

Veterinaria México

Volumen
Volume 32

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Fisiopatología de las deficiencias de cobre en rumiantes y su diagnóstico

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com

Fisiopatología de las deficiencias de cobre en rumiantes y su diagnóstico

Gerardo F. Quiroz-Rocha*
Jan Bouda*

Abstract

Copper (Cu) is an essential element in animal nutrition. There are different clinical signs associated to Cu deficiencies in ruminants. Diagnosis of Cu deficiencies in ruminants is based on blood plasma- or hepatic concentrations of this trace element. However, determining Cu in the liver is technically difficult. Another method for assessing hypocuprosis is the determination of ceruloplasmin (Cp) in plasma. Updated concepts about Cu deficiency diagnosis in ruminants are described. Research should be directed towards new diagnosis methods for hypocuprosis.

Key words: COPPER, CERULOPLASMIN, RUMINANTS, HYPOCUPROSIS, HYPOCUPREMIA, DIAGNOSIS.

Resumen

El cobre (Cu) constituye un elemento esencial en la nutrición animal. Existen diferentes signos asociados a su deficiencia en rumiantes. El diagnóstico actual de las alteraciones en el estado de Cu está basado tanto en determinaciones plasmáticas como en la concentración hepática; sin embargo, esta última es técnicamente complicada. Otro indicador de hipocuprosis es la concentración plasmática de ceruloplasmina. Se describen conceptos actuales sobre el diagnóstico de deficiencias de Cu en rumiantes. La investigación debe dirigirse hacia la búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico de hipocuprosis.

Palabras clave: COBRE, CERULOPLASMINA, RUMIANTES, HIPOCUPROSIS, HIPOCUPREMIA, DIAGNÓSTICO.

Introducción

El cobre (Cu) representa un mineral esencial que cumple diversas funciones en el organismo de los animales.^{1,2} En particular los rumiantes presentan con frecuencia concentraciones inadecuadas de este elemento, ocasionando deficiencias o intoxicaciones, estas últimas particularmente frecuentes en borregos. En el presente trabajo se describe una variedad de signos clínicos asociados a la deficiencia de Cu,^{2,3} por lo cual es importante realizar diagnósticos precisos sobre el esta-

do de Cu en los rumiantes para establecer las medidas correctivas y preventivas correspondientes con el fin de mejorar la producción en estas especies.

Actualmente los métodos de diagnóstico de deficiencias de Cu, como la determinación de concentraciones plasmáticas o hepáticas de Cu o las concentraciones plasmáticas de sustancias que contienen Cu en su molécula, son poco prácticos;⁴ en este sentido, diversos investigadores han buscado nuevas técnicas para evaluar el estado del Cu de los animales con base en análisis sanguíneos sencillos.⁵⁻¹⁰

Recibido el 7 de junio de 2001 y aceptado el 4 de septiembre de 2001.

*Departamento de Patología Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.
Nota: Información relativa a este artículo, dirigirla a Gerardo F. Quiroz Rocha, E-mail: gquiroz@servidor.unam.mx

Revisión bibliográfica

Microelementos en la nutrición y causas de sus alteraciones

Un nutrimento esencial es aquel que un animal requiere consumir en cantidades adecuadas para subsistir y reproducirse.³ Los minerales importantes para el organismo se dividen en macroelementos y microelementos. Éstos participan en funciones múltiples del organismo.¹¹⁻¹³ Los microelementos son los que el animal requiere en concentraciones muy pequeñas, por lo cual necesita consumirlos en cantidades bajas y se encuentran en concentraciones menores a 1% en el organismo;¹⁴ no por ello dejan de considerarse esenciales. Los elementos de este grupo con importancia metabólica son As, Cd, Co, Cr, Cu, F, Fe, I, Mn, Mo, Ni, Se, Si, Sn, Vn y Zn.^{3,14,15}

Existen algunos elementos o sustancias que favorecen la utilización o disminuyen las necesidades de algún mineral, a éstos se les denomina “agonistas”, un ejemplo de ello es que la vitamina E disminuye los requerimientos de Se.³

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 óptimos en el organismo por alguna de las siguientes causas:¹⁴ 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 “antagonista” que compiten por las mismas vías metabólicas o forman complejos no biodisponibles; c) enfermedad adquirida y desórdenes genéticos, suceden 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. Como ejemplo de esta situación se ha identificado que el exceso de Ca disminuye la absorción de Zn y el exceso de éste reduce la absorción de Cu.^{3,16}

Fundamentos para el diagnóstico de las deficiencias de microelementos

El estado mineral en los animales depende de que se mantenga una adecuada relación entre los diferentes elementos dentro del ciclo suelo-planta-animal.¹³

Fallas en cualquiera de estos niveles tienen un impacto negativo sobre la salud y desempeño de los animales en proporción equivalente. El suelo debe contener cantidades adecuadas de los diferentes minerales. Cuando existe exceso de algún elemento, se pueden formar compuestos que resultan no biodisponibles para la planta. El tipo de suelo también influye en la disponibilidad de cada mineral. Los alimentos con baja cantidad de algún nutrimento pueden causar deficiencias directamente. Asimismo, al mezclar nutrimentos en raciones que contengan elementos o compuestos antagonistas, se puede causar un efecto adverso a pesar de que cada uno se encuentre en cantidades adecuadas. Por último, 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.¹⁴

Como consecuencia de esas circunstancias, cuando se está llevando a cabo un programa de diagnóstico de deficiencias minerales, 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 y será fundamental hacer las determinaciones en el organismo, con el fin de conocer el estado de cada elemento en los animales.¹⁵ No es suficiente evaluar la dieta debido a que pueden existir interferencias entre componentes en la ración y requerimientos mayores por condiciones de fisiología productiva en el animal o excesos de eliminación.

Se recomienda realizar un estudio del estado mineral de la explotación a manera de prevención, al menos una vez al año. En los casos de problemas clínicos, deberá hacerse la revisión del ciclo suelo-planta-animal.¹⁷ 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. 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.¹⁸

Importancia del Cu en el organismo

El Cu es un metal de la familia IB dentro de la tabla periódica de los elementos, con peso atómico de 63.5. Está incluido en el grupo de los microelementos o minerales traza esenciales, debido a que las cantidades que los animales o el hombre necesitan de éste son muy

pequeñas. Este elemento participa en muchos procesos biológicos del organismo, la mayoría relacionados con actividades enzimáticas.^{11,13}

El Cu forma parte integral del sistema citocromo, es parte estructural de las enzimas Cu-superóxido dismutasa (CuSOD), CuZn-superóxido dismutasa (CuZnSOD), ceruloplasmina (Cp), citocromo oxidasa, tirosinasa (polifelin oxidasa), ácido ascórbico oxidasa, monoamina oxidasa plasmática, lisil oxidasa y uricasa dependiente de Cu.^{14,19,20}

En todas las especies domésticas se ha descrito la presentación de efectos adversos por deficiencias de Cu, así como por intoxicación, particularmente en ovinos.^{1,14} Las deficiencias de Cu en los rumiantes se presentan con frecuencia 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,^{16,21,22} con una distribución cosmopolita.

Absorción, transporte y metabolismo del cobre

La absorción del Cu se lleva a cabo en varios sitios del tracto digestivo en las diferentes especies, desde el estómago hasta el intestino grueso. En los rumiantes la absorción principal es al nivel de duodeno y yeyuno, en menor proporción en íleon y en el ovino hay una absorción importante en intestino grueso.²

Las principales formas de absorción son mediante transporte activo que es un mecanismo saturable y por difusión simple, este mecanismo es insaturable. Los compuestos más fácilmente absorbidos son los hidróxidos, yoduros, glutamatos, citratos y pirofosfatos; mientras que los sulfatos, óxidos, el Cu metálico y los compuestos de Cu no hidrosolubles tienen mala absorción.¹⁴ La presencia de aminoácidos favorece su absorción. El paso del Cu a través del enterocito por transporte activo está mediado principalmente por las concentraciones de metalotioneína. La capacidad máxima de absorción intestinal es de aproximadamente 30% a 60%; sin embargo, gran cantidad del elemento se secreta nuevamente dando una tasa final de absorción aproximadamente de 5% a 10%.^{14,19}

La absorción del Cu presenta diferencias entre las especies domésticas y se puede afectar por circunstancias propias de los animales, como la edad, la raza o variación individual.^{23,24} Los animales jóvenes tienen una capacidad de absorción mayor que los adultos y sus reservas son mayores.³ Existen diferentes trabajos que han descrito variaciones en la capacidad de absorción de Cu en diferentes razas de bovinos y ovinos.²⁵⁻²⁸

El Cu es el elemento que tiene más antagonistas de todos los microelementos²⁹ con respecto a la absorción. Su principal antagonista es el molibdeno (Mo).³ La

función más destacada del Mo en los organismos es la regulación que hace con el Cu. Cuando existen concentraciones elevadas de Mo, se presentan frecuentemente casos de hipocuprosis, mientras que animales alimentados con niveles bajos de Mo son susceptibles a sufrir intoxicación por Cu.² El mecanismo por el cual se presenta principalmente 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 (MoO₃S, TM1), ditiomolibdato (MoO₂S₂, TM2), tritiomolibdato (MoOS₃, TM3) y tetratiomolibdato (MoS₄, TM4).^{29,30} Estos tiomolibdatos (TM) forman complejos con los átomos de Cu libres sin utilidad metabólica. Los tiomolibdatos, principalmente TM3 y TM2, pueden ser absorbidos a través de la mucosa ruminal y duodenal. Una vez en circulación se unen 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. 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 la ración alimentaria se encuentra entre 3:1 y 6:1, cuando está fuera del rango, hay predisposición de los animales a alteraciones en su estado de Cu.^{13,31} Otras funciones del Mo son participar 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.^{14,15,29}

El S también es un componente importante para la formación de los TM, este elemento está considerado como el segundo más importante antagonista del Cu, generalmente presente en la ración alimentaria en forma de sulfatos (SO₄).¹³ Otros elementos que causan interferencia con la absorción adecuada de Cu si se encuentran en grandes cantidades son Zn, Fe, Ca y Cd.^{3,13}

Una vez en la sangre, el Cu se adhiere en mayor cantidad a la albúmina y en menor proporción a la histidina. En esta forma queda disponible para algunos tejidos; sin embargo, la mayor parte de éste es asimilada por el tejido hepático. Dentro del hepatocito se sintetiza la metalotioneína, 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.^{13,14,32}

Gooneratne² *et al.* describieron que 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. No se especificaron los tiempos en que suceden estos fenómenos. Bremner y Young,³³ trabajando con borregos, observaron que al suplementar con Mo o Mo y S en la dieta, existió una disminución de las reservas hepáticas de Cu, pero éste se incrementó ligeramente en riñón. En su trabajo, la reserva total de Cu a las 30 semanas disminuyó; sin embargo, refirieron que durante el proceso, la concentración de Cu en sangre tendió a incrementarse ligeramente sin afectar los valores de Cp sólo cuando existió administración simultánea de Mo y S. El aumento más importante estaba en el Cu unido a la albúmina.

Los rumiantes en su mayoría tienen una alta capacidad de almacenaje de Cu en el hígado.³⁴ El metabolismo del Cu se comporta de manera semejante entre las diferentes especies de rumiantes domésticos, con excepción de los borregos, que tienen una predisposición alta a sufrir intoxicación con Cu.³⁴ Esto se debe a que su capacidad de síntesis de metalotioneínas en hígado es baja.¹ Las metalotioneínas son las proteínas que retienen al Cu y otros minerales en el hepatocito.²

La secreción del Cu se realiza principalmente por vía biliar hacia la luz intestinal. El organismo elimina la mayor cantidad de Cu a través de las heces.^{19,20} Cuando existe una obstrucción de vías biliares, la alternativa del organismo para la eliminación de Cu es mediante la secreción intestinal y la diuresis. Debido a que existe una tasa de absorción de Cu muy baja, las heces contienen grandes cantidades de Cu.^{2,20}

Fisiopatología de deficiencias de cobre

En el bovino y ovino se han descrito gran cantidad de signos asociados a la deficiencia de Cu o hipocuprosis:

a) *Anemias.* El Cu participa en forma importante en el metabolismo del Fe, este elemento es fundamental para la formación de la hemoglobina, principal componente del eritrocito.²⁹

b) *Infertilidad variable.* Aún es incierto el papel de la hipocuprosis en la infertilidad, se ha sugerido que el problema se debe más al aumento de Mo que a la deficiencia primaria de Cu.^{3,13,16} Existen informes que señalan a la hipocuprosis como causa directa de problemas en la fertilidad en bovinos.^{24,35} 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.^{3,20,24} Es necesario profundizar los estudios con relación a fertilidad y Cu.

c) *Acromotriquia.* El Cu es necesario en la síntesis de la polifenil oxidasa, tirosinasa. Esta enzima es utilizada en la transformación de la tironina en melanina y dopamina. La melanina es responsable de proporcionar el color a la piel y el pelo.^{13,14,20} Se describe que

pelajes de color negro se tornan rojizos, mientras que pelajes rojos adquieren un aspecto amarillento.⁴ En el caso de lanas negras puede blanquearse, mientras que lanas de color oscuro tornan a tonos más pálidos.

d) *Mala estructura de lana.* El aspecto normal de la lana está relacionado en forma importante por los grupos disulfuro que presenta la queratina.^{20,24} Se necesitan enzimas Cu-dependientes para realizar la transformación de grupo sulfhidrilo a disulfuro. La lana de animales deficientes en Cu pierde el rizo, se observa áspera, sin brillo y se desprende fácilmente.²⁹

e) *Claudicación.* La enzima lisil oxidasa es responsable de formar las cadenas polipeptídicas de colágeno, el cual es importante para una adecuada conformación del cartílago y del hueso. Otros problemas asociados son fracturas, inflamación de articulaciones en miembros, endurecimiento de articulaciones.^{14,31} También el defecto en la queratina produce uñas blandas y alteradas.²⁰

f) *Ataxia enzoótica (necrosis neuronal y degeneración Walleriana).* Al estar disminuida la actividad citocromo oxidasa, la síntesis de fosfolípidos es inadecuada y éstos son esenciales para la apropiada formación de mielina a nivel de sistema nervioso central. Este problema principalmente se ha descrito en borregos recién nacidos de madres que han desarrollado hipocuprosis crónicas.^{34,36}

g) *Diarrea.* Frecuentemente observada en hipocuprosis secundaria por exceso de Mo; sin embargo, en cualquier deficiencia se presenta. 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 lisil oxidasa participa en la conformación de colágeno y elastasa, su deficiencia causa una mala conformación del tejido. Además la disminución de citocromo oxidasa promueve la atrofia de vellosidades.^{4,14,25,34}

h) *Predisposición a enfermedades infecciosas.* Hay diversos procesos que desarrollan inmunodepresión en los animales. Los leucocitos son dependientes de la SOD para tener un funcionamiento óptimo, la disminución de esta enzima reduce la vida media de estas células. La citocromo oxidasa es necesaria para la actividad fagocítica. Durante las hipocuprosis por exceso de Mo o Fe, el efecto adverso es más marcado que en las deficiencias primarias.^{36,37}

i) *Afecciones cardiovasculares.* Al disminuir las concentraciones de dopamina y particularmente de noradrenalina, el endotelio vascular y cardíaco se afectan; además, la disminución de colágeno dificulta el buen funcionamiento de los vasos sanguíneos.²

j) *Crisis hemolíticas.* Cuadro semejante a la hemoglobinuria posparto, la deficiencia de SOD provoca una oxida-

ción del eritrocito y su consecuente destrucción prematura. Además la afectación de la membrana eritrocítica provoca lisis por activación esplénica.²

k) *Úlceras abomasales*. Aún no se conoce con precisión la patogenia. Se ha sugerido que 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.²

l) *Polioencefalomalacia*. Bajas concentraciones de Cu afectan el metabolismo normal de la tiamina, porque se producen análogos de la tiaminasa, los cuales bloquean la oxidación del piruvato.²⁰

m) *Mala condición corporal y fallas en el crecimiento*. Consecuentes a las diferentes alteraciones antes descritas.²⁵

n) *Muerte súbita*. Se piensa que es la suma de los factores anteriores, pero en forma particular se atribuye una falla cardíaca como la causa más importante.^{1,34}

En las cabras, los efectos generales de hipocuprosis son similares a los observados en bovinos,^{16,38} siendo más evidentes los signos de ataxia enzoótica,³⁹ además se describe la presentación de abortos.⁴⁰

En forma directa o indirecta las alteraciones antes descritas causan descensos en la producción de leche, número de partos o ganancia de peso, que representan la repercusión económica última y fundamental, para justificar el estudio de la hipocuprosis.

Diagnóstico del estado de Cu en animales

Existen muchas referencias sobre las deficiencias de Cu en el mundo.^{3,13,16,22} Wikse *et al.*¹⁶ mencionaron a la hipocuprosis como la segunda deficiencia de importancia clínica en rumiantes. Da Silva *et al.*⁴¹ determinaron las deficiencias minerales más frecuentes en ovinos y bovinos de Brasil; en siete regiones de cuatro estados del país, señalaron deficiencias de cobre en ambas especies. En México no existen datos precisos sobre la distribución y la prevalencia de estas deficiencias en rumiantes. Ávila *et al.*⁵ observaron la deficiencia de Cu en vacas lecheras del altiplano mexicano. Teniendo una técnica sencilla y confiable para la detección de deficiencias de Cu en México, se podrá mejorar el conocimiento sobre la distribución y prevalencia de este padecimiento.

El diagnóstico del estado de Cu es particularmente difícil, porque involucra muchos factores, incluyendo los antagonistas de este elemento.^{6,17} Para diagnosticar el estado de Cu es necesario que se aplique el sistema de diagnóstico preventivo mencionado anteriormente, donde es fundamental integrar los puntos descritos para tener un resultado objetivo y preciso. En la anámnesis y en el examen físico se debe buscar

los signos mencionados en la fisiopatología de la hipocuprosis.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, actualmente se emplea con mayor frecuencia la determinación de la concentración de Cu en plasma-suero y en tejido hepático para identificar su deficiencia.^{3,14}

Concentraciones sanguíneas de Cu

La evaluación del estado de Cu en el organismo puede hacerse mediante la determinación del Cu en plasma o suero sanguíneo de los animales.^{7,42-44} Los valores de referencia para el Cu plasmático en bovinos son de 11 a 18 mmol/L (70-120 µg/dL).^{3,16} En cabras existen diferencias entre autores, pero los rangos se encuentran entre 8 a 24 µmol/L (50 y 150 µg/dL).^{38,39} Sin embargo, se ha observado que este método es poco confiable, debido a que en muchas ocasiones, animales con deficiencias de Cu pueden tener cupremias dentro de rango, ya que los tejidos en donde normalmente se acumula siguen enviando sus reservas de Cu a la circulación. Asimismo, animales con intoxicación crónica por Cu pueden tener acumulación excesiva principalmente en el hígado y los niveles séricos encontrarse dentro de rangos de referencia.^{16,25}

Concentraciones de Cu en tejido hepático

El hígado es el principal órgano de deposición y reserva de Cu en el organismo.^{11,16} Por esta razón se ha descrito la determinación del contenido de Cu en el hígado como la técnica más precisa para determinar la concentración corporal de Cu,^{4,45} obteniendo muestras del órgano ya sea por medio de biopsia, necropsia o a nivel de rastro.^{3,20,46} Con la digestión de tejido se efectúa la determinación de los átomos de Cu por medio de espectrometría de absorción atómica.²⁶ Sin embargo, esta técnica presenta algunas complicaciones para ser una práctica rutinaria, ya que debe realizarse con agujas de calibres 14G o mayores y mínimo de 12 cm de longitud, siendo un método muy invasivo. Otra dificultad es la renuencia de los propietarios para permitir tomar muestras en animales vivos o los problemas que hay para acceder a los animales o los productos en los rastros. También son pocos los laboratorios que pueden realizar estas determinaciones.^{3,4} Suttle⁴⁵ describe que la concentración del Cu en hígado es más un criterio sobre las reservas existentes, que un indicador de deficiencias.

Concentraciones de Cu en otros tejidos u órganos

Se han empleado otros órganos y tejidos para la evaluación corporal del Cu como el riñón, bazo, pelo y lana.¹³ Sin embargo, estas determinaciones son poco

eficientes. El Cu en lana o pelo está influido por varios factores como longitud de la fibra o estacionalidad.³⁴ Suttle y Murray⁸ demostraron que no existe relación confiable de las concentraciones de Cu entre el hígado y el pelo o la lana.

Determinación de sustancias con Cu en su molécula

Otras formas que se han establecido para conocer el comportamiento del Cu en el organismo es la medición de actividad o concentración de enzimas que contienen Cu en su molécula. Entre ellas se encuentran la Cp, la citocromo-oxidasa y la SOD de los eritrocitos.^{3,9,26,47}

Ceruloplasmina

La Cp es una (α_2 -glucoproteína que contiene ocho átomos de Cu en cada molécula y su peso molecular medio es aproximado a 134 000.⁴⁸ Se sintetiza en los hepatocitos tomando el metal a partir de la metalotioneína. Esta enzima tiene una vida media aproximada de 37 h en bovino y 70 h en ovino,² los valores de referencia determinados por Wikse *et al.* en bovinos son de 200 a 400 $\mu\text{mol/L}$ (10 a 20 mg/dL).¹⁶ Evans y Wiederanders⁴⁹ refieren valores de 530 $\mu\text{mol/L}$ (26.5 mg/dL) como promedio para borregos. No se conocen informes sobre valores de referencia en cabras. A esta proteína se le ha caracterizado una doble función. Es el principal transportador de Cu en el organismo, aproximadamente 80%-95% del Cu circulante se encuentra unido a la Cp.^{19,20} Las células que requieren de Cu para sus procesos vitales lo obtienen a partir de esta molécula. De igual manera, es una enzima con actividad oxidasa sobre sustratos como poliaminas y polifenoles. La Cp cataliza la conversión del hierro, al oxidarlo del estado ferroso al estado férrico a nivel de superficie celular, por éste recibe el sinónimo de ferroxidasa.^{7,19} Este mecanismo es el que justifica la aparición de anemia en los animales deficientes en Cu.

La Cp no puede ganar o perder átomos de Cu en 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 albúmina. En estados de hipocuprosis se forma una apo-Cp con secuencia de aminoácidos idéntica, pero sin actividad oxidasa.^{32,50} Es necesario que la Cp entre a las células para transferir sus átomos de Cu. Las células requieren un átomo del elemento para formar enzimas como monoamino oxidasa, diamino oxidasa o ascorbato oxidasa.⁴⁸

La enzima Cp es una proteína de fase aguda, su concentración plasmática se eleva durante procesos inflamatorios. Una posible función en esta circunstan-

cia es prevenir la peroxidación lipídica y la producción de radicales libres.⁴⁸ 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.¹⁴

La Cp tiene fracciones de ácido siálico en las terminales de algunas cadenas de oligosacáridos. El mecanismo de depuración de la enzima es mediante la remoción de la circulación por parte del hepatocito una vez que han perdido esas fracciones de ácido.^{32,51}

Algunos autores han indicado que las concentraciones plasmáticas de Cu y Cp están directamente relacionadas, la disminución en la actividad de Cp manifiesta deficiencia de Cu, mientras que una actividad incrementada de Cp puede indicar una acumulación excesiva de Cu.^{14,16} Sin embargo, otros autores consideran que esta relación no es un reflejo confiable del estado de Cu.^{2,6} Una de las causas que se argumentan es que por ser la Cp una proteína de fase aguda, su producción se incrementa por causas diversas ya descritas,¹⁴ además de estados de hipercuprosis. Otra razón es el hecho de que la Cp se relaciona con las concentraciones de Cu en hígado, mientras que el Cu plasmático está influido por otros factores como el ingreso en la dieta.²

Telfer *et al.*⁵⁰ han indicado que es posible hacer un diagnóstico preciso sobre el estado de Cu en el organismo, determinando la relación que existe entre Cu y Cp en el plasma sanguíneo. Este método plantea la posibilidad de establecer una técnica rápida y relativamente sencilla, empleando métodos poco invasivos para la obtención de muestras,⁵²⁻⁵⁴ sin tener que recurrir a la biopsia hepática. En vacas a nivel de rastro, Quiroz no encontró correlación entre Cp y Cu, y no demostró que valores bajos en la relación Cp:Cu indiquen una posible hipocuprosis secundaria a TM.¹⁰ Es importante profundizar en el estudio de esta técnica y evaluar su confiabilidad.

Mason⁵⁵ observó que mediante la administración intraduodenal de TM2 y TM3 se presentó una disminución en la actividad oxidasa de la Cp en los primeros 60 min posadministración. Sin embargo, había una recuperación de la actividad transcurridas cuatro a seis horas. La reducción en la actividad de Cp es un efecto temporal y reversible.⁵⁶ En borregos también se observaron efectos de inhibición de la actividad de Cp mediante administración intraduodenal.⁵⁷

Sharma y Parihar,⁵⁸ al inducir hipocuprosis con (NH₄)₆Mo₇O₂₄, observaron un incremento en la concentración de Cp a las 12 semanas. La tendencia a aumentar continuó hacia las 16 semanas de tratamiento. A las 13 semanas, el Cu plasmático también incrementó su concentración. Phillipppo *et al.*⁵⁹ descri-

bieron una situación similar en vacas que recibieron dosis altas de Mo en la dieta, a las 18 semanas se observó un incremento en la concentración plasmática de Cu, después de haberse presentado disminución progresiva de este elemento. Quiroz¹⁰ no encontró relación entre la Cp y Cu al inducir hipocuprosis por administración de Mo en cabras.

Cuando se emplea a la Cp plasmática como indicador de hipocuprosis, es necesario considerar los distintos factores que influyen sobre la acumulación de Cu en los tejidos.⁴⁸

Superóxido-dismutasa

Aunque menos frecuente que la Cp, la SOD se ha empleado como indicador del estado de cobre en los animales y el hombre.^{8,14} Esta enzima se encuentra principalmente dentro de los eritrocitos,⁸ pero también se observa en otros tejidos;¹⁴ su función más importante es la conversión de radicales superóxido en peróxido de hidrógeno.¹⁴

Cuando se presenta una disminución en el estado de Cu en los animales, se ha identificado una disminución en la actividad de la SOD.^{8,14} Aunque hasta ahora no tiene una aplicación rutinaria como método de diagnóstico para el estado de Cu en los animales.

En el mundo existen diferentes investigaciones sobre la presentación de hipocupremia en rumiantes.^{5,25,37,41} Sin embargo, no se han podido establecer métodos de diagnóstico sencillos y precisos para este problema.

Es necesario efectuar el diagnóstico exacto, reconocer los mecanismos y el grado de hipocupremias que se presentan en las poblaciones de vacas productoras de leche en diferentes regiones geográficas de México, con la finalidad de establecer recomendaciones terapéuticas y preventivas, que reduzcan las pérdidas económicas generadas por estas deficiencias.^{25,34,50}

Referencias

1. Radostits OM, Blood DC, Gay CC. Veterinary medicine. 8th ed. London (UK): Baillière Tindall, 1994.
2. Gooneratne SR, Buckley WT, Christensen DA. Review of copper deficiency and metabolism in ruminants. Can J Anim Sci 1989;69:819-845.
3. Graham TW. Trace element deficiencies in cattle. Vet Clin North Am: Food Anim Pract 1991;7:153-215.
4. Gay CC, Pritchett LC, Madson W. Copper deficiency in cattle: a review. Proceedings of the 20th Annual Meeting of the American Association of Bovine Practitioners; 1988 September 18-21; Kansas City (Ka). Rome (Ge): American Association of Bovine Practitioners, 1988:134-138.
5. Ávila GJ, Bouda J, Quiroz RGF, Yabuta OA. Impacto de deficiencias minerales sobre la reproducción de vacas lecheras. Memorias del XXI Congreso Nacional de Buiatría; 1997 julio 9-12; Colima (Col). México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Bovinos, A.C., 1997:191-193.
6. Mulryan G, Mason J. Assessment of liver copper status in cattle from plasma copper and plasma copper enzymes. Ann Rech Vet 1992;23:233-238.
7. Vermunt JJ, West DM. Predicting copper status in beef cattle using serum copper concentrations. NZ Vet J 1994;42:142-143.
8. Suttle NF, McMurray CH. Use of erythrocyte copper:zinc superoxide dismutase activity and hair or fleece copper concentrations in the diagnosis of hypocuprosis in ruminants. Res Vet Sci 1983;35:47-52.
9. Kincaid RL, Gay CC, Krieger RI. Relationship of serum and plasma copper and ceruloplasmin concentrations of cattle and the effects of whole blood sample storage. Am J Vet Res 1986;47:1157-1159.
10. Quiroz RGF. Empleo de las concentraciones de cobre y ceruloplasmina plasmáticas para el diagnóstico de deficiencias de cobre en rumiantes (tesis de maestría). México (DF) México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 2001.
11. Smith BP. Large animal internal medicine. St Louis (Mo): Mosby, 1990.
12. Howard JL. Current veterinary therapy 3. Food animal practice. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1993.
13. Grace N. Managing trace element deficiencies. New Zealand: AgResearch, New Zealand Pastoral Agriculture Research Institute Ltd., 1994.
14. Keen CL, Graham TW. Trace elements. In: Kaneko JJ, editor. Clinical biochemistry of domestic animals. 4th ed. San Diego (Ca): Academic Press, 1989.
15. Church DC. Fundamentos de nutrición y alimentación de animales. México (DF): UTEHA-Noriega editores, 1994.
16. Wikse SE, Herd D, Field R, Holland P. Diagnosis of copper deficiency in cattle. J Am Vet Med Assoc 1992;200:1625-1629.
17. Clark RG, Ellison RS. Mineral testing - the approach depends on what you want to find out. NZ Vet J 1993;41:98-100.
18. Bouda J, Paasch ML, Yabuta OA. Desarrollo y empleo de diagnóstico preventivo de los trastornos ruminales y metabólicos en bovinos. Vet Méx 1997;28:189-195.
19. Herrera C. Bioquímica. 2ª ed. Vol II. México (DF): McGraw Hill-Interamericana, 1991.
20. Swenson MJ, Reece WO. Duke's physiology of domestic animals. 11th ed. New York: Comstock Publications Assoc., 1993.
21. Sanders DE, Sanders JA. Diagnosis and management of copper deficiency in dairy cattle. Mod Vet Pract 1983;64:613-616.
22. Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition. 4th ed. New York: Academic Press, 1977.
23. Dalley DE. Within herd variability in the mineral status of grazing dairy cows in early lactation. Proc NZ Soc Anim Prod 1994;54:27-30.
24. Ward JD, Spears JW, Kegley EB. Bioavailability of copper proteinate and copper carbonate relative to copper sulfate in cattle. J Dairy Sci 1996;79:127-132.
25. Suttle NF. Copper deficiency in ruminants; recent developments. Vet Rec 1986;119:519-522.
26. Smart ME, Christensen DA. The effect of cows dietary copper intake, sire breed, age on her copper status and that of her fetus in the first ninety days of gestation. Can J Comp Med 1985;49:156-158.
27. Ward JD, Spears JW, Genglebach GP. Differences in copper status and copper metabolism among Angus, Simmental and Charolais cattle. J Anim Sci 1995;73:571-577.

28. Du Z, Hemken RW, Harmon RJ. Copper metabolism of Holstein and Jersey cows and heifers fed diets high in cupric sulfate or copper proteinate. *J Dairy Sci* 1996;79:1873-1880.
29. Underwood EJ. Los minerales en la nutrición del ganado. 2ª ed. Zaragoza, España: Acribia, 1983.
30. Suttle NF. The role of comparative pathology in the study of copper and cobalt deficiencies in ruminants. *J Comp Pathol* 1988;99:241-257.
31. National Research Council. Nutrient requirements of dairy cattle. Sixth revised edition, update 1989-1988. Washington (DC): National Academy Press, 1987.
32. Loeb FW, Quimby WF. The clinical chemistry of laboratory animals. 2nd ed. Philadelphia: Taylor & Francis, 1999.
33. Bremner I, Young BW. Effects of dietary molybdenum and sulphur on the distribution of copper in plasma and kidneys of sheep. *Br J Nutr* 1978;39:325-336.
34. Mertz W, Davis GK. Copper. In: Mertz W, editor. Trace elements in human and animal nutrition. Vol I. 5th ed. Philadelphia: Academic Press, 1987.
35. Ingraham RH, Kappel LC, Morgan EB, Srikanthakumar A. Correlation of subnormal fertility with copper and magnesium supplementation. *J Dairy Sci* 1987;70:167-180.
36. Aiello SE. The Merck veterinary manual. 8th ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co. Inc., 1998.
37. Gengelbach GP, Ward JD, Spears JW, Brown TT. Effects 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* 1997;75:1112-1118.
38. Faye B, Grillet C, Tessema A, Kamil M. Copper deficiency in ruminants in the Rift Valley of East Africa. *Trop Anim Health Prod* 1991;23:172-180.
39. Lofstedt J, Jakowski R, Sharko P. Ataxia, arthritis, and encephalitis in a goat herd. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:1295-1298.
40. Unanian MM, Silva AEDF. Studies associating malnutrition with abortion in goats in the northeastern region of Brazil. *Pesq Agropec Bras* 1989;24:1221-1228.
41. da Silva MS, Hubinger TC, Döbereiner J. Deficiências e desequilíbrios de microelementos em bovinos e ovinos em algumas regiões do Brasil. *Pesq Vet Bras* 1999;19:19-33.
42. Tanner DQ, Stednick JD, Leininger WC. Minimal herd sample size for determination of blood copper status of cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1988;192:1074-1076.
43. Mills CF. Biochemical and physiological indicators of mineral status in animals: copper, cobalt and zinc. *J Anim Sci* 1987;65:1702-1711.
44. Ramírez CE, Ferrer CG. Influencia de diferentes fuentes de variación sobre la concentración plasmática de Cu y Zn en bovinos de tambo. *Rev Med Vet* 1991;72:16-18.
45. Suttle NF. Problems in the diagnosis and anticipation of trace element deficiencies in grazing livestock. *Vet Rec* 1986;119:148-152.
46. Badiei K. Comparative measurement of copper in different anatomical locations of liver in goats. Proceedings of the 10th International Conference of Production Diseases in Farm Animals; 1998 August 24-28; Utrecht, The Netherlands. Amsterdam, The Netherlands: European Society of Animal Production, 1998.
47. Mills CF, Dalgarno AC, Wenham G. Biochemic and pathological changes in tissues of Friesian cattle during the experimental induction of copper deficiency. *Br J Nutr* 1976;35:309-330.
48. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1994.
49. Evans GW, Wiederanders RE. Blood copper variation among species. *Am J Physiol* 1967;213:1183-1185.
50. Telfer SB, Mackenzie AM, Illingworth DV, Jackson DW. The use of caeruloplasmin activities and plasma copper concentrations as indicators of copper status in cattle. Proceedings of the XIX World Buiatrics Congress; 1996 July 8-12; Edinburgh (UK). Edinburgh (UK): British Cattle Veterinary Association, 1996:402-404.
51. Lenninger LA. Bioquímica. 2ª ed. Barcelona, España: Ediciones Omega S.A., 1991.
52. The Perkin Elmer Company. Analytical methods for atomic absorption spectrometry. Norwalk (Ct): Perkin Elmer, 1994.
53. Henry RJ, Canon DC, Winkelman JW. Clinical chemistry, principles and technics. London (UK): Harper & Row, 1974.
54. Blincoe C. Computer simulation of bovine copper metabolism. *J Agric Sci* 1993;121:91-96.
55. Mason J. Thiomolybdates: mediators of molybdenum toxicity and enzyme inhibitors. *Toxicology* 1986;42:99-109.
56. Lannon B, Mason J. The inhibition of bovine ceruloplasmin oxidase activity by thiomolybdates *in vivo* and *in vitro*: a reversible interaction. *J Inorg Biochem* 1986;26:107-110.
57. Mason J, Lamand M, Kelleher CA. The effects of duodenal infusion of tri- and dithiomolybdate on plasma copper and on the diamine oxidase activity of caeruloplasmin (EC1.16.3.1) in sheep. *J Comp Pathol* 1982;92:509-518.
58. Sharma AK, Parihar NS. Clinicopathology of induced molybdenum toxicity in young goats. *Indian J Anim Sci* 1994;64:120-125.
59. Phillippo M, Humphries WR, Atkinson T. The effect of dietary molybdenum and iron on copper status, puberty, fertility and oestrous cycles in cattle. *J Agric Sci* 1987;109:321-336.