que en los pre-rumiantes y monogástricos es de 47%. La absorción del Cu presenta diferencias y puede ser afectada por circunstancias propias del animal, como la edad, raza, también por la forma química del Cu. La absorción de Cu en novillos de la raza Angus es mayor que en la Simmental, la cual podría deberse a una mayor excreción biliar de Cu en la última (6, 32).

## V.- FISIOPATOLOGÍA DE LAS DEFICIENCIAS DE COBRE

La deficiencia de Cu o hipocuprosis causa una gran variedad de signos entre los cuales se mencionan:

**a) Anemias.** El Cu participa en el metabolismo del Fe, este elemento es fundamental para la formación de la hemoglobina, principal componente del eritrocito. En las deficiencias de este mineral se observa reducción en el número de glóbulos rojos, aumento en el volúmen corpuscular de los mismos, con una disminución de hemoglobina. El tipo de anemia en los bovinos es específicamente de tipo hipocromica macrocitica (19).

La causa de la anemia se relaciona con la menor actividad ferroxidasa de la Cp, por lo cual concuerda con un aumento en la concentración hepática de Fe. Otra causa es la reducción de la vida media de los eritrocitos debido a la disminución en la actividad de la SOD eritrositaria durante la hipocuprosis. La importancia del Fe es que casi el 50% de este mineral se encuentra en el cuerpo en forma de

hemoglobina y menor cantidad aparece como mioglobina. Además, otra parte se almacena como ferritina y hemosiderina, principalmente en el hígado, y en forma secundaria en bazo y riñones. Los glóbulos rojos son reemplazados constantemente, por lo que el hierro está sometido a un metabolismo muy activo, como consecuencia la síntesis de hemoglobina ocurre durante toda la vida, especialmente en los periodos de crecimiento.

**b) Infertilidad variable.** Se ha sugerido que el problema se debe más al aumento de Mo que a la deficiencia primaria de Cu. Entre los efectos adversos está la alteración de la duración del ciclo estral, llegando a veces al anestro, ovarios quísticos, ovulación alterada, retrasos en la pubertad, reducción de los índices de concepción, retardo en la involución del útero, abortos, repetición de celos. Las vacas suplementadas con cantidades mayores de Mo presentan una menor liberación de hormona luteinizante y en los machos se detecta atrofia testicular y falta de la libido, con la consecuente baja calidad del semen. La deficiencia de cobre afecta la reproducción debido a la importancia del elemento en la reducción del estrés oxidativo a nivel ovario y en el mantenimiento de la secreción de gonadotropinas desde la hipófisis. Por lo cual se cree que la subfertilidad, infertilidad y esterilidad son debidas a bajos niveles o inhibición en la síntesis de estas hormonas.

**c) Acromotriquia.** El Cu es necesario en la síntesis de la polifenil oxidasa, (tirosinasa). Esta enzima es utilizada en la transformación de la tirosina en melanina y dopamina.

La síntesis de melanina es un proceso complejo donde la tirosina pasa a dopa por la acción de la tirosinasa en presencia de oxígeno e iones de cobre; la dopa posteriormente pasará a melanina. La melanina es responsable de proporcionar el color a la piel y al pelo. Se describe que pelajes de color negro se tornan rojizos, mientras que pelajes rojos adquieren un aspecto amarillento, suele evidenciarse alrededor de los ojos (anteojeras). En el caso de lanas negras pueden blanquearse, mientras que lanas de color oscuro tornan a tonos más pálidos. Observándose depilación periorbitaria bilateral. Así como también existen fallas de la muda estacional del pelo, persistiendo en primavera-verano el pelaje propio de otoño-invierno. La acromotriquia suele ser el primer signo clínico de la deficiencia, presentándose cuando aun el aporte de Cu a los tejidos es suficiente para prevenir otros signos.

**d) Mala estructura de la lana.** El aspecto normal de la lana está relacionado en forma importante por los grupos disulfuro que presenta la queratina. Se necesitan enzimas Cu-dependientes para realizar la transformación de grupos sulfhidrilo a disulfuro. La lana de animales deficientes en Cu pierde el rizo, se observa áspe-

ra, sin brillo y se desprende fácilmente, en el caso de los bovinos el pelo se quiebra fácilmente (13).

e) *Claudicación*. La enzima lisil oxidasa es responsable de formar las cadenas polipeptídicas de colágeno, el cual es importante para una adecuada conformación de cartílago y hueso. Esto se debe a la insuficiente actividad de la citocromo-c oxidasa, resultando en la reducción de la respiración y la fosforilación oxidativa, esto conlleva al suministro deficiente de energía para la diferenciación de queratinocitos. Los problemas asociados son fracturas, inflamación de articulaciones en miembros, endurecimiento de articulaciones. Debido a estas anomalías los animales muestran dolor osteoarticular. También por un defecto en la queratina produce cascos blandos y alterados. La deficiencia de cobre afecta la formación de los huesos de dos modos diferentes:

- por disminución de la actividad de los osteoblastos, lo que significa el retardo en la formación de la matriz ósea, y
- por disminución de la actividad de la lisis-oxidasa, lo que contribuye a la disminución de la fortaleza y estabilidad del colágeno disminuyendo el entrecruzamiento de las fibras (47).

Las proteínas de la queratina comprenden la mayor parte de la matriz de la piel, pezuñas, cuernos de mamíferos, plumas y picos de aves.

La queratina es una escleroproteína de composición compleja y estructura helicoidal en 3 hélices. La queratina es el material producido por la muerte y degeneración de las células epiteliales. La tiol oxidasa es la responsable de la formación de enlaces disulfuros entre los residuos de cistina y los filamentos de queratina. Así la diferencia entre ambas reside en el número de enlaces disulfuro. Existen dos tipos de queratina:

- Dura: presente en pezuñas, cuernos, y pelo. Contiene alta cantidad de azufre/cistina, siendo por arriba del 5% principalmente en forma combinada con cistina.
- Blanda: en el resto de la piel. Químicamente, se distingue por un contenido de azufre alrededor del 1% y un contenido de lípidos de alrededor del 4%. El azufre es distribuido entre cisteína y metionina. El material graso incluye ácidos grasos, fosfolípidos, y esteroides.

El principal papel de la queratina es hacer una flexible, insoluble y ofrecer una barrera de protección como la piel, pelo y cuernos hacia el ambiente. La presencia de sustancias en la queratinización de células sirve como un indicador positivo de la intensa actividad celular: de ácidos ribonucleicos y desoxirribonucleicos, ácido ascórbico, grupos aldehídos libres, fosfatasa alcalina, lípidos, glucógeno, y

la glutatión. La capa germinal es localizada sobre la lámina o superficie capilar de la dermis y es el sitio de la división mitótica celular.

La epidermis consiste de 4 distintas capas de células: el estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y el estrato corneo. El tejido corneo es generado por la queratinización y cornificación de células generadas por la división de células en la capa basal del tejido epidérmico. La queratina es formada intracelularmente, y las células epidermales responsables para la síntesis de la queratina son los queratinocitos (47).

Los lípidos intracelulares son una parte integral que conforma la parte de unión de célula con célula por desmosomas que dan sujeción a las células. En la zona de contacto estas engruesan, sus paredes produciendo una sustancia que se llama cemento intercelular y además los tonofilamentos se orientan perpendicularmente a las placas de engrosamiento; esta es la estructura del desmosoma (cada célula aporta un hemidesmosoma) que está constituido por la unión de 2 células.

Las cojeras son una de las mayores preocupaciones en la industria lechera. Quizá porque el 30% o más de los hatos han experimentado algún grado de laminitis (pododermatitis séptica difusa), acompañada por pérdidas económicas (7).

*f) Ataxia enzoótica (necrosis neuronal y degeneración Walleriana).* Al estar disminuida la actividad citocromo oxidasa, la síntesis de los ácidos fosfátidicos componentes de los fosfolípidos se reduce y éstos son esenciales para la formación de mielina a nivel de sistema nervioso central. La deficiencia de estos causa hipomielinización de la médula espinal. El mecanismo por el cual el cobre afecta el metabolismo de los ácidos grasos es que incluye la desnaturalización, esterificación, y movilización de triglicéridos (35).

**lípidos-Cu:** la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia están asociadas con concentraciones hepáticas elevadas de hierro debido a la ausencia de Cu. Existe una relación directa entre la magnitud de los lípidos en la sangre y la concentración de hierro hepático.

Los lípidos celulares incluyen principalmente los fosfolípidos, semejantes a los presentes en la membrana celular animal y glucolípidos de membrana, especialmente galactolípidos, ricos en ácidos grasos esenciales. Deficiencias de cobre alteran el metabolismo de los ácidos grasos en leche tales como; el ácido linoleico (C18:2) y linolénico (C18:3) que son considerados esenciales, por lo que deben ser aportados en la dieta, porque el organismo es incapaz de sintetizarlos. El ácido araquidónico (C20:4), es empleado para la síntesis de prostaglandinas. La canti-

dad de ácidos grasos insaturados que llegan al intestino delgado es mínima debido al proceso de biohidrogenación que ocurre en el rumen. Altos niveles de Cu en la dieta incrementan la actividad de la enzima desaturasa, aumentando la relación oleico (C18:1); estérico (C18:0).

La deficiencia de Cu estimula la síntesis de colesterol en el hígado, la falta de cambios en el colesterol del suero se deben a la inhabilidad del metabolismo basal para la reducción de los almacenes de cobre (39,40, 54).

**g) Diarrea.** Frecuentemente observada en hipocuprosis secundaria por exceso de Mo; sin embargo, en cualquier deficiencia se presenta incluyendo por deficiencia primaria de Cu. Se mencionan dos mecanismos generales atribuidos a esta alteración. El primero constituye una atrofia acinar pancreática debida a la excesiva peroxidación de los lípidos de membrana y la infiltración de proteasas séricas. El segundo mecanismo representa una alteración en la conformación de la mucosa intestinal. La evaluación ultramicroscópica de las vellosidades intestinales de los animales hipocuprosos revela que existen marcadas alteraciones a nivel mitocondrial, asociadas a una disminución en la actividad de la citocromo-c-oxidasa en todo el intestino delgado provocando la atrofia de las vellosidades. La lisil oxidasa participa en la conformación de colágeno y elastasa, su deficiencia causa una mala conformación del tejido intestinal (19).

**h) Predisposición a enfermedades infecciosas.** Hay diversos procesos que desarrollan inmunodepresión en los animales. Los leucocitos son dependientes de la SOD, la disminución de esta enzima reduce la vida media de las células. La citocromo oxidasa es necesaria para la actividad fagocítica. Durante la hipocuprosis por exceso de Mo o Fe, el efecto adverso es más marcado que en deficiencias primarias. La pobre respuesta inmune conlleva a un severo parasitismo, fracasando a la respuesta del tratamiento. La disminución de inmunidad se relaciona con linfopenia, especialmente del grupo B, y monocitosis, con menor producción de anticuerpos y disminución en la capacidad fagocítica y lítica de los neutrofilos. Los niveles de ceruloplasmina, contiene Cu  $\alpha_2$ - globulina que posee una potente actividad antioxidante y modulan el daño de tejidos asociados con la producción de metabolitos de oxígeno reaccionando por fagocitosis (12).

Los responsables de regular primariamente la inmunidad son las citocinas, que son mediadores solubles producidos por las células del sistema inmune, interleucinas 1, producidas principalmente por macrófagos en reposo y se produce en mayores cantidades cuando se activa, la transcripción del mRNA que codifica la IL-1 se da en los 15 minutos siguientes a la exposición a un estímulo, tal como una partícula fagocítica. Alcanza un máximo 3 o 4 horas más tarde y se mantiene durante varias horas antes de disminuir. Las interleucinas son citocinas que regulan



la interacción entre los linfocitos y otros leucocitos, las interleucinas forman un conjunto heterogéneo de proteínas (17, 50).

El Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ , linfotoxinas [LT- $\alpha$  y LT-B]) son citocinas poliméricas, derivadas de macrófagos y linfocitos T, como su nombre lo indica, ocasionan la muerte celular programada en algunas células tumorales, si bien esta no es su función principal. Son importantes inductores de la fiebre y anorexia. Cuando un organismo es invadido por un patógeno, los macrófagos que se encuentran con este liberan IL-1 en la circulación. Al actuar esta interleucina en el cerebro, se produce fiebre, letargo, malestar y falta de apetito, de modo que la IL-1 es la causa de que las personas o los animales se sientan enfermos. En las células musculares la IL-1 moviliza aminoácidos, y a nivel de las células hepáticas induce la producción de nuevas proteínas que ayudan a la defensa del cuerpo, las proteínas de fase aguda.

Antiguamente las citocinas secretadas por los linfocitos se llamaban linfocinas, y las secretadas por monocitos y macrófagos se denominaban monocinas, pero en la actualidad ya no se aplica esta distinción, puesto que las citocinas rara vez son elaboradas por un solo tipo de célula. Las citocinas tienen efectos en una gran variedad de células y tejidos, a diferencia de las hormonas clásicas, que tienen que actuar en un solo órgano blanco. Es raro que las células secreten una sola citocina a la vez. Por ejemplo los macrófagos secretan por lo menos cinco, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 y TNF- $\alpha$ , las citocinas tienen actividades biológicas redundantes, puesto que muchas de ellas presentan efectos similares (6,17, 50).

*i) Afecciones cardiovasculares.* Al disminuir las concentraciones de dopamina y particularmente de noradrenalina, el endotelio vascular y cardiaco se afectan; la disminución de colágeno dificulta el buen funcionamiento de los vasos sanguíneos. Cuando se reduce el contenido de elastina en los vasos sanguíneos, se producen aneurismas y rupturas.

Es el antecedente más importante en animales con desordenes cardiovasculares denominada enfermedad de las caídas (Falling disease), que se presenta cuando los animales consumen forraje con bajo contenido de Cu (1-3 ppm). La lesión consiste básicamente en una degeneración progresiva del miocardio con fibrosis reemplazante, que conduce a la muerte súbita por falla cardiaca ante un estrés o ejercicio moderado, observándose hipertrofia cardiaca en novillos con hipocuprosis, asociada a alteraciones mitocondriales. Muriendo los animales especialmente por ruptura de la vena cava posterior (45).

**j) Crisis hemolíticas.** Cuadro semejante a la hemoglobinuria posparto, la deficiencia de Superóxido Dismutasa (SOD) provoca una oxidación del eritrocito y por lo tanto su consecuente destrucción prematura. Además el daño de la membrana eritrocítica provoca lisis por activación esplénica.

**k) Úlceras abomasales.** Al disminuir la inmunidad, existe proliferación de microflora oportunista, incluido el *Clostridium perfringens*, aunado a una estasis ruminal e intestinal generada por los defectos en la producción de elastina y colágeno (51).

**l) Polioencefalomalacia.** Es el reblandecimiento restringido de la sustancia gris del cerebro cortical, de distribución laminar, denominada también necrosis cortical o necrosis laminar. Bajas concentraciones de Cu afectan el metabolismo normal de la tiaminasa debido a la producción de análogos de esta que, es activada por el Cu, los cuales bloquean la oxidación del piruvato. Aunado a esto grandes cantidades de  $SO_4$  aumentan la destrucción ruminal de la tiamina probablemente por romper el anillo de la molécula.

**m) Mala condición corporal y fallas en el crecimiento.** Se altera claramente el estado corporal del animal, una menor ganancia de peso puede ser la alteración clínica más importante. En ambos casos, la menor ganancia diaria de peso se debe a un menor consumo de alimento y a una menor conversión alimenticia. En el caso del ganado de carne disminuye su rendimiento debido a la diarrea, neumonía y septicemia (4).

**n) Daño al ADN y RNA.** El cobre aumenta la actividad oxidante de la vitamina C y es integral en la formación de RNA y ADN. El principal argumento utilizado para justificar este fenómeno ha sido la potencial alteración de las defensas antioxidantes naturales, producto de una disminución en la actividad de la Cu/Zn-superóxido dismutasa y de enzimas antioxidantes menores (Cp), concomitante con un efecto prooxidante derivado de la alteración de la función de la enzima de la cadena respiratoria citocromo-c-oxidasa (CCO) (19, 49).

## VI.- PATOGENIA DE LA DEFICIENCIA DE Cu

El animal expuesto a un balance negativo de Cu pasa por una serie de fases o etapas sucesivas que terminan en el cuadro clínico de hipocuprosis.

La **primer etapa**, denominada de depleción, comienza cuando la dieta no cubre los requerimientos del organismo, el cual comienza a mantener el aporte de Cu a los tejidos gastando su depósito hepático, por esta razón la etapa de depleción cursa sin signos clínicos y solo es evidente en ella una disminución de la concentración hepática de Cu. Su concentración normal es de 100 a 400 ppm sobre base seca y guarda una relación lineal con la absorción intestinal cuando la dieta cubre los requerimientos (8).

La **segunda etapa** de deficiencia se inicia cuando las reservas hepáticas comienzan a agotarse y ya no pueden mantener niveles normales de Cu en sangre ( $>60\mu\text{g/dl}$ ) por lo cual esta etapa se caracteriza por la aparición de hipocupremia. Resulta útil subdividir los valores de cupremia en tres rangos: por encima de  $60\mu\text{g/dl}$  (normocupremia), entre 60 y  $30\mu\text{g/dl}$  (hipocupremia leve) y aquellos menores de  $30\mu\text{g/dl}$  (hipocupremia severa). La normocupremia sugiere que los animales no se han expuesto al desbalance (salvo en molibdenosis donde pueden coexistir normocupremias y signos de deficiencia). La hipocupremia leve, en cambio, es indicativa de que la reserva hepática de Cu ya no es capaz de mantener el nivel plasmático normal, pero posiblemente no se vean afectadas las enzimas Cu dependientes a nivel tisular (8, 13).

La **tercera etapa** de disfunción, en la cual las enzimas tisulares Cu dependientes se ven afectadas en su funcionamiento, causando daños bioquímicos que conducen a la aparición de los signos clínicos de la hipocuprosis. En esta etapa los signos clínicos se presentan con concentraciones hepáticas inferiores a 5 ppm todas expresadas en MS. Concentraciones de cobre hepático menores que  $0.4\text{ mmol/kg}$  en materia seca es asociado con concentraciones de cobre en plasma de menos de  $8\mu\text{mol/L}$ . Son preferidas las muestras de sangre para la determinación de cobre, suero o plasma, y las concentraciones de cobre en plasma son usualmente más altas que las concentraciones de cobre en suero.

Las concentraciones normales de cobre en suero son aceptadas en  $10.99\text{-}18.84\mu\text{mol/L}$ . Concentraciones en suero o plasma de  $6.28\mu\text{mol/L}$  o menos son consideradas como una clara evidencia de deficiencia. Valores de  $6.28$  a  $10.99\mu\text{mol/L}$  son marginales. Concentraciones de cobre en suero menores a  $10.20\mu\text{mol/L}$  indican una deficiencia potencial (8, 15).

## **VII.- INTERRELACIONES Y SINERGISMO**

- Las deficiencias de Cu y Se ocurren frecuentemente juntas
- El estrés frecuentemente puede liberar largas cantidades de Cu hepático hacia el torrente sanguíneo
- La suplementación de selenio tiende a reducir los niveles de Cu sérico (ceruloplasmina), esto parece tener efecto escaso.
- Los agentes quelatos como aminoácidos aumentan la absorción del Cu.

## **VIII.- VIAS DE ELIMINACIÓN**

El Cu endógeno se elimina principalmente por la bilis y secundariamente las pérdidas exógenas son por leche y orina aunque las pérdidas por leche se consideran más una secreción y esta contiene escasos indicios de cobre: 0,12ppm. Cuando esta cantidad se eleva a 1,5 ppm existe peligro de oxidación. La mayor parte de las pérdidas se deben a la reacción de hidroxipolimerización. Los fitatos también pueden incrementar la excreción de este. Los lisosomas son los encargados de tomar el Cu y volcarlo a la bilis por exocitosis. Se ha registrado una pérdida diaria de Cu por bilis de 0,87% del Cu hepático en vacas Holstein en lactación coincidiendo estos valores con los de novillos Friesian y a los de otras razas. Sin embargo, la excreción biliar de Cu varía entre razas. La principal ruta de excreción del Cu es a través de las heces y en promedio son de 280mg de Cu/día (19, 18).

Las pérdidas por orina son insignificantes las que revelan que de 0,24 a 1.1 mg de Cu es excretado por vaca/día que absorben 11,8 mg de Cu. La excreción por esta vía representa alrededor del 1% de Cu ingerido. Y pequeñas cantidades se pierden a través del sudor. Cuando existe una obstrucción de vías biliares, la alternativa del organismo para la eliminación de Cu es mediante la secreción intestinal y la diuresis. La secreción de cobre en leche es aproximadamente del 0.5% del Cu total extraído de su organismo (9, 19).

## **IX.- MINERALES QUE INTERVIENEN EN LA ABSORCIÓN DEL Cu.**

El Cu es el elemento que tiene más antagonistas de todos los microelementos con respecto a la absorción. La absorción es reducida por altas cantidades de Mo, S, Fe, Zn, Cd, Ag, Ca, fitatos, fructosa, proteína/nitratos, plantas estrogénicas, ácido ascórbico.

Los metales solubles ácidos, como el Al, Mn, Zn, Cu y Fe, se solubilizan durante su paso por el estómago, pero a medida que el pH va alcalinizándose al

acercarse al duodeno forman primero hidroximetales para acabar precipitando al llegar a pH neutro.

## IX.I.- MOLIBDENO

Las funciones importantes del Mo son la participación en el metabolismo de las purinas, desintoxicación de productos finales de oxidación lipídica y formar algunas metaloenzimas como xantina-oxidasa, aldehído-oxidasa y sulfito-oxidasa.

Cuando existen concentraciones elevadas de Mo, se presentan casos de hipocuprosis, mientras que en animales alimentados con niveles bajos de Mo son susceptibles a sufrir intoxicaciones por Cu. El mecanismo por el cual se presenta esta interferencia es a nivel ruminal, las bacterias presentes en la cámara fermentativa tienen la capacidad de sintetizar compuestos denominados tiomolibdatos a partir de Mo y S. Las proporciones varían entre monotiomolibdato ( $\text{MoO}_3\text{S}$ , TM1), ditiomolibdato ( $\text{MoO}_2\text{S}_2$ , TM2), tritiomolibdato ( $\text{MoOS}_3$ , TM3) y tetratiomolibdato ( $\text{MoS}_4$ , TM4). Estos tiomolibdatos (TM) forman complejos con los átomos de Cu libres sin utilidad metabólica. Los tiomolibdatos TM2 Y TM3, pueden ser absorbidos a través de la mucosa ruminal y duodenal. Una vez en circulación se une a la albúmina para ser transportados. Ya en el torrente sanguíneo no pierden su capacidad de enlace con el Cu, por lo que puede continuar su efecto de interferencia. Los tiomolibdatos que no se han ligado al cobre en el intestino pueden ser absorbidos y se combinan con el cobre a nivel sanguíneo pero a través de un complejo reversible de Cobre-tiomolibdato-albúmina. El exceso de TM causa redistribución del Cu dentro del hepatocito, favorece la acumulación de Cu en el riñón y promueve su eliminación en la orina. La relación recomendada de Cu: Mo en relación alimentaria se encuentra entre 5:1 y 10:1.

La llamada molibdenosis industrial puede explicar la existencia de suelos enriquecidos con molibdeno a lo largo de los años, por el humo emitido por industrias procesadoras de este mineral, o bien por aquellas que utilizan al metal en sus procesos industriales. En terrenos ricos en molibdeno se ha observado que la enfermedad se presenta al existir valores del metal en el suelo iguales o mayores que 0,8 ppm en estrato de saturación. Se deben considerar los valores del metal en los vegetales, cuyo contenido se encuentra influenciado por:

- La cantidad de molibdeno en el suelo.
- El pH del suelo, facilitando el pH alcalino la absorción por la planta y desfavoreciéndolo el pH ácido.
- La familia botánica a la cual pertenezcan los vegetales, siendo superior la absorción en leguminosas que en otras plantas.

En promedio, los vegetales forrajeros contienen 8-11 ppm de cobre y 3-5 ppm de molibdeno en materia seca (MS), para una relación normal aproximada de 2:1 entre ambos metales. Se ha visto que ocurre molibdenosis cuando, encontrándose normal el valor de cobre en los vegetales, se eleva el contenido de molibdeno de la planta a 6-10 ppm. Cantidades de Mo >1ppm disminuye la absorción de Cu, >5ppm inhiben los depósitos de cobre. En ganado bovino en pastoreo, concentraciones de Mo de 3 a 20 ppm, vuelven inadecuadas concentraciones de Cu de 7 a 14 ppm (16).

## **IX.II.- AZUFRE**

El azufre (S) también es un componente importante en la formación de los TM, el Mo provoca su interferencia interactuando con el S ingerido, el cual se convierte a nivel ruminal en sulfuro, que al unirse al Mo forma tiomolibdatos (TMs). Según el número de átomos de S en la molécula, los TMs se denominan mono, di, tri, o tetratiomolibdato disminuyendo la absorción de Cu (6).

El Azufre es un componente normal de las proteínas, ya que los aminoácidos que las forman lo contienen en su estructura. En general la proteína contiene 16% de nitrógeno y alrededor de 1.3% de Azufre, por lo que el pasto que esta rebrotando puede contener alto contenido del elemento. En los forrajes cuando el Mo es bajo (1 ppm) y el S es del 0.1 %, la asimilación del Cu sería de un 6 %, pero con el S al 0.25 %, la asimilación descendería al 3 %. En cambio para niveles de Mo mayores de 5 ppm la asimilación del Cu estaría alrededor del 1 %. (19, 11).

## **IX.III.- SULFATOS EN AGUA**

Los minerales intervienen en importantes procesos que se llevan a cabo en el retículo-rumen: como es la degradación de la fibra del forraje y la síntesis de biomasa microbiana.

Entre las sales contenidas en las aguas, los sulfatos son más perjudiciales que los cloruros ( $\text{Cl}^-$ ). Elevadas concentraciones de sulfatos afectan negativamente a los microorganismos ruminales, disminuyendo su número y por consecuencia la actividad metabólica microbiana total. La reducción de sulfatos a sulfuros ( $\text{S}^{-2}$ ) en el rumen, para luego ser absorbidos, depende de un periodo previo de adaptación a la presencia de sulfatos en el medio, ya que solo algunas especies de bacterias pueden reducirlos para su utilización. Las bacterias, que atacan y reducen los sulfatos, hacen que se forme sulfuro de hidrogeno, gas ( $\text{H}_2\text{S}$ ) (5, 11, 22).

Durante este periodo, que puede durar dos semanas, se observa una reducción del consumo de agua y de alimento por parte del rumiante. Además como los  $S^{-2}$  de metales bivalentes son generalmente poco solubles, existe la posibilidad que el consumo de agua con altos contenidos de sulfatos, produzca la formación de precipitados de calcio ( $Ca^{+2}$ ), cobre ( $Cu^{+2}$ ), o magnesio ( $Mg^{+2}$ ) en el rumen. Un aumento del consumo de azufre de 0,2% a 0,6% debido al consumo de agua rica en sulfatos reduce el coeficiente de absorción del cobre en un 50% (NRC 2001) (11, 22).

El azufre se puede encontrar frecuentemente en la naturaleza en forma de sulfatos. El sulfato es uno de los principales constituyentes disueltos de la lluvia, y por la existencia de residuos industriales. Durante diversos procesos se añaden al ambiente, y estos enlaces también se forman en la naturaleza durante diversas reacciones, sobre todo cuando se encuentran sustancias que no están de forma natural.

Con niveles de unos 0.5 g /litro de sulfatos en el agua, se producen interferencias en la absorción del Cobre; para animales adaptados, el valor máximo tolerable de sulfatos es de 4 g/litro (42).

#### **IX.IV.- HIERRO**

Los excesos de Hierro en la dieta de los vacunos y ovinos afecta negativamente la absorción de Cobre reduciendo las concentraciones de Cu hepático y plasmático. En los terneros serían aditivas a los efectos del Molibdeno. Al aumentar la ingestión de Fe, disminuyen las reservas de Cu pero no se presentan síntomas de deficiencia de Cobre, como por ejemplo decoloración del pelo. El mecanismo de interferencia es a través de la formación de sulfuros de Fe en el rumen para luego disolverse en abomaso y formar  $CuS$  que es una sustancia insoluble; los niveles de inducción serían de 250 a 800 ppm de Fe en la ración, lo que puede ser causa de deficiencia de Cobre inducida por Hierro (5, 16).

Una barrera de absorción del hierro lo constituye la capa de mucus secretada por las células globet intestinales. Esta capa está formada por proteínas cargadas negativamente con gran afinidad por los cationes metálicos, de manera que cuanto mayor sea la carga positiva menor es la tasa de absorción. Debido a que el Hierro es un metal trivalente ( $Fe^{3+}$ ) quedan atrapados en su mayoría en el mucus y son eliminados durante el proceso de renovación de esta capa. Por este motivo, la absorción del hierro en estado férrico ( $Fe^{3+}$ ) es muy inferior a la del hierro en estado ferroso ( $Fe^{2+}$ ) (22).

Si la dieta contiene grandes cantidades de zinc (100-400 ppm) y poco cobre, es posible que provoquemos una deficiencia puesto que la metalotioneina producida en respuesta a los niveles elevados de zinc puede secuestrar el cobre de la dieta (22,23).

Una vez en la sangre, el Cu adherido a la metaloenzima queda, disponible para algunos tejidos; sin embargo, la mayor parte de éste es asimilada por el tejido hepático. Dentro del hepatocito se sintetiza la metalotioneina, compuesto con función de reserva. En el propio hepatocito se sintetiza la ceruloplasmina (Cp), proteína responsable del transporte de Cu hacia los tejidos y órganos donde sea requerido. Durante la inducción de hipocuprosis por presencia de TM, existe disminución de la concentración de Cu en el hígado, con frecuencia acompañada de un incremento en la concentración de Cu plasmático, progresivamente el Cu plasmático tiende a disminuir (27).

## **X.- INTOXICACIÓN**

La intoxicación por cobre puede causar considerables pérdidas en la producción debido a que los bovinos adultos son menos susceptibles (mayor capacidad de reserva y habilidad para eliminarlo) que los ovinos y bovinos jóvenes. Las sales de cobre, principalmente los sulfatos de cobre, se emplean con bastante continuidad en la agricultura, normalmente para prevenir micosis y en la práctica veterinaria. En terrenos tratados con este tipo de sales aparecen las intoxicaciones después del pastoreo, en otros casos las intoxicaciones son debidas a la sobredosificación de algunos preparados, cuando se emplean como antihelmínticos y sobre todo en la sobredosificación en casos de hipocuprosis (2).

Esto se debe en parte a la incidencia geográfica, vale decir que existen zonas donde la asociación de suelos ricos o deficientes en minerales específicos condicionan el crecimiento de forrajes con carencias de tipo simple (poco Cu) o condicionada (exceso de Mo, Fe y A), al igual que condicionan el crecimiento de plantas capaces de acumular grandes cantidades de Cu. También influye la proporción relativa de Cu: Mo de las plantas, así se ha observado que en las épocas de sequía, algunas plantas utilizadas en la alimentación son capaces de almacenar mas cantidades de cobre (4).

Debido a carencias o excesos se toman medidas de suplementación con sales inyectables o se usan suplementos orales, sin embargo son de mayor utilidad las inyectables porque permiten realizar una reserva de Cu en el hígado por mayor tiempo, no son costosas y al compararlas con la suplementación oral poseen practicidad de manejo y además evitan la interferencia a nivel digestivo (1, 51).



Sin embargo los errores que pueden llevar a usar una dosis toxica son varios, incluyendo la doble dosificación, por no tener un buen control al momento de identificar a los animales que ya se les ha administrado dicho producto, también el empleo de productos sin homogeneizar, que permite que se concentre Cu en el fondo, o bien simples errores como cambios de productos comerciales sin verificar su concentración o el uso de la dosis del adulto para terneros. Se distingue la intoxicación aguda y crónica.

La intoxicación aguda depende de dos factores, por un lado de la cantidad de Cu inyectado o Cu ingerido y por otro lado de la rapidez con la que el Cu llega y se acumula en el hígado desde el sitio de inyección o absorción. La cantidad de Cu a suplementar está establecido en 0,5 mg/kg de peso vivo. Esta dosis terapéutica esta cercana en terneros a la dosis toxica de 1 a 2 mg/kpv.

El riesgo de la intoxicación depende también de la tasa de transferencia de Cu al hígado, entendiéndose como tal a la cantidad de Cu que llega al hígado en un tiempo determinado, un animal puede ser inyectado con la misma cantidad de Cu, pero puede variar la velocidad con que se absorbe y alcanza al hígado, variando así la tasa de transferencia. Esta tasa varia con el tipo de sal de Cu. Si esta es soluble, como son los edetátos y sulfatos, la tasa de transferencia es mayor. A medida que la sal de Cu es menos soluble, como el glicinato y el metionato, la tasa disminuye (13, 1).

## **XI.- PATOGENIA DE LA INTOXICACIÓN POR COBRE**

El Cu es toxico cuando se encuentra en estado libre. Esto se debe a que el Cu, al igual que el hierro (Fe), son elementos con capacidad de tomar y ceder un electrón cambiando su valencia, originando así la transferencia de electrones que llevan finalmente a la formación del radical hidroxilo ( $^{\circ}\text{OH}$ ). Este radical es una de las llamadas especies activas de oxígeno (EAO), que incluyen una serie de compuestos inestables que tienden a ceder electrones desapareados a otras estructuras, alterándolas en su estructura y función (daño oxidativo). Entre las estructuras celulares más afectadas por las EAO se encuentran las membranas celulares, que sufren peroxidación de sus ácidos grasos insaturados originando grupos polares que ocasionan alteraciones de su permeabilidad. La sumatoria de estos puntos de daño oxidativo lleva a la degeneración celular y finalmente a su muerte. Para evitar este daño, el Cu y el Fe se encuentran siempre unidos a enzimas que neutralizan este efecto oxidativo (13).

Al ingresar el Cu, al organismo, ser absorbido y transportado hacia el hígado, debe observarse que todos estos mecanismos dependan de enzimas específicas que neutralicen el efecto oxidativo del Cu. Cuando un animal consume una dieta excesiva en Cu, este estimula los mecanismos de depósito (síntesis de metalotioneína y proteínas lisosomales) y aumenta la reserva hepática del elemento durante este tiempo de almacenamiento, no se hacen evidentes los síntomas de toxicidad, pero si la situación continua ya no quedara espacio físico para mas proteínas y el Cu comienza a quedar libre, dañando primero a las membranas del hepatocito para salir luego a la circulación donde afecta especialmente a los eritrocitos haciendo que estos almacenen grandes cantidades de cobre para posteriormente presentar una crisis hemolítica. En donde se observa el cambio de coloración del plasma debido a la presencia de bilirrubina y se ve reducido el hematocrito (13, 14).

Cuando el Cu ingresa al organismo por una suplementación parenteral sigue el mismo camino. Cuando se emplea una dosis toxica (1 a 2mg/kpv), la cantidad total de Cu administrada no es elevada si se compara con la capacidad de reserva del hígado, la intoxicación se genera porque llega muy rápido al hígado y este no posee la suficiente cantidad de MT para neutralizarlo, ni el tiempo suficiente para estimular su síntesis (13).

Con sales solubles se produce un pico de cupremia 1 a 2 hs pos inyección, el hígado capta casi el 50% de la dosis inyectada, se transfiere a este órgano en 24 hs. En estas condiciones el hígado no tiene tiempo de adaptarse y el Cu queda libre, provocando un daño oxidativo equivalente al de la intoxicación crónica, con necrosis de distribución centrolobulillar de tipo hemorrágica y hemólisis.

A pesar de que el Cu es el responsable del daño en las intoxicaciones aguda y crónica, se establecen diferencias en sus patogenias. Ya que en la intoxicación crónica supera el mecanismo de detoxificación a largo plazo, hay altas concentraciones de Cu en el hígado y en otros tejidos como sangre y riñones. En la intoxicación aguda en cambio, se supera el mecanismo de detoxificación a corto plazo, y la lesión del hígado se correlaciona de manera directa con la transferencia de Cu y no con la cantidad total acumulada en los hepatocitos. Por esta razón los animales mueren con concentraciones hepáticas de Cu consideradas y hasta subnormales (13, 29, 31).

## XI.1 SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos predominantes son depresión, letargia, dolor abdominal, salivación, rechinar de dientes, siendo lo más característico la existencia de una marcada ictericia y hemoglobinuria (orina de color café), heces pastosas de color verdoso, a veces hay flujo nasal hemorrágico, inmovilidad, normalmente tras un colapso los animales caen en decúbito lateral, pudiendo presentar también signos nerviosos y finalmente la muerte de 12 a 48 hs de comenzados los signos. Los animales presentan eritropenia y leucocitosis con neutrofilia. La acumulación de cobre en altas cantidades en el hígado en combinación con el estrés que sufre el animal, produce necrosis celular hepática (33).

Las alteraciones a nivel hepático impiden que el amonio, un producto altamente tóxico del metabolismo nitrogenado, sea convertido en urea y así neutralizado. La consecuente concentración de amonio a nivel del SNC y del líquido cerebroespinal sería responsable de la somnolencia, la inconsciencia, el andar tambaleante y las convulsiones nerviosas que acompañan la intoxicación. Además del amonio, una gran variedad de aminas tóxicas que se absorben en intestino grueso y no pueden ser removidas por el hígado, pueden alcanzar el cerebro donde actúan como falsos neurotransmisores (41).

Los estudios de la intoxicación aguda se complementan con la medición de enzimas hepáticas y en los casos fatales el estudio histopatológico del hígado. En las mucosas aparentes: hay grado leve de ictericia (sub-ictericia), petequias, sufusiones y hemorragias en napa en todas las serosas (pleura, pericardio y peritoneo).

- En hígado: se observa hepatomegalia, bordes redondeados, color rojo oscuro, congestivo, al corte se observa un puntillado hemorrágico, reticulado tóxico "hígado en nuez moscada" que al microscopio óptico corresponde a la pérdida de la estructura trabecular y la necrosis de distribución centrolobulillar.
- En riñones: se va a encontrar tumefactos, de superficie jaspeada y de color muy oscuro con brillo metálico. Además, se puede encontrar un bazo aumentado de tamaño y con predominio de la pulpa esplénica roja, así como hemorragias epicárdicas, endocárdicas y pleurales (3).

## **XI.II.- PATOLOGÍA CLÍNICA**

La medición del Cu es de utilidad en la intoxicación crónica, cuando se encuentran valores de más de 600 ppm sobre base seca, en la intoxicación aguda este valor raramente se alcanza, dependiendo de la concentración hepática que tenga el animal al momento de ser suplementado, e incluso puede ser tan baja como 50 ppm, valor indicativo de deficiencia y no de intoxicación para este tipo de intoxicación puede ser de utilidad la medición de Cu en riñón, que es más estable que la hepática, con valores normales de 12 a 19 ppm-MS, y en la intoxicación aguda superan los 23.5 ppm-MS. La ventaja de esta muestra es que preserva valor diagnóstico aun en animales con avanzado estado de putrefacción, mientras que posee la desventaja de que no en todos los casos se obtienen valores altos aun siendo la intoxicación aguda por Cu la causa de la muerte. Para el muestreo solo es necesario 10gr., y la muestra se puede conservar congelada o en formol hasta el momento de su procesamiento (13).

En animales con signos clínicos el diagnóstico puede confirmarse por enzimología clínica, reconociendo sus limitaciones. La actividad de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) es muy buen indicador de daño hepatócelular y de colestasis (estasis biliar), posee además una vida media de 96 hs. La alanina aminotransferasa (ALT) no es específica de hígado, se encuentra además en músculo cardiaco y esquelético, en riñones y eritrocitos. Por esta razón la ALT puede verse elevada por la hemólisis, propia de la enfermedad, provocada por un mal muestreo o bien por el daño muscular ocasionado por el decúbito de los animales. La actividad del sorbitol deshidrogenasa (SDH) es específico del hígado y se encuentra en alta concentración en el citoplasma del hepatocito, pero posee una vida media (12 a 24 hs) (47).

## **XII.- FUNDAMENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS DEFICIENCIAS DE MICROELEMENTOS**

El estado mineral en los animales depende de una relación correcta entre los diferentes elementos dentro del ciclo suelo-planta-animal. El óptimo estado mineral en el animal depende de las correctas proporciones de los nutrimentos en el alimento, absorción apropiada, rutas metabólicas eficientes y procesos de eliminación normales (19).

Durante el diagnóstico será importante conocer el estado mineral de los suelos de donde se obtienen los insumos. Debe hacerse una revisión de la dieta, incluyendo las premezclas minerales, para conocer el aporte de cada elemento, será fundamental hacer las determinaciones en el organismo, se recomienda rea-

lizar un estudio de la explotación, al menos una vez al año. Algunos minerales presentan variaciones estacionales de concentración en la planta, por lo que se sugiere que el estudio se realice durante la estación de menor disponibilidad.

No es suficiente evaluar la dieta debido a que existen interferencias entre componentes en la ración y requerimientos mayores por condiciones de fisiología productiva en el animal o excesos de eliminación (24).

El examen debe realizarse mediante un sistema de diagnóstico preventivo que incluya: anamnesis con los datos relevantes de producción y reproducción, examen físico completo de los animales incluyendo las diferentes etapas críticas (por ejemplo, dos a tres semanas preparto y una a seis semanas posparto), análisis de muestras de líquidos y tejidos (orina, sangre, líquido ruminal, hígado, hueso), examen patológico de muestras de rastro o necropsias (19).

### **XIII.- DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE Cu EN LOS ANIMALES**

El diagnóstico puede plantearse bajo dos aspectos diferentes: por un lado, cuando se busca identificar la deficiencia en los animales y por otro lado cuando se quieren conocer las causas que lo provocan. El primero permite conocer el balance de Cu en los animales en pruebas de laboratorio, mientras que el segundo incluye estudios medio-ambientales que identifican las zonas de riesgo y caracterizan el comportamiento epidemiológico en animales afectados (41).

### **XIV.- PRUEBAS**

No se ha identificado un parámetro preciso que indique el momento exacto en que los animales comienzan a sufrir las alteraciones clínicas o subclínicas de la hipocuprosis. El muestreo rápido y sencillo en sangre es de elección en el diagnóstico de rutina y estudios poblacionales.

Para evaluar el estado de Cu corporal se emplea con mayor frecuencia la determinación de Cu en plasma-suero y en tejido hepático. Los valores de referencia de Cu sérico en bovinos son de 11 a 18 mmol/l (70-120mg/dl). En ocasiones animales con deficiencia o excesos marginales de Cu pueden tener concentraciones dentro del rango de referencia, sin embargo no necesariamente indican que un animal tenga concentraciones adecuadas de Cu.

Una alternativa es la determinación de sustancias que contienen Cu en su molécula, como la citocromo oxidasa sérica, la superóxido dismutasa de los eritrocitos, y ceruloplasmina siendo la más utilizada (13, 20, 34).

#### **XIV.I.- CERULOPLASMINA**

En estados de hipocuprosis se forma una apo-Cp con secuencia de aminoácidos idéntica, pero sin actividad oxidasa debido a que la Cp no puede ganar o perder átomos de Cu en la circulación, se considera que el elemento está en proporción no dializable cuando se une a la Cp y en proporción dializable cuando está ligeramente unido a albumina.

La enzima Cp es una proteína de fase aguda, su concentración plasmática se eleva durante procesos inflamatorios. Una posible función en esta circunstancia es prevenir la peroxidación lipídica y la producción de radicales libres. Entre las causas de elevación de la Cp en las especies domésticas están las infecciones agudas y crónicas, linfosarcomas, neoplasias malignas, infartos de miocardio, enfermedades hepáticas, artritis reumatoide e hipertensión, con la consecuente hipercupremia (1, 7, 20).

Existe una relación directa entre Cu y Cp en el plasma sanguíneo; es decir, el incremento de Cu plasmático causará incremento de la Cp y donde la relación Cp: Cu debe ser >2. La disminución de la actividad de Cp manifiesta deficiencia de Cu, mientras que una actividad incrementada de Cp puede indicar una acumulación excesiva de Cu. La relación Cp: Cu en el plasma sanguíneo plantea la posibilidad de establecer una técnica rápida y relativamente sencilla, empleando métodos poco invasivos.

En el suero sanguíneo se determina el Cu mediante un espectrómetro de absorción atómica, y la concentración de Cp mediante la técnica de nefelometría en un analizador automatizado Array Protein System. Con los valores obtenidos de Cp, se obtiene la relación entre Cp y Cu (Cp: Cu) aplicando la fórmula: relación Cp: Cu=Cp÷Cu (14,16, 33).

#### **XIV.II.- CONCENTRACIÓN DE Cu EN HÍGADO**

El hígado es el principal órgano de deposición y reserva de Cu en el organismo. Por esta razón se considera la técnica más precisa para determinar el estado de Cu, obteniendo muestras del órgano ya sea por medio de biopsia, necropsia o a nivel de rastro. Se efectúa por espectrometría atómica y previa digestión del tejido. Sin embargo, la obtención de muestras por biopsia es un método invasivo y los propietarios son reacios a permitir tomar muestras en animales vivos, ya que debe realizarse con agujas de calibre 14 G o mayor y mínimo de 12 cm de longitud. Suttle describe que las concentraciones de Cu en hígado es más un criterio sobre las reservas existentes, que un indicador de deficiencias (21, 19).

El muestreo de Cu en hígado es bajo el siguiente procedimiento: se colocan muestras de hígado en charolas individuales, se pesan y secan en estufa a 105°C durante 48 hs hasta alcanzar peso constante, se pesan nuevamente y se someten a incineración en mufla a 550°C durante 48 h.

La ceniza se dirige con ácido nítrico y se prepara una dilución final 1:100. La determinación de Cu se hace en el mismo espectrómetro usado con las muestras de suero. El resultado se expresa en mmol/g de materia seca (MS) (48).

#### **XIV.III.- CONCENTRACIONES DE Cu EN OTROS TEJIDOS U ÓRGANOS**

Se han empleado otros órganos y tejidos para la evaluación corporal de Cu como riñón, bazo, pelo o lana. Sin embargo, estas determinaciones son poco confiables. El Cu en lana o pelo está influido por varios factores como longitud de la fibra o estacionalidad (19).

#### **XV.- EFECTO SOBRE LA PRODUCCIÓN DE FORRAJE**

Las deficiencias pueden presentarse incluso en pasturas aparentemente sanas debido a que la tasa de crecimiento y desarrollo de las plantas puede disminuir o el pastoreo puede sucederse antes de manifestarse algún síntoma visible de deficiencia o toxicidad. En nuestro medio, con muy contadas excepciones, el aporte nutricional para la ganadería está representado casi exclusivamente por pasturas naturales y una baja proporción de especies mejoradas que se adaptan parcialmente a la baja fertilidad de los suelos. Esto implica que aunque los animales sean alimentados con forrajes que aportan la cantidad de materia seca necesaria para el mantenimiento de estos, su aporte nutricional está determinado por la capacidad del suelo y de la planta para acumular y mantener los nutrientes necesarios (8).

El contenido de Cu en la planta está influenciado por la especie, estado de madures, producción, manejo del cultivo, clima, geografía, drenaje, pH, tipo de suelo, antagonistas, y materia orgánica presente es el suelo. El libre drenaje en los suelos arenosos proporciona bajos contenidos de Cu y los suelos arcillosos tienen altos contenidos; los suelos arenosos tienen 10-40 ppm; los suelos tipo pizarra blanda tienen 30-150ppm; los suelos pizarrosos negros marinos tienen 20-300ppm. Las concentraciones tienden a declinar en las plantas maduras pobremente drenadas, con pH ácido, altamente arenosas, con altos antagonistas, y con baja materia orgánica. Los niveles y disponibilidad de cobre en granos y semillas tiende a ser más alto que en los tallos y pedúnculos de la planta (41).

## **XVI.- DETERMINACIÓN DE Cu EN LOS ALIMENTOS**

Existe evidencia que la capacidad de los suelos para sostener un determinado nivel de productividad en un sistema no es constante y tiende a fluctuar con el tiempo. Afectado la composición física, química y la fertilidad de los suelos al igual que la disponibilidad de minerales en los forrajes. Esta situación se refleja en forma natural cuando se notan variaciones en la producción de forraje verde, alteraciones de los ciclos normales de crecimiento de los pastos y baja capacidad de los mismos para adaptarse a condiciones medioambientales adversas.

La composición mineral del suelo es en algunas ocasiones es un indicador exacto de deficiencias potenciales en el ganado, la cual se determina por análisis de fertilidad completa en un laboratorio de suelos, la intrincada red de factores que afectan la disponibilidad de minerales en el suelo, como pH, grado de drenaje, materia orgánica, y hacen que la correlación entre la concentración mineral del suelo y el forraje sea generalmente baja (47).

Se determina por simulación química de pastoreo: método rápido y económico. La muestra debe ser tomada para los diferentes tipos y sitios vegetativos del área de estudio en la dieta de los animales. Así como respetar la altura del corte de los animales. Posteriormente se realizaran análisis bromatológicos para determinar minerales. Se debe realizar un muestreo por lo menos una vez al año. Previa digestión ácida (ácido nítrico: perclórico 2:1) se determina de la misma manera los niveles de Cu por espectrometría atómica por absorción.

Las muestras de forraje que contiene menos de 10 ppm de cobre en materia seca son marginalmente deficientes. Las deficiencias de cobre ocurren especialmente cuando los niveles de molibdeno exceden en 1-3 ppm o cuando la relación Cu: Mo cae por debajo de 4.5:1 en la dieta (14, 19).

## **XVII.- MUESTRAS DE AGUA**

Las muestras de agua de bebida se deben tomar en recipientes acondicionados, sin dejar cámaras de aire manteniéndose refrigeradas hasta su procesamiento. La determinación de sales totales se realiza por desecación hasta peso constante y las determinaciones de sulfatos y dureza por métodos colorimétricos, empleando Kits comerciales (42).



## **XVIII.- ETAPA DE CRECIMIENTO**

Los becerros nacen con concentraciones de cobre de aproximadamente 400 ppm, comparada con las concentraciones de cobre en adultos de 200 ppm. En esta etapa se requieren mayores concentraciones, se incluyen menores ganancias de peso, menor resistencia a las infecciones. Estos signos obedecen a daños bioquímicos que produce una menor actividad enzimática disminuyendo la actividad de los macrófagos (15).

Dependiendo la etapa de hipocuprosis que este cursando el animal, será el efecto por ejemplo: cuando la deficiencia de Cu está en la primera etapa (despigmentación) el crecimiento no se ve afectado. Sin embargo los terneros quedan expuestos a sufrir menores ganancias de peso a partir de los tres meses a siete meses de edad, lo cual implica mantener una cupremia mayor a 60 µg/dl y reservas hepáticas mayores a 75 mg/kg sobre base seca (14).

Los desordenes óseos y articulares se presentan en casos de hipocuprosis extrema especialmente en animales jóvenes. Se manifiesta con deformaciones articulares en el tarso, metatarso, carpo y metacarpo, claudicaciones y debilidad ósea que provoca fracturas espontáneas, especialmente de costillas. Las lesiones incluyen enrarecimiento y adelgazamiento del hueso cortical en humero, fémur, tibia, radio, metacarpo y metatarso. El tejido óseo presenta osteoporosis, con disminución de la actividad osteoblástica y con actividad osteoclastica normal. A nivel epifisiario se observa osificación demorada del cartílago calcificado, adelgazamiento cortical y deficiencia del hueso trabecular, la lesión bioquímica primaria a nivel óseo es probablemente por la menor actividad de la enzima lisil oxidasa. En terneros lactantes se ha observado que el Fe no ejerce un efecto antagonista sobre el Cu, posiblemente a que es necesaria la presencia de un rumen funcional para que el Fe interaccione con el Cu (23, 30, 38, 43).

## **XIX.- ETAPA DE LACTACIÓN**

Estudios confirman que diferentes fuentes de cobre incrementan y mejoran la producción láctea así como la respuesta inmune de los neutrofilos. Los estados bajos en zinc y cobre son uno de los factores multi causales que pueden provocar aumento del Conteo de Células Somáticas (CCS) y una mayor incidencia de mastitis.

La suplementación adecuada con Zn y Cu aumenta la producción de queratina en los pezones de las vacas. La queratina actúa como barrera física y germicida contra microorganismos actuantes en el canal del pezón.

La etapa de lactación, es la parte del ciclo reproductivo donde las vacas son más susceptibles a ser hospederos de patógenos como coliformes (*Escherichia coli*) en la glándula mamaria además de contribuir a la disminución de la fiebre causada por la respuesta (50, 58).

La leche de casi todas las especies es una fuente natural baja en concentraciones de hierro y cobre además de que se requiere de una enzima que contiene cobre para la utilización del hierro, en los casos de anemia no siempre se debe a una deficiencia de hierro, si no que la deficiencia de cobre disminuye la actividad de una enzima (ferritina) cuya función es la de pasar el hierro a una valencia que pueda ser utilizado por la médula ósea de los huesos en la formación de hemoglobina.

### **XIX.I.- COMPOSICIÓN DE LA LECHE**

Desde el punto de vista general la leche es el producto normalmente secretado por la glándula mamaria de animales sanos, obtenida por uno o varios ordeños diarios, higiénicos, completos e ininterrumpidos. La composición de la leche no es estable a lo largo de la lactancia y puede verse afectada por factores internos y externos del animal, afectando en gran medida la calidad del producto.

La leche es el alimento puro más próximo a la perfección. Su principal proteína, la caseína, contiene los aminoácidos esenciales y como fuente de calcio, fósforo y riboflavina (vit. B12), contribuye significativamente a los requerimientos de vitamina A y B1 (tiamina). Por otra parte, los lípidos y la lactosa constituyen un importante aporte energético. La leche es una compleja mezcla de distintas sustancias, presentes en suspensión o emulsión y otras formas de solución verdadera y presenta sustancias definidas: agua, grasa, proteína, lactosa, vitaminas y minerales; a las cuales se les denomina extracto seco o sólidos totales, los cuales varían por múltiples factores como lo son: la raza, el tipo de alimentación, el medio y el estado sanitario de la vaca (9).

### **XIX.II.- MINERALES EN LECHE**

La leche de vaca contiene sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, hierro, cobalto, cobre, fósforo, fluoruros, yoduros. En la membrana de los glóbulos grasos se encuentran en mayor concentración el calcio, cobre, hierro, magnesio, fósforo y zinc.

El cobre experimenta notables oscilaciones (entre 0 y 80 mg/L), la concentración de este mineral se halla disminuida en la leche de vacas que pastan en llanuras ácidas o las que son suplementadas con forrajes con altas cantidades de

molibdeno o deficientes en Cobre. La leche de épocas secas es más pobre en cobre, que la de la época lluviosa (9, 10).

## **XX.- ETAPA DE GESTACIÓN**

La gestación causa el rápido decline de Cu en plasma y por ende de la actividad de las enzimas. Grandes cantidades de Cu son depositadas en el feto durante la gestación y este disminuye los niveles de cobre en la madre aunado a esto sí la dieta es baja en este elemento o si es alta en antagonistas. El cobre es útil durante el proceso de crecimiento fetal para la formación de puentes disulfuro que dan rigidez a la matriz de los huesos y en la cual la deficiencia de Cu afecta la formación de mielina del sistema nervioso posiblemente a una baja actividad de la enzima citocromo oxidasa (37).

En los terneros recién nacidos de madres con deficiencia de Cu, se observa una alta incidencia de diarrea, anemia y mortalidad perinatal. Las dramáticas disminuciones de cobre hepático ocurren principalmente en el último trimestre de gestación por el rápido crecimiento fetal. Durante la gestación, la madre, transfiere al hígado fetal una gran cantidad de Cu, de modo que al nacer el ternero posee una concentración hepática hasta 300 ppm mayor a la de su madre, expresada sobre materia seca (MS). Cuando las concentraciones de Cu en la madre son por debajo de 25 ppm (MS) el depósito hepático fetal se reduce significativamente. La transferencia masiva de Cu al feto es posiblemente una adaptación fisiológica para compensar la baja concentración de Cu en la leche (31, 37,38).

## **XXI.- PROBLEMÁTICA DE LA ALIMENTACIÓN MINERAL DEL GANADO BOVINO EN PASTOREO**

Las deficiencias minerales que más afectan la producción de los bovinos en pastoreo, son las originadas por la falta de fósforo, sodio, magnesio, zinc y selenio en las pasturas. La deficiencia de cobre es inducida por los excesos de molibdeno, sulfatos o hierro. Los requerimientos de Cu de los vacunos pueden variar entre 4 a 16 ppm de la MS de la ración, depende mucho de la concentración de molibdeno, hierro y sulfatos inorgánicos en alimento (NRC, 1996).

Concentraciones de Mo de 3 a 20 ppm, vuelven inadecuadas concentraciones de Cu de 7 a 14 ppm. Los signos de hipocuprosis serían evidentes, cuando la relación Cu: Mo es menor que 2.8, una relación Cu: Mo de 4:1 resulta adecuada para satisfacer los requerimientos de Cu en pastoreo (26).

## **XXII.- CALIDAD O CANTIDAD**

Una solución fácil para los casos de deficiencias sería aportar los nutrientes por encima de los requerimientos establecidos, a modo de mantener el margen de seguridad, sin embargo puede ser contraproducente. Para realizar la suplementación se debe diseñar el aporte mineral que las satisfaga. El primer problema que se plantea es conocer el nivel de microminerales de la dieta que reciben estos animales. Dependiendo del tipo de suelo donde se cultivaron los forrajes (ácido o alcalino) así como de los fertilizantes utilizados, como la disponibilidad de los minerales en el cuerpo, por las posibles interacciones que puedan crear (29).

El segundo problema importante al que nos enfrentamos es saber cuál es la biodisponibilidad de la forma de los microminerales que utilizaremos para diseñar estos suplementos. Los comités científicos encargados de establecer unos requerimientos establecen sus recomendaciones en base a una biodisponibilidad media de los minerales en las fuentes habituales utilizadas. Es decir, si el requerimiento real estimado de un mineral es de 10 mg al día, y la biodisponibilidad media de esta fuente es del 50%, entonces la recomendación final va a ser de 20 mg al día para compensar por la porción del suplemento que no va a ser absorbida.

La cantidad de cada elemento que contienen las cenizas totales de un vacuno, dan idea de la proporción relativa en que deben ser suministrados. Los macroelementos se distribuyen en mayor proporción en los tejidos de sostén, como son los huesos. Los Microelementos, forman parte del sistema enzimático y hormonal (26, 29).

## **XXIII.- FUENTES DE COBRE**

La forma en que se encuentra el cobre disponible para los animales en fuentes vegetales es en forma de fitatos, este es superior en heno que en praderas, especialmente cuando se pasta previo a la floración.

Los encontramos en forma orgánica los cuales utilizan las vías de absorción de aminoácidos y péptidos simples, dando lugar a una mayor absorción. Y en forma inorgánica que compiten por lugares de absorción entre sí.

### **XXIII.I.- FUENTES INORGÁNICAS**

Dentro de las fuentes inorgánicas, se encuentran los sulfatos, óxidos, carbonatos y fosfatos. Los sulfatos suelen tener una mayor biodisponibilidad que los

óxidos. Los sulfatos en medios de pH bajo tienden a interactuar con otras moléculas resultantes de la digestión (4, 11).

### **XXIII.II.- FUENTES ORGÁNICAS**

Esta forma condiciona menor sensibilidad a las barreras que el organismo interpone frente a la absorción con otros minerales, ya que no se combinan con otras sustancias de la digesta para formar compuestos no absorbibles y ser fácilmente transportados a los tejidos. Son minerales traza aquellos unidos a una gama de aminoácidos y pequeños péptidos con el fin de mejorar la absorción y retención en el organismo, diseñados para asemejarse más estrechamente a las características minerales encontradas en los forrajes (12,18).

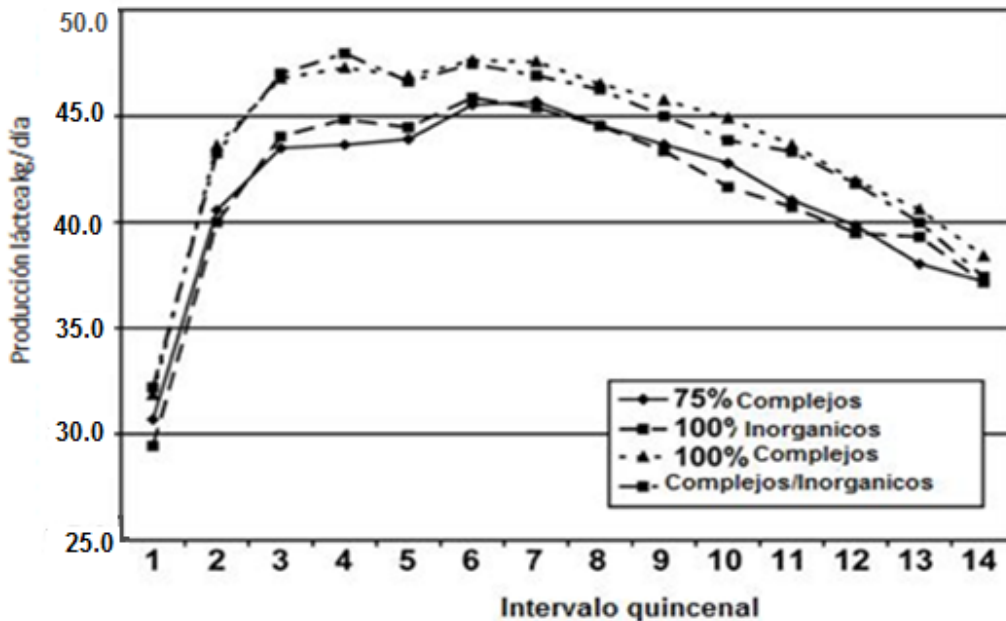
**Quelatos:** Resultado de la reacción de una sal soluble del metal con varios aminoácidos. Los quelatos se obtienen cuando el ligante orgánico se une al metal en más de un punto, de manera que se forma un anillo, del cual el metal forma parte. Los aminoácidos son moléculas idóneas para formar quelatos pues disponen de dos grupos funcionales, el amino y el hidroxilo para formar el anillo con el metal.

Entre las desventajas que destacan son el precio, las formas orgánicas suponen un coste de suplementación por unidad de mineral muy superior al de las sales inorgánicas; el control analítico es complicado y no siempre permite diferenciar las formas orgánicas técnicamente bien diseñadas de las simples mezclas de minerales y aminoácidos (10).

### **XXIII.III.- MEZCLAS**

Mezclas que contienen:

1. 75% compuesto (75C); Zn, Mn, Cu, y Co suministrado al 75% de los requerimientos del NRC (2001) con metionato de zinc, cobre-lisina, metionato de manganeso y gluco heptonato de cobalto.
2. 100% inorgánico (100I); Zn, Mn, Cu, y Co suministrado al 100% de los requerimientos del NRC (2001) con sulfato de zinc, sulfato de manganeso, sulfato de cobre y sulfato de cobalto.
3. 100% compuesto (100C); Zn, Mn, Cu, y Co suministrado al 100% de los requerimientos del NRC (2001) usando CTM (compuestos mineral traza).
4. Compuesto/inorgánico (C/I); Zn y Cu suministrado al 100% de los requerimientos del NRC (2001) usando una combinación de CTM y sulfatos.



TOMADO DE: NOCEK ET AL, 2006

Estudios sugieren que vacas alimentadas con una mezcla de minerales orgánicos e inorgánicos dan mejores resultados que utilizando una sola fuente de minerales inorgánicos y reduciendo el costo para los minerales orgánicos (27).

#### XXIV.- TRATAMIENTO

El tratamiento y la profilaxis se basan en la complementación con sales de Cu. La práctica más difundida para suplementar Cobre, es por medio de soluciones inyectables de compuestos orgánicos de Cu: glicinato, edeato o lactatos cada tres o cuatro meses.

**Cu parenteral.** Las recomendaciones en bovinos jóvenes son de 50-60 mg y de 100-240 mg en bovinos adultos. El dietil oxiquinolona sulfonato (Cu-DOS) y el edetato de Cu se absorben rápidamente, con una cupremia máxima al cabo de 2 horas de su administración, y con el 50-70% de la dosis transferida al depósito hepático en menos de 24 horas. El metionato de Cu se absorbe más lentamente (días), mientras que el glicinato y el heptonato de Cu ocupan una posición intermedia (máximo de cupremia en 4 horas). El edetato de Cu es el que logra la mejor reserva hepática (más del 90% del Cu inyectado), y brinda una protección de unos 2-5 meses dependiendo de las condiciones de la dieta. Con el Cu-DOS el inconveniente es que la dosis total es muy pequeña (12-120 mg/bovino) porque es la más peligrosa para la intoxicación aguda, mientras que con el metionato de Cu el problema es que queda retenido en el sitio de aplicación irritando el tejido (absceso aséptico) y por tanto, no es transportado al hígado.

Por último, la ventaja principal de la administración parenteral de Cu es que evita las interferencias en el tubo digestivo con otros minerales, y las desventajas son los abscesos asépticos en el sitio de la inyección y la intoxicación aguda por Cu (3).

Estudios reportan que el proteinato de cobre es más aprovechable que el sulfato de cobre en becerros en crecimiento alimentados con forrajes que contienen Mo. Otras investigaciones reportan que el cobre lisina es más aprovechable que el sulfato de cobre, el glicinato de Cu también mantiene niveles elevados por un tiempo prolongado (9, 30).

Con el uso de suplementaciones parenterales tradicionalmente tienden a implicarse el uso de vitaminas como la E y selenio. Las respuestas tienden a manifestarse con el incremento de la fertilización y preñez, disminuyen los días abiertos, disminución en la incidencia de ovarios quísticos, y disminuye la retención de placentas.

**Cu oral.** Esta vía se emplea principalmente en la profilaxis de la hipocuprosis. Las mezclas minerales de autoconsumo deben proveer el 50-100% del Cu requerido, nivel que se consigue con 0.1-0.2 % de Cu en la mezcla (para una ingestión de 50 g de mezcla y 10 kg MS). Para incluir en la ración, además de las sales inorgánicas de Cu existen formas orgánicas (Cu-lisina y proteinato de Cu) que evitan las interferencias del Mo, el Fe y el S. En el agua de bebida puede dosificarse sulfato de Cu a razón de 2-3 mg de Cu/L. Por último, la fertilización con sulfato de Cu (1-4 kg Cu/ha) incrementa los niveles de Cu en los forrajes durante periodos superiores en el año.

Las capsulas de gelatina se administran con un lanzabolos y las agujas de Cu se alojan y degradan en la mucosa del abomaso. La dosis recomendada es de 0.5-1.0 g de Cu/10 kg. Se estima que el 3-8% del Cu liberados se acumula en el hígado, con un pico máximo alrededor de las 6 semanas, mientras que la cupremia se eleva dentro de las 3 semanas, siguientes al tratamiento. Los bolos de liberación lenta son de vidrio soluble y poseen una densidad de 2.8-5 g/cm<sup>3</sup>, de forma tal que pueden ser retenidos por el sistema reticulorruminal, donde por erosión y solubilización de la matriz de vidrio liberan Cu (y otros minerales y vitaminas) a lo largo de varios meses. No pueden usarse en prerrumiantes porque se alojan en el abomaso, se disuelven más rápidamente en el medio ácido y causan una intoxicación crónica por Cu (3).

Las mezclas minerales totalmente inorgánicas pueden tener inconvenientes, como por ejemplo un bajo consumo que no alcance suministrar los 5g /animal/día recomendados, o que se endurezcan en las bateas después de lluvias y que los animales dejen de consumirlas. La suplementación oral puede ser suministrada ad libitum, con 0.2 a 0.5 % de Sulfato de Cobre y con un consumo para vacas de cría de 80 a 100 g mezcla/día (5, 7 ,9).

Una estrategia adecuada es la combinación de madres y terneros suplementados debido a que el crecimiento fetal ocurre en el último tercio de gestación. Las dietas con  $\text{CuSO}_4$  y Cu lisina no tienen diferencias significantes excepto que el Cu lisina mantiene altos niveles de Cu en plasma por más tiempo, especialmente en ausencia de Fe. El  $\text{CuSO}_4$  y el Cu-lisina muestran igual biodisponibilidad, mientras que el CuO no presenta buena biodisponibilidad absorbiéndose menos que los anteriores (20, 35, 43, 56).

## **XXV.- CALIDAD DE UNA MEZCLA MINERAL PARA EL GANADO**

Se debe saber cuánto necesita consumir un animal en cada estado fisiológico y cuanto aporta la ración que consume.

- 1) El consumo voluntario debe ser alto y cuanto mayor sea, mayores posibilidades de control de la suplementación se tiene. Esta condición depende de mecanismos fisiológicos del animal.
- 2) No contener gérmenes que transmitan enfermedades, es decir que se debe garantizar la esterilidad; y no contener elementos tóxicos, ni para los animales ni para el hombre. Esta segunda condición es limitante pero perfectamente controlable.
- 3) El porcentaje de los elementos minerales en la mezcla debe permitir cubrir las necesidades de los animales y los portadores deben tener una disponibilidad biológica adecuada.

La disponibilidad biológica de un elemento mineral en una sustancia portadora, se obtiene de ensayos de alimentación con animales, que puedan ser ruminantes o no, en los cuales se miden los efectos de los diferentes portadores en algún parámetro productivo y luego se comparan tomando a uno de ellos como disponibilidad 100 (29, 26)



**XX.VI.- Porcentaje de elemento mineral y biodisponibilidad relativa de sales de Cu de uso oral para incluir en la ración o en las mezclas minerales y preparados parenterales de Cu, vía de administración, dosis y eficacia.**

Cu USO ORAL			PREPARADOS PARENTERALES			
Fuentes	% del elemento	Biodisponibilidad	Compuesto	Vía	Dosis/kg	Eficacia(meses)
Sulfato de cobre	25.0	Alta	Cu edetato	SC,IM	0.5mg	>2
Carbonato de cobre	53.0	Intermedia	Cu glicinato	SC,IM	0.5mg	>2
Oxido de cobre	80.0	Baja	Cu heptonato	SC,IM	0.5mg	>2
Nitrato de cobre	33.9	Intermedia	Cu dietil oxiquinolona sulfonato	SC	0.25mg	1
Cloruro de cobre	37.2	Alta	Cu metionato	SC,IM	0.25mg	1
Cobre-lisina	10	Alta				
Acetato de cobre	--	Alta				
Carbonato cúprico	53	Alta				
Cobre orgánico	8.5-15	Alta				

[www.alltech.com](http://www.alltech.com)

**Estados adecuados de Cu**

Especie	Hígado	Riñón	Suero	Leche	Pelo
Bovinos	25-100		0.8-1.5	0.05-0.6	6.7-32
Ovinos	25-100	4-5.5	0.7-2	0.2-1.5	2.8-10
Cabras	25-100	3-6	0.4-0.8	0.1-0.9	
Cerdos	5.25	7-10	1.3-3	1.18-1.6	8-15
Aves de postura	3-6	3-4.8	0.2-0.45		
Aves de engorda	3-15	3-4.8	0.08-0.18		
Caballos	4-7.5	7.3-9.3	0.85-2.0		5-13
Conejos	8-50	4-6	2-2.4		
Gatos	37-45	2.2-2.7	0.6-1.4		
Perros	30-100	5-15	0.2-0.8dm		
Unidades	ppm WW	ppm WW	ppm WW	Mg/l MS	ppm MS

[www.alltech.com](http://www.alltech.com)

## Feed status of copper

Feed Name mg/kg DM	Feed Name mg/kg DM	Feed Name mg/kg DM	Feed Name mg/kg DM	Feed Name mg/kg DM	
Alfalfa meal	10.8	Hay bluegrass	10.0	Safflower ext. solv.	11.0
Bakery waste	5.0	Hay clover	11.0	Sesame ext mech	35.0
Barley grain	7.0	Hay eragostus	5.0	Silage alfalfa	9.0
Bean field	11.1 11.0	Hominy feed	15.5	Silage grass	7.0
Blood meal	22.2	Linseed meal (mech ext)	24.0	Silage maize	5.0
Brewers grains	11.0	Maize bran	11.2	Silage sorghum	35.0
Buckwheat grain	1.0	Maize germ ext(sol)	4.4	Silage wholecrop	8.0
Buttermilk dehyd*	4.0	Maize gluten 20	2.3	Sorghum grain	11.0
Casein dehyd*	4.5	Maize gluten 60	7.8	Soya ext. solv	19.1
Cassava tubers dehy	5.7	Maize grain	24.0	Soya flour	-
Citrus pulp dried	15.0	Malt culms	14.4	Soya hipro	18.2
Copra meal	54.9	Milk *	1.0	Straw barley	5.0
Cottonseed Whole	24.0	Milk skimmed	1.05	Straw oat	10.0
Cottonseed meal	21.0	Millet grain	28.0	Straw wheat	3.4
Distillers grains-Wheat	40.0	Molasses beet	16.5	Sugar beet pulp(dehyd)	14.0
Distillers grains maize	49.5	Molasses cane	64.0	Sugar beet pulp(mol)	12.4
Distillers grains barley	9.8	Oat groats	6.8	Sunflower Ext	37.3
Fishmeal (Sth Am)	14.0	Oat middlings	4.4	Triticale grain	11.5
Grass bluegrass	10.0	Oatfeed	2.2	Wheat (caustic)	5.8
Grass alfalfa	6.0	Oats grain	4.8	Wheat bran	12.4
Grass Bermuda	9.0	Palm kernel exp	27.5	Wheat feed	9.0
Grass clover	7.0	Peas	7.7	Wheat germ ext	11.0
Grass extensive	7.0	Potato dried	7.7	Wheat grain	5.8
Grass kikuyu	11.0	Rape ext (mech)	6.7	Whey low lactose	8.0
Grass timothy	15.0	Rice bran	14.5	Whey(cattle dehyd)	50.0
Groundnut ext	11.0	Rice grain	3.3	Yeast (brewers dehyd)	35.0
Hay alfalfa		Rye grain	8.0	Yeast (torula dehyd)	14.0

\* In Cattle [www.alltech.com](http://www.alltech.com)

**Máximos legales y necesidades de microminerales (ppm) según diferentes sistemas de alimentación**

MICROMINERAL	MAXIMO LEGAL	NRC		ARC	INRA
		VACUNO LECHERO (2001)	VACUNO DE CARNE (1996)	GENERAL (1980)	GENERAL (1989)
Fe	Ovinos:500 Bovinos:750	Terneros Lactantes:150 >12 sem.:118 Vacas:24	Terneros:40-50	Terneros Prerrumiantes:100 Rumiante:30 Vacas: 40-50 Ovejas:30	30
Cu Concentraciones toxicas: Bovinos: 40- 100ppm Terneros:30 ppm	Ovinos:15 Bovino Prerrumian- te:15 Rumiante:35	Vaca: producción: 16 final gestación: 14 Terneras reposición No gestante: 12 Final gestación: 15	10 En dietas ricas en concentrado se puede disminuir, pues el Cu es más disponible que en dietas forrajeras	Corderos: 1-5 Ovejas mantenimiento: 4,6 - 5,8 gestación: 6,2 - 7,5 lactación: 4,6 - 8,6 Ternero prerumiante: 1 - 2 rumiante: 8 - 15 adulto: 12 - 19	10
Zn	150	Terneras: 30 Vacas lactantes: 63 Vacas secas: 23	30	Terneras: 20 - 25 Vacas lactantes: 48 Vacas secas: 15 ppm Cu, Fe, Cd, y Pb son antagonistas	50
Mo	2,5	-	-	-	-

XX CURSO DE ESPECIALIZACION FEDNA, 2004

## XXVII.- CONCLUSIÓN

Varios aspectos del metabolismo y deficiencias de Cu en bovinos son aun poco conocidos. Sin embargo se sabe que estos juegan un papel importante sobre la función inmune, la vida reproductiva y el crecimiento de los animales tanto en los primeros meses de vida como en la vida intrauterina del animal.

La deficiencia de éste mineral ocasiona pérdidas de ganancia diaria de peso (GDP), disminuyendo el crecimiento, causando anestro, ovarios quísticos, retraso en la pubertad, repetición de celos provocando problemas en la fertilidad de los bovinos. Sumándose a estas las pérdidas que ocurren debido a intoxicaciones por Cu que muchas veces no solo depende de la cantidad suplementada al animal si no de la rapidez con la que llega al hígado incapacitándolo para que este sintetice metalotioneina encargada de almacenar Cu.

El diagnóstico rutinario de mayor aceptación y facilidad se basa en medir la actividad de enzimas dependientes de Cu tales como la ceruloplasmina en sangre, a través de la prueba de nefelometría, debido a la dificultad que presentan pruebas más exactas pero invasivas como la biopsia hepática.

Por otra parte es necesario realizar muestreos por simulación de pastoreo que consiste en tomar muestras de los diferentes tipos y sitios vegetativos del área de estudio en la dieta del animal posteriormente serán sometidas las muestras a análisis químicos bromatológicos para determinar la cantidad de Cu y otros minerales en las diferentes especies vegetativas como Mo, S, Zn, que interfieran en la absorción de éste. Así mismo se analizaran muestras del suelo del área de estudio mediante análisis de fertilidad completo para conocer características como color, textura, tamaño de la partícula, pH, minerales presentes, materia orgánica.

Se debe de tener en cuenta que las etapas donde existe mayor actividad enzimática como es el caso de la etapa de gestación y crecimiento representan el mayor riesgo y requerimientos de dicho mineral donde por lo que se debe llevar un estricto control de estados adecuados, los cuales se obtienen a través de suplementaciones orales o parenterales de Cu.

## XXVIII.- RECOMENDACIONES

Realizar estudios del estado mineral de la explotación a manera de prevención, al menos una vez al año de preferencia en la época de mayor escases de forrajes de calidad.

Realizar el diagnóstico a través de los signos clínicos relevantes de hato, examen físico completo incluyendo las diferentes etapas críticas:

- Crecimiento
- Dos a tres semanas preparto
- Y una a seis semanas posparto

Muestrear al 10 % de la producción, a través de muestras de sangre para determinar la enzima ceruloplasmina que mantiene una relación con la presencia de niveles adecuados de Cu.

Identificar si las causas se deben a deficiencias de Cu en la dieta (deficiencia primaria) o a la presencia elevada de otros minerales que intervienen en la absorción de Cu (deficiencia secundaria).

Realizar estudios bromatológicos y análisis químicos de suelos para identificar zonas de riesgo, ya sea por exceso de antagonistas en el suelo de donde proviene el forraje, deficiencias de Cu en el mismo o por la capacidad de absorción de la planta de algunos de los minerales y así determinar la causa en la dieta.

Establecer un programa de suplementación de Cu de acuerdo a cada etapa fisiológica de los animales, la duración que brindan la mayoría de los suplementos es de tres a cuatro meses, prestando mayor atención en la etapa de crecimiento y gestación.

Proporcionar una mezcla que contenga 75 % de los minerales en forma inorgánica y 25 % orgánica esto ayudará a una mayor absorción y disminuirá el costo en cuanto a los minerales orgánicos. Esta mezcla puede ser administrada a libre acceso o mezclarse con el concentrado. La administración en forma parenteral de Cu orgánico (Cu-lisina, Cu metionato, glicinato de Cu) propicia una mayor reserva hepática, presentando menor solubilidad en comparación con las formas inorgánicas (sulfatos, óxidos, edetátos, carbonatos y fosfatos) que presentan mayor solubilidad.

La dosis recomendada para el Cu en animales jóvenes es de 50-60 mg por animal y 100-240 mg en bovinos adultos vía subcutánea cada cuatro meses.

#### XXVIV.- LITERATURA CITADA

1. Alejandro Uribe Peralta. Notas sobre el consumo de Minerales por los Bovinos. Pág.:63-67
2. Alex Bach y María Devant. 2004. Microminerales en la Nutrición del Rumiante: Aspectos Técnicos y Consideraciones Legales. XX Curso de Especialización FEDNA, Barcelona, España. IRTA-Unidad de Rumiantes. Pág. 327-343 [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
3. Anziani O., Salado E., Castelli M., Abdala A., Maciel M., Chiossone G. Administración oral de capsulas conteniendo agujas de oxido de cobre para la prevención y tratamiento de deficiencias de este mineral en terneros de la provincia de Santa Fe. INTA EEA Rafaela, AER San Cristóbal, Santa Fe. Pág.1-2
4. C. B, AMMERMAN.1999. Recent Developments in Cobalt and Copper in Ruminant Nutrition "A Review."J. Dairy Sci. Vol. 3487.
5. C. R. Chase, D. K. Beede, H. H. Van Horn, J. K. Shearer, C. J. Wilcox, and G. A. Donovan. 2000. Responses of Lactating Dairy Cows to Copper Source, Supplementation Rate, and Dietary Antagonist (Iron). J. Dairy Sci. Vol. 83, No. 8:1845-1852
6. Carlos Gómez PhD, Ing. Miriam García. 2006. Nutrición e Inmunidad en Vacas Lecheras. CONAEIZ. Pág.:1-30
7. D. J. Tomlinson, C. H. Mu lling, and T. M. Fakler. 2004. *Invited Review: Formation of Keratins in the Bovine Claw: Roles of Hormones, Minerals, and Vitamins in Functional Claw Integrity.* A. Dairy Sci. Vol. 87, No. 4:797-805.
8. DE Rosa, GA Mattioli. 2002. Metabolismo y Deficiencia de Cobre en los Bovinos. Cátedra de Fisiología; Centro de Diagnóstico e Investigaciones Veterinarias (CEDIVE) Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. Vol. 22, No. 1:7-16
9. Divier Antonio Agudelo Gómez/Oswaldo Bedoya Mejía. 2005. Composición nutricional de la leche de ganado vacuno. Biotecnología Pecuaria, Semillero de Investigación SISMO. Vol. 2, No. 1:38-42
10. E. L. Muehlenbein, D. R. Brink, G. H. Deutscher, M. P. Carlson and A. B. Johnson. 2002. Effects of inorganic and organic copper supplement to first-calf on cow reproduction and calf health and performance. J. Anim. Sci. Vol. 79:1650-1651.

11. E.E.A INTA Mercedes, Corrientes. 2004. Animales Sin Cobre. Rev. Bran-gus, 26(48):64-66. Sitio Argentino de Producción Animal. [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
12. Enjalbert, F. Lebreton, P. Salat, O. 2006. Effects of copper, zinc and sele-nium status on performance and health in commercial dairy and beef herds: Retrospective study. J. Anim. Physiology Anim. Nutr. Vol. 90, No. 11-12.
13. Fazzio, L. E.; Mattioli, G.A.; Picco, S.J.; Traveria, G.E.; Costa, E.F.; Romero, J.R. 2006. Intoxicación Aguda con Cobre Inyectable en Bovinos. IX Jorna-das de Enseñanza Clínica de Grandes Animales, Río Cuarto. Centro de Diagnostico e Investigaciones Veterinarias (CEDIVE). Centro de Investiga-ciones en Genética Básica y Aplicada (CIGEBA). Pág.:1-6 [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
14. Fazzio, L.E.; Rosa, D.E.; Picco, S.J.; Melani, G.; Minatel, L.; Mattioli, G.A. 2006. Efecto de la suplementación parenteral con cobre durante el último tercio de gestación de vacas en zona de hipocuprosis. Rev. Vet., Vol. 17, No. 2:84-87
15. FAZZIO, Luis E., DVM FCV-UNLP. 2006. Caracterización de las < GDP en Terneros de Cría con Hipocuprosis. Pág. 1-20
16. G. P. Gengelbach, J. D. Ward and J. W. Spears. 1994. Effect of dietary copper, iron, and molybdenum on growth and copper status of beef cows and calves. J. Anim. Sci. Vol. 72:2722-2727
17. G. P. Gengelbach, J. D. Ward, J. W. Spears and T. T. Brown Jr. 2008. Ef-fects of copper deficiency and copper deficiency coupled with high dietary iron or molybdenum on phagocytic cell function and response of calves to a respiratory disease challenge. J. Anim. Sci. Vol. 75:1112-1118
18. P. Yost, J. D. Arthington, L. R. McDowell, F. G. Martin, N. S. Wilkinson, and C. K. Swenson. 2002. Effect of Copper Source and Level on the Rate and Extent of Copper Repletion in Holstein Heifers. J. Dairy Sci. Vol. 85, No.12:3297-3299
19. Gerardo F. Quiroz-Rocha Jan Bouda. 2001. Fisiopatología de las Deficien-cias de Cobre en Rumiantes y su Diagnostico. Facultad de Medicina Veteri-naria y Zootecnia, UNAM. Vol. 32. No. 4:289-295.
20. Gerardo F. Quiroz-Rocha, Jan Bouda, Luis Núñez Ochoa, Carlos Sosa Fe-rreyra, Delia Arlette Castillo Mata. 2003. Comparación de la ceruloplasmina y cobre séricos con cobre hepático, como indicadores de cobre corporal en vacas de desecho voluntario. Vet. Mex., Vol. 34, (2):143-148

21. Gunther, M. R. Donahue, J. A. 2007. Bicarbonate and active site zinc modulate the self-peroxidation of bovine copper-zinc superoxide dismutase. *Free Radics Res.* Vol. 41, No 9
22. H. J. Cameron, R. J. Boila, L. W. McNichol<sup>4</sup> and N. E. Stanger. 1989. Cupric oxide needles for grazing cattle consuming low-copper, high-molybdenum forage and high-sulfate water. *J. Anim. Sci.* Vol. 67
23. Hansen, S. L. Ashwell, M. S. Legleiter, L. R. Fry, R. S. Lloyd, K. E. Spears, J. W. 2008. The addition of high manganese to a copper-deficient diet further depresses copper status and growth of cattle. *Br. J. Nutr.*
24. Importancia de la Suplementación Mineral en Ganado Lechero. BASF de Guatemala, S.A./Cámara de Productores de Leche: 1-3
25. Demetrio Mufarrege. 2003. El Cobre en la Ganadería del NEA. E.E.A Mercedes, Corrientes, Noticias y Comentarios N° 381: 1-4 [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
26. Ing. Químico Demetrio J. Mufarrege. 1999. Los Minerales en la Alimentación de Vacunos para Carne en la Argentina. E.E.A. INTA Mercedes, Corrientes. Trabajo de Divulgación Técnica. Pág.1-30, [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
27. J. E. Nocek, M. T. Socha, and D. J. Tomlinson. 2006. The Effect of Trace Mineral Fortification Level and Source on Performance of Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* Vol. 89, No. 7:2679-2693
28. Jessé A. Pacheco Aguirre, José L. Rosciano Guercio, Wilbert A. Villegas Cásares, Víctor M. Alcocer Vidal, Arturo F. Castellanos Rúelas. 2002. Cuantificación del contenido de cobre y otros minerales en pollinzas producidas en el estado de Yucatán. *Tec. Pec. Mex.* Vol. 41 (2): 197-207
29. Josep Roquet Baucells. 2007. Nutrición Micromineral: Cantidad o Calidad. *Veterinario, MSc.* No. 235:4-10
30. Juan García D, Mario Cuesta M, Rodolfo Pedroso S. 2005. Administración de sulfato de cobre sobre la hemoquímica, hematología y bioactividad del líquido ruminal en vacas. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Central de Las Villas. Santa Clara Villa Clara. Cuba. Instituto de Ganadería Tropical (IGAT). Habana, Cuba. Vol. 10: (2), 639-647
31. Juan García D, Ph.D, Mario Cuesta M, Ph.D, Rodolfo Pedroso S, Ph.D, Janhad Rodríguez M, Ph. D, Marisol Gutiérrez P, M.Sc, Ángel Mollineda T, M.Sc, José



- Figueredo R, Ph.D, Reinaldo Quiñones R, M.Sc. 2007. Suplementación Parenteral de Cobre en vacas gestantes: Efecto sobre Posparto y Terneros. Revista MVZ. Córdoba. Vol. 12 (2):985-995
- 32.L. A. Mullis, J. W. Spears and R. L. McCraw. 2003. Estimated copper requirements of Angus and Simmental heifers. J. A. Sci. Vol. 81:865-873
- 33.Laven, R. A. Lawrence, K. E. Livesey, C. T. 2007. The assessment of blood copper status in cattle: a comparison of measurements of caeruloplasmin and elemental copper in serum and plasma. N. Z. Vet. J. Vol. 55, No. 4
- 34.Laven, R. A. Livesey, C. T. 2007. An evaluation of the effect of clotting on the relationship between copper and caeruloplasmin in bovine blood. J. Vet. J. Vol. 174, No. 2.
- 35.Legleiter, L. R. Ahola, J. K. Engle, T. E. Spears, J. W. 2007. Decreased brain copper due to copper deficiency has no effect on bovine prion proteins. Biochem Biophys Res Commun. Vol. 352, No. 4
- 36.López-Alonso, M. Crespo, A. Miranda, M. Castillo, C. Hernández, J. Benedito, J. L. 2006. Assessment of some blood parameters as potential markers of hepatic copper accumulation in cattle. J. Vet. Diagn. Invest. Vol.18, No1.
37. M. HIDIROGLOU and J.E.KNIPFEL. 1980. Maternal-Fetal Relationships of Copper, Manganese, and Sulfur in Ruminants. A Review. J. Dairy Sci. Vol.64, No.8: 137-139
- 38.M. M. ABDELRAHMAN and R. L. KINCAID. 1993. Deposition of Copper, Manganese, Zinc, and Selenium in Bovine Fetal Tissue at Different Stages of Gestation. J. Dairy Sci. Vol. 76, No. 11:3588-3593
39. M. S. Havemose, M. R. Weisbjerg, W. L. P. Bredie, H. D. Poulsen, and J. H. Nielsen. 2006. Oxidative Stability of Milk Influenced by Fatty Acids, Antioxidants, and Copper Derived from Feed. J. Dairy Sci. Vol. 89, No. 6:1970-1980
- 40.M. Sol Morales, D. L. Palmquist, and W. P. Weiss. 2000. Effects of Fat Source and Copper on Unsaturation of Blood and Milk Triacylglycerol Fatty Acids in Holstein and Jersey Cows<sup>1</sup>. J. Dairy Sci. Vol. 83, No. 9:2105-2110
- 41.M.V. M.Sc. Luis Eduardo Forero. 2004. Fallas Reproductivas Asociadas a Deficiencias de Microminerales: Caso Colombiano. Universidad Nacional de Colombia. Dirección Científica Laboratorios Provet S.A. Pág. 1-3. [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
- 42.M L Coria, J P Fay S B Cseh, M A Brizuela. 2007. Efecto de concentraciones elevadas de sales totales y sulfatos en agua de bebida sobre la degra-

dación ruminal *in vitro* de *Thinopyrum ponticum*. Arch. Med. Vet. Vol. 39, No. 3:261-262

43. Mattioli, G.A.; Fazzio, L.E.; Picco, S.J.; Rosa, D.E.; Melani, G.; Palacios, A. 2007. Efecto terapéutico de la suplementación estratégica con cobre en terneros de cría. Rev. Vet. Vol. 18, No. 1:9-13
44. Diego Bolasell. 2005. Evaluación de Distintas Fuentes de Cobre para Rumiantes. Porfenc SRL. [www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)
45. Muskens, J. Heemskerk, S. P. Wouda, W. Counotte, G. H. 2006. [Suckling calves with symptoms of swayback]. Tijdschr Diergeneeskd. Vol. 131, No. 18:642-5
46. Mustapha Benboubetra, Abderahmene Baghiani, Djebbar Atmani, and Roger Harrison. 2004. Physicochemical and Kinetic Properties of Purified Sheep's Milk Xanthine Oxidoreductase. J. Dairy Sci. Vol.87, No. 6:1580-1583
47. O. Balbuena; L.R. McDowell; C.A. Luciani; J.H. Conrad; N. Wilkinson y F.G. Martin. 2003. Estudios de la Nutrición Mineral de los Bovinos para carne del este de las provincias de Chaco y Formosa (Argentina). Cobre, Molibdeno y Azufre. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria: 1-8
48. Ouweltjes, W. de Zeeuw, A. C. Moen, A. Counotte, G. H. 2007. (Measurement of the status of trace elements in cattle using liver biopsy samples) Tijdschr Diergeneeskd. Vol. 132, No. 3
49. Picco SJ, Fazzio LE, Rosa D, Pintos ME, Furnus CC, Dulout FN, Mattioli GA. 2007. Alteraciones Oxidativas y Daños en el ADN en Bovinos con Hipocuprosis. Analecta Veterinaria, Vol. 25, (2): 11-17
50. R. W. Scaletti, D. S. Trammell, B. A. Smith, and R. J. Harmon. 2003. Role of Dietary Copper in Enhancing Resistance to *Escherichia coli* Mastitis. J. Dairy Sci. Vol. 86, No. 4
51. Relling, Alejandro Enrique, Mattioli, Guillermo Alberto. 2003. Fisiología Digestiva de los Rumiantes. Facultad de Ciencias Veterinarias U.N.L.P. Pág.:40-43
52. Roldán, V.P; Gasparotti, M. L; Luna, M; Piérola, F; Sola, J. M; Gapel, C; Pinto, M. 2005. Análisis del perfil hematológico de vacas gestantes de la región centro de Santa Fe. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET®. Vol. VI, No. 12:1-4 <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

53. Spears, J. W. Weiss, W. P. 2008. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. *J. Vet. Vol. 176, No. 1*
54. T. E. Engle, V. Fellner, and J. W. Spears. 2001. Copper Status, Serum Cholesterol, and Milk Fatty Acid Profile in Holstein Cows Fed Varying Concentrations of Copper<sup>1</sup>. *J. Dairy Science, Vol. 84, No. 10*
55. TOLGA KARAPINAR, MURAT DABAK, YAVUZ DEMIRCI, AND ENGIN BALIKCI. 2007. Copper Deficiency in Feedlot Cattle. *Bull Vet Inst Pulawy. Vol. 51:135-138*
56. Z. DU, R. W. HEMKEN, and R. J. HARMON. 1996. Copper Metabolism of Holstein and Jersey Cows and Heifers Fed Diets High in Cupric Sulfate or Copper Proteinate<sup>1</sup>. *J. Dairy Sci. Vol.79, No. 10:1873-1879*
57. Z. XIN, D. F. WATERMAN, R. W. HEMKEN, and R. J. HARMON. 1993. Copper Status and Requirement during the Dry Period and Early Lactation in Multiparous Holstein Cows. *J. Dairy Sci. Vol. 76, No. 9:2711-2716*
58. Z. XIN, D. F. WATERMAN. R. W. HEMKEN and R. J. HARMON.1991. Effects of Copper Status on Neutrophil Function, Superoxide Dismutase, and Copper Distribution in Steers *J. Dairy Sci. Vol. 74, No. 9:3078-3885*