DEFICIENCIAS DE COBRE

La hipocuprosis o deficiencia de cobre, es una de las carencias minerales más frecuentes en el mundo. En el bovino el cobre se absorbe a nivel intestinal y es depositado en el hígado, desde donde se distribuye vía sanguínea hacia los tejidos, para ser incorporado a metaloenzimas dependientes de cobre. En este trabajo se revisará la homeostasis del cobre en el bovino y los aspectos sobresalientes de la enfermedad, incluyendo sus causas, consecuencias y posibilidades de diagnóstico.

D.E. Rosa [1], Guillermo A. Mattioli [1][2]

[1] Cátedra de Fisiología; [2] Centro de Diagnóstico e Investigaciones Veterinarias (CEDIVE)

Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.

RESUMEN

En el bovino el cobre (Cu) se absorbe a nivel intestinal y es depositado en el hígado, desde donde se distribuye vía sanguínea hacia los tejidos, para ser incorporado a metaloenzimas dependientes de Cu. El Cu endógeno se elimina principalmente por bilis y secundariamente por leche y orina. Durante la gestación es importante la transferencia de Cu al feto. Los animales en crecimiento y las hembras gestantes poseen los mayores requerimientos. Los signos clínicos de la hipocuprosis son variados y de importancia productiva, incluyendo menores ganancias diarias de peso, menor resistencia a infecciones y trastornos reproductivos. Estos signos obedecen a daños bioquímicos que precedidos por disminuciones en la concentraciones hepáticas y plasmáticas de Cu, obedecen a una menor actividad enzimática. Estos cambios definen las etapas de la enfermedad y son empleados en el diagnóstico de la deficiencia. Lahipocuprosis puede ser simple o condicionada por elevadas concentraciones de Mo, Fe o S en la dieta. Al tener incidencia geográfica, esta deficiencia puede ser caracterizada en una zona por la asociación suelo-planta-animal.

INTRODUCCIÓN

La hipocuprosis es una de las carencias minerales más frecuentes en el mundo (1). Considerando que el correcto control de esta deficiencia depende de conocer conceptos previos sobre el tema, en este trabajo se revisará la homeostasis del Cu en el bovino y los aspectos sobresalientes de la enfermedad, incluyendo sus causas, consecuencias y posibilidades de diagnóstico.

I - Metabolismo del Cobre en los bovinos

I.1. Absorción, almacenamiento y transporte

Si bien los monogástricos absorben el 30 y hasta el 50 % del Cu presente en la dieta, en los rumiantes el porcentaje de absorción es menor.

Esto se debería en parte al ambiente reductor del rumen que produce, por un lado, la reducción de Cu +2 a Cu +1, el cual es más difícil de absorber (2) y, por otro lado, la formación de sulfuros (S -2) a partir de sulfatos (SO4 -2), los que se combinan con Cu para formar CuS, compuesto altamente insoluble que no puede ser absorbido (3). En vacas Holstein en lactación la absorción de Cu fue estimada en 5,1 ± 1,5 % (4). La absorción varía además en función de la raza (5), de la forma química del Cu (6) y de la presencia de factores de interferencia (7).

Ward y col. (5) registraron una mayor absorción aparente de Cu en novillos Angus que en Simmenthal, la cual podría deberse a una mayor excreción biliar de Cu en los últimos (8).

La influencia de la forma química del Cu sobre el porcentaje de absorción queda demostrado en los trabajos de Kegley y Spears (6), quienes en dos experiencias demostraron igual biodisponibilidad del CuSO4 y de Cu-lisina, mientras que el CuO no era prácticamente absorbido.

Muchos factores son capaces de interferir con la absorción del Cu. Entre los más importantes se hallan las altas concentraciones de molibdeno (Mo), azufre (S), hierro (Fe), calcio (Ca), cadmio (Cd), zinc (Zn), fitatos y ácido ascórbico.

El sitio y especialmente el mecanismo de absorción del Cu en el tracto gastrointestinal no han sido bien establecidos. En términos generales se acepta que la absorción es intestinal, que el intestino grueso tiene mayor importancia en los rumiantes que en los monogástricos y que el retículo- rumen y el abomaso no son sitios de absorción importantes (9).

El Cu ingresa a través del ribete en cepillo del enterocito que lo deposita uniéndolo a metalotioneína (MT), una proteína con 25-30 % de cisteína en cuyos grupos sulfhidrilos (-SH2) liga metales (Cu, Zn, Cd, Hg). Si bien todos estos metales estimulan la producción de MT en el enterocito, la mayor estimulación la realiza el Zn, el cual es desplazado por el Cu que posee mayor afinidad por la enzima, quedando libre para estimular la síntesis de nueva MT (10). En el duodeno de bovinos la MT es la principal fracción de Cu y tendría dos funciones primordiales, por un lado sería responsable de la captación y almacenaje temporario del Cu hasta su absorción, y por otro lado representa un mecanismo defensivo evitando la captación de cantidades excesivas de Cu u otros metales (11).

Al ingresar al torrente circulatorio el Cu se une principalmente a la 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 (12).

El hígado ha sido reconocido como el principal órgano de depósito de Cu en el organismo, y cumple un rol clave en su metabolismo (9). El 92,5 ± 5 % del CRD es captado por el hígado. El resto se distribuye por otros tejidos (2,9 ± 0,8 %), leche (3,5 ± 4,5 %) y orina (1,5 ± 0,3 %) (4). Una vez incorporado al hepatocito, el Cu se almacena unido a la MT y en los lisosomas, para ser utilizado en la síntesis de ceruloplasmina (Cp), previa degradación lisosomal o por intercambio mediado por glutatión (GSH), o bien ser excretado con la bilis (10, 13).

La Cp sintetizada en el hígado se libera hacia el plasma, donde representa el 70 a 95 % del Cu sérico y es la principal fuente de Cu para los tejidos (10). Estudios cinéticos con Cu64 en bovinos indican que el 24 % del Cu presente en leche provenía directamente del Cu absorbido en el aparato digestivo (4).

I.2. Acciones fisiológicas

Las metaloenzimas dependientes de Cu más importantes son la Cp, la superóxido dismutasa (SOD), la tirosinasa, la citocromo-c-oxidasa y la monoamino oxidasa o lisil oxidasa. La Cp es una a-2 globulina sintetizada en el hígado. Es una glucoproteína de PM 132.000 con 6 átomos de Cu por molécula y 7 a 8 % de hidratos de carbono (10). Sus funciones principales son el transporte de Cu desde el hígado a los tejidos (14), acción antioxidante, modulación de la respuesta inflamatoria como proteína de fase aguda en infecciones o estrés, oxidación del Fe+2 para que éste pueda ser transportado hasta los tejidos hematopoyéticos por la transferrina y finalmente oxidación de aminas aromáticas (10).

La SOD es una metaloenzima ampliamente distribuida por el organismo. Posee un PM de 34.000 con 2 átomos de Cu y 2 de Zn por molécula. Así como la Cp es importante como antioxidante plasmático, la SOD actúa como principal antioxidante intracelular. Su función es inactivar los iones superóxidos con la producción de peróxido de hidrógeno y oxígeno. El peróxido de hidrógeno, aún tóxico, es inactivado por las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa (14).

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. Los pasos iniciales de formación de melanina son también comunes a la formación de adrenalina y noradrenalina (15).

La citocromo-c-oxidasa es un complejo que contiene los citocromos a y a3 de la cadena respiratoria, 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 O2 para formar 2 moléculas de agua y ATP. Su ubicuidad y función para la obtención de energía hacen que esta enzima sea vital para el animal.

Se han identificado varios tipos de monoamino oxidasas en el organismo. Ubicadas en la membrana mitocondrial externa, se encargan de producir la desaminación oxidativa de diversas monoaminas como adrenalina, noradrenalina, tiramina, triptamina y serotonina (15). Una enzima similar, denominada lisil oxidasa, se encarga de producir la desaminación oxidativa de residuos de lisina en las fibras de colágeno y elastina. Esta reacción permite la formación de puentes cruzados en el colágeno y la elastina, los cuales otorgan la resistencia mecánica y las características funcionales de estas fibras (16).

I.3. Vías de eliminación

La bilis es la principal vía de excreción del Cu absorbido. Los lisosomas serían los encargados de tomar el Cu y volcarlo a la bilis posiblemente por exocitosis (2). Buckley (4) registró una pérdida diaria de Cu por bilis del 0,87 % del Cu hepático en vacas Holstein en lactación, y estos valores coinciden con los

encontrados por Charmley y col. (17) en novillos Friesian. Sin embargo, la excreción biliar de Cu varía entre razas. Gooneratne y col. (8) demuestran que vaquillonas Simmenthal excretan el doble de Cu por bilis que vaquillonas Angus, mientras que en ambas razas la excreción biliar se eleva al aumentar la concentración de Cu en la dieta. La propia bilis limita la reabsorción del Cu por lo cual la mayor parte de éste se pierde por heces (10).

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). La concentración hepática de Cu en el feto depende del período de gestación, creciendo en forma exponencial, y de la concentración hepática de la madre. Cuando ésta es inferior a 25 ppm (MS) el depósito hepático fetal se reduce significativamente (18). La transferencia masiva de Cu al feto es posiblemente una adaptación fisiológica para compensar la baja concentración de Cu en la leche. Esta posee alrededor de 0.15 mg de Cu por litro (1) y puede disminuir en estados de deficiencia, pero no se incrementa más allá del rango normal al aumentar el aporte de Cu en la dieta (19).

Una pequeña cantidad de Cu se excreta por orina. Buckley (4) registró una pérdida por esta vía de 0,24 mg por día en bovinos que absorben 11,8 mg de Cu. Ward y col. (5) informan que la pérdida de Cu por orina representa alrededor del 1 % de Cu ingerido.

I.4. Requerimientos de Cu

Los requerimientos netos de Cu en un rumiante incluyen aquellos de mantenimiento, que sirven para compensar las pérdidas endógenas, sumados a los de producción (crecimiento, gestación o lactancia). Estos requerimientos indican la cantidad de Cu que debe ser absorbido, por lo cual la dieta debe aportar una cantidad mayor, que se conoce como requerimiento bruto. El requerimiento bruto debe ser cubierto con la dieta.

Asumiendo un coeficiente de absorción bajo (3 %), Suttle (20) estimó que la dieta de terneros debe contener entre 6,2 y 7,5 ppm de Cu (MS), según la edad y el ritmo de crecimiento. Sin embargo, Mills y col. (21) debieron elevar de 8 a 15 ppm (MS) la concentración de Cu en la dieta para evitar signos clínicos de hipocuprosis en animales en crecimiento. En adultos, los requerimientos aumentan en la gestación (9) y no tanto en la lactancia, por la baja concentración de Cu en la leche. El National Research Council (NRC) (22) recomienda una concentración de Cu en la dieta de 8 ppm (MS) para todas las categorías de bovinos de carne.

II - Deficiencia de Cu en bovinos

La hipocuprosis bovina se presenta en muchas partes del mundo y bajo diferentes condiciones (1).

II.1. Tipos de deficiencia

Como otras deficiencias minerales, la hipocuprosis puede ser causada por un bajo aporte del elemento en la dieta, denominándose en este caso deficiencia simple o primaria, o bien puede ocurrir que el aporte de Cu sea adecuado pero otros factores de la dieta interfieran con el aprovechamiento del Cu ingerido, en cuyo caso se habla de deficiencia condicionada o secundaria.

II.2. Factores responsables de la deficiencia condicionada

El Mo ha sido el factor de interferencia más estudiado, posiblemente por ser el responsable de los cuadros más graves de hipocuprosis y los primeros en ser registrados (23, 24). 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 tetratiomolibdatos. Los dos últimos complejan al Cu y se unen a material particulado y a proteínas de alto peso molecular, perjudicando su absorción (25). Parte de los TMs son absorbidos en intestino y ejercen un efecto sistémico sobre el organismo. A nivel plasmático complejan al Cu y lo unen a la albúmina en una posición anómala, creando una fracción de Cu plasmático que ya no es disponible para los tejidos. Por otra parte, los TMs absorbidos aumentan las pérdidas orgánicas de Cu principalmente por bilis y secundariamente por orina (26). La interferencia del Mo parece depender, más que de su concentración absoluta en la dieta, de la relación Cu:Mo y se ha sugerido que ésta debe ser mayor a 2:1 para evitar la deficiencia condicionada (23).

Aún con bajas concentraciones de Mo, el S por si solo puede interferir con la absorción de Cu. El mecanismo de interferencia sería la formación de sulfuros de Cu (CuS) insolubles en el rumen y el abomaso, los cuales no pueden ser absorbidos (3). Se considera que una concentración de S en la dieta superior al 0,3 % (MS) ya contribuye a la deficiencia (27). Viejo y col. (28) detectaron bajas cupremias, menores ganancias de peso y signos clínicos de hipocuprosis en terneros que consumían un forraje con cantidades adecuadas de Cu (7,7 ± 0,9) y Mo (1,2 ± 0,5) pero con altos contenidos de S (0,6 ± 0,09 %). El agua de bebida puede ser una fuente importante de S. Smart y col. (29) provocaron la deficiencia con una concentración de S en el agua de 500 mg/l, a pesar de que la dieta poseía cantidades adecuadas de Cu (10 ppm) y buena relación Cu:Mo (4:1). Se han propuesto fórmulas para predecir la cantidad de Cu de la dieta que será absorbida, teniendo en cuenta las interferencias del Mo y del S (1).

Varios trabajos han demostrado que altas concentraciones de Fe en la dieta reducen las concentraciones de Cu hepático y plasmático. Estos efectos se han informado con concentraciones de Fe de 581 y 1200 ppm (MS) (30), 800 ppm (MS) (31), 600 ppm (MS) (32) y con apenas 250 ppm (MS) (33). El mecanismo exacto de interferencia del Fe no ha sido bien aclarado, pero podría estar relacionado con la formación de sulfuros de Fe en el rumen, que se solubilizan en el abomaso favoreciendo la formación de CuS, no disponibles para su absorción (34).

II.3. Patogenia

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 primera 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 sólo es evidente en ella una disminución de la concentración hepática de Cu.

La etapa de deficiencia se inicia cuando las reservas hepáticas comienzan a agotarse y ya no pueden mantener niveles normales de Cu en sangre (> 60 µg/dl), por lo cual esta etapa se caracteriza por la aparición de la hipocupremia.

Finalmente, cuando el aporte sanguíneo de Cu a los tejidos sigue disminuyendo se produce la 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 (20).

II.4. Signos clínicos asociados a la hipocuprosis

Debido a que varias enzimas Cu dependientes pueden verse afectadas en la etapa de disfunción, la signología clínica relacionada con la hipocuprosis es variada, incluyendo alteraciones del pelaje, diarrea, desórdenes cardiovasculares, trastornos óseos y articulares, menor desarrollo corporal, anemia, menor resistencia a las infecciones y alteraciones en la reproducción.

Las alteraciones del pelaje incluyen cambios de color y aspecto. La acromotriquia (despigmentación del pelaje) es un signo característico de la deficiencia, que se manifiesta con un tono gris en zonas oscuras y que suele ser evidente alrededor de los ojos (anteojeras). Según Underwood (19), la acromotriquia suele ser el primer signo clínico de la deficiencia, presentándose cuando aún el aporte de Cu a los tejidos es suficiente para prevenir otros signos. Este concepto se ha generalizado y ello representa un riesgo, debido a que ciertos animales llegan a presentar graves signos clínicos antes de que la acromotriquia se haga evidente (21). Existe un acuerdo general en aceptar que las alteraciones en el pelaje se deben a la menor actividad de la enzima tirosinasa (1).

La diarrea es otro signo asociado a la hipocuprosis. Si bien se presenta con más frecuencia en casos de deficiencia condicionada por exceso de Mo, también se asocia a deficiencia simple de Cu (21). La evaluación ultramicroscópica de las vellosidades intestinales de animales hipocuprosos con diarrea, 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. La evidencia de que la falta de Cu a nivel intestinal es la responsable de la diarrea es su rápida remisión cuando se administra una dosis baja de Cu por vía oral (10mg), la cual no logra revertir otros signos clínicos de hipocuprosis, ni tampoco elevar los niveles de Cu plasmático (21).

El antecedente más importante de desórdenes cardiovasculares en bovinos con hipocuprosis es la denominada Falling disease o enfermedad de las caídas, que se presenta en el oeste de Australia cuando los animales consumen forrajes con bajo contenido de Cu (1-3 ppm). La lesión consiste básicamente en una degeneración progresiva del miocardio con fibrosis reemplazante, que conduce a muerte súbita por falla cardíaca ante un estrés o ejercicio moderado (19). Leigh (35) observó hipertrofia cardíaca en novillos con hipocuprosis, asociada a alteraciones mitocondriales.

Mills y col (21) informaron alteraciones vasculares en terneros con hipocuprosis, especialmente en un animal que murió por ruptura de la vena cava posterior. Estas lesiones se deberían a una elastogénesis defectuosa causada por la menor actividad de la enzima lisil oxidasa.

Los desórdenes óseos y articulares se presentan en casos de hipocuprosis extrema y especialmente en animales jóvenes. Se manifiestan con deformaciones articulares en el tarso, metatarso, carpo y metacarpo, claudicaciones y debilidad ósea que provoca fracturas espontáneas, especialmente de costillas. Las lesiones óseas incluyen rarefacción y adelgazamiento del hueso cortical en húmero, fémur, tibia, radio, metacarpo y metatarso. El tejido óseo presenta osteoporosis, con disminución de la actividad osteoblástica y con actividad osteoclástica normal. A nivel epifisiario se observa osificación demorada del cartílago calcificado, adelgazamiento cortical y deficiencia del hueso trabecular (21, 36). La lesión bioquímica primaria a nivel óseo es probablemente la menor actividad de la enzima lisil oxidasa (19). La anemia se presenta en casi todas las especies con hipocuprosis severa (19), sin embargo es poco frecuente en bovinos (30, 31, 32). La causa de la anemia se relaciona con la menor actividad ferroxidasa de la Cp, lo cual concuerda con un aumento en la concentración hepática de Fe (21). Otra causa puede ser la reducción de la vida media de los eritrocitos debido a la disminución en la actividad de la SOD eritrocitaria durante la hipocuprosis (9).

La menor resistencia a infecciones se considera como una de las consecuencias de la hipocuprosis. Sin embargo, y a pesar de los numerosos trabajos al respecto, sólo puede afirmarse que existen fundamentos para esta asociación sin que realmente haya sido demostrada. Los primeros resultados al respecto se obtuvieron en corderos de razas y líneas genéticas más sensibles a la hipocuprosis, en los que aumentó el número de muertes por infecciones (37). Trabajos experimentales en bovinos con hipocuprosis inducida, demostraron que ésta se asocia con linfopenia, especialmente del grupo B, y monocitosis (38), con menor producción de anticuerpos contra eritrocitos porcinos (39), y disminución de la capacidad fagocítica y lítica de los neutrófilos (38).

Las alteraciones reproductivas en bovinos parecen relacionarse especialmente con hipocuprosis secundaria por exceso de Mo. La presencia de Mo, más que la carencia de Cu, parece ser la responsable de la menor fertilidad en bovinos, causando demoras en la pubertad, menor tasa de concepción y alteraciones del ciclo estral. Los mecanismos no son claros, pero los bovinos suplementados con Mo presentan una menor liberación de hormona luteinizante (40). En ratas deficientes en Cu se demostró que dietas ricas en Mo reducen los picos de hormona folículo estimulante y la secreción de estrógenos, mientras que sólo este último efecto se observó en los animales con deficiencia simple de Cu. Esto parece indicar que estarían involucrados diferentes mecanismos (41).

Si bien las lesiones causadas por una hipocuprosis severa alteran claramente el estado general de los animales, una menor ganancia diaria de peso puede ser la alteración clínica más importante ya que puede pasar desapercibida a menos que los animales sean pesados regularmente. De la recopilación de resultados en 23 ensayos dosis- respuesta quedó evidenciado que las menores ganancias diarias de peso se presentaban en aquellos casos debidos a exceso de Mo en la dieta (23).

Esto creó la idea de un efecto propio del Mo. Sin embargo, la reproducción experimental de la deficiencia simple también causó alteraciones en el crecimiento (21). En ambos casos, la menor ganancia diaria de peso se debería a un menor consumo de alimento y a una menor conversión alimenticia (21, 31).

II.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la hipocuprosis 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 la provocan. El primero permite conocer el balance de Cu en los animales en estudio, mientras que el segundo incluye estudios medio-ambientales que identifican las zonas de riesgo y caracterizan el comportamiento epidemiológico de la enfermedad.

II.5.1. Diagnóstico de la deficiencia en animales afectados

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. Por ello se emplean las concentraciones de Cu en hígado y en plasma como indicadores indirectos, y la actividad de varias cuproenzimas como indicadores directos del desbalance (42).

La concentración hepática de Cu es el primer parámetro afectado (etapa de depleción). Su concentración normal es de 100 a 400 ppm sobre base seca (MS) y guarda una relación lineal con la absorción intestinal cuando la dieta cubre los requerimientos (1, 19, 20, 43). Esto hace del Cu hepático un buen indicador de depósito, pero un insensible indicador de deficiencia (42, 43). Esto queda de manifiesto en las diferentes concentraciones hepáticas sugeridas como indicadores de pérdidas productivas. Mientras Ammerman (43) sostiene que los signos clínicos de hipocuprosis en bovinos se presentan con concentraciones hepáticas inferiores a 25 ppm, Lewis y col. (53) postulan un umbral de 30 ppm, Humphries y col. (31) obtienen respuestas en la ganancia diaria de peso en terneros con menos de 5 ppm, Mills y col. (21) con menos de 15 ppm, Viejo y Casaro (28) con 44 y 33 ppm, mientras que Suttle (42) postula que la disfunción se presenta con menos de 5 ppm, todas expresadas como MS. La obtención de la muestra se realiza por biopsia hepática (44), por lo cual el análisis de Cu hepático es un auxiliar útil y necesario en trabajos experimentales, pero de uso más limitado en diagnóstico de rutina.

El análisis de cupremia es un indicador sensible de la etapa de deficiencia. Cuando existe molibdenosis las cupremias pueden ser engañosamente elevadas por complejos de Cu y Mo no disponibles, pero estos pueden descartarse tratando el plasma con ácido tricloroacético (45). Otra alternativa es la medición de la actividad de Cp, que representa del 70 al 90 % de Cu plasmático (45). Debido a que el muestreo de sangre es rápido y sencillo es de elección en diagnósticos de rutina y estudios poblacionales (46). La cupremia no es un indicador directo de daño, pero debido a que la hipocupremia se profundiza durante el desbalance puede emplearse su valor predictivo. Para ello resulta útil subdividir los valores de cupremia en tres rangos: por encima de 60 µg/dl (normocupremia), entre 60 y 30 µg/dl (hipocupremia leve) y aquellos menores de 30 µg/dl (hipocupremia severa). La normocupremia sugiere que los animales no se hallan expuestos 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, debido a que los animales no suelen mostrar signos clínicos importantes de la enfermedad ni responden a la suplementación con Cu en los ensayos dosis-respuesta (47). La hipocupremia severa es indicativa de un desbalance de Cu más importante, con

la posibilidad de que si se mantiene lo suficiente exista ahora un compromiso enzimático, debido a que con valores inferiores a 30 µg/dl se presentan las consecuencias de la enfermedad (20). Han sido exitosos ensayos dosis- respuesta en grupos con hipocupremia severa, de 19 µg/dl (31), menores de 18 µg/dl (32), de 2 a 12 µg/dl (48) y menores de 30 µg/dl (28). El empleo de rangos de cupremia aumenta su valor diagnóstico, aunque no se ha hallado un valor exacto de cupremia que asegure una respuesta a la suplementación con Cu.

La menor actividad de las enzimas Cu dependientes es un indicador directo de la etapa de disfunción que llevarán a las manifestaciones de la hipocuprosis (1). Sin embargo, existen varios inconvenientes para utilizarlas con fines diagnósticos. Por un lado, la etiología de los signos clínicos es muchas veces compleja y el rol de las enzimas específicas no es siempre claro (9). Por otra parte, detectar menor actividad enzimática no implica un disturbio bioquímico, así por ejemplo la citocromo-c-oxidasa posee una actividad normal que sobrepasa en un 60 % la actividad mínima requerida para mantener el metabolismo oxidativo en el tejido hepático (7). Finalmente, medir la actividad de ciertas enzimas requiere de muestreos altamente invasivos y de técnicas poco sencillas, lo cual suele impedir su utilización con fines diagnósticos de rutina (1, 42). Suttle (42) propone medir la actividad de la SOD eritrocitaria (SOD-e), que al reflejar el balance de Cu en el animal durante la eritropoyesis, desciende más lentamente que la cupremia. Este hecho, por un lado, convierte a la actividad de SOD-e en un marcador de mayor valor predictivo de disfunción y por otro permitiría, junto al análisis de cupremia, inferir la duración del desbalance. El autor advierte sin embargo que la medición de SOD-e no es sencilla de realizar y controlar, siendo de utilidad para facilitar la interpretación de los valores de cupremia, pero no como alternativa en el diagnóstico de rutina.

II.5.2. Caracterización de la hipocuprosis bovina

La hipocuprosis posee una incidencia geográfica debido a que el medio ambiente provoca el desequilibrio en el animal, y éste puede caracterizarse por la asociación suelo-planta-animal. Aunque costosa en tiempo y dinero, la caracterización de la hipocuprosis en una zona permite definir el desbalance mineral en términos reales, ajustar las medidas de control recomendables y hasta alertar sobre la posible ocurrencia de pérdidas subclínicas (49, 50, 51). Se han empleado en la caracterización de la enfermedad estudios de suelo y de sedimentos de drenaje, relevamientos de forrajes y estudios poblacionales.

II.5.2.1. Estudios de suelo y sedimentos de drenaje

La composición mineral del suelo es en algunas ocasiones un indicador razonablemente exacto de deficiencias potenciales en el ganado (51). Boila y col. (49) asociaron un área de mayor incidencia de hipocuprosis con formaciones geológicas ricas en Mo. Sin embargo, la intrincada red de factores que afectan la disponibilidad del mineral en el suelo, como pH, grado de drenaje y materia orgánica, y las limitaciones metodológicas para estimarla, hacen que la correlación entre la concentración mineral del suelo y el forraje sea generalmente baja (52).

Los sedimentos de los cursos de agua reflejan la composición mineral de los suelos que drenan, y representan un método apropiado para relevar áreas extensas aportando información primaria a bajo costo (51). En el Reino Unido Thornton y col. (53) relacionaron las áreas con excesivo, moderado y bajo Mo en los sedimentos con los niveles de cupremia en los rodeos, y hallaron una clara correlación negativa entre ambos parámetros.

Esta metodología es más útil en los países en desarrollo, en los cuales la producción ganadera se basa en el pastoreo extensivo, con bajo o nulo nivel de fertilización y contaminación (51). Resultados obtenidos con esta técnica en 8 países en desarrollo fueron recopilados por el Centro de Medicina Veterinaria Tropical de Inglaterra (54).

II.5.2.2. Relevamientos de forraje

Para establecer la relación planta-animal debe tenerse en cuenta la concentración relativa de los elementos que interaccionan y definen su disponibilidad (Cu-Mo-S-Fe), en relación con los requerimientos del animal (20) y las diferencias causadas por la especie vegetal (71), el estado fenológico de la planta (55), las variaciones estacionales (56) y la contaminación con la tierra (50). A pesar de no contemplar todos los factores mencionados, los trabajos de relevamiento en forrajes han permitido caracterizar la deficiencia de Cu en áreas extensas de Guatemala (52), Canadá (57) y la Argentina (58, 59).

II.5.2.3. Estudios poblacionales

La caracterización de la hipocuprosis en una región ha requerido de trabajos de relevamiento en los bovinos de la zona (49, 58). Debido a que estos trabajos requieren de un muestreo costoso, han sido exitosos dos métodos alternativos: Uno de ellos es el análisis de Cu hepático en muestras tomadas en matadero, identificando la procedencia de los animales, que ha demostrado ser útil para identificar y confirmar zonas con deficiencia (18). Otra alternativa útil ha sido la utilización de muestras de plasma remitidas a centros de diagnóstico con otro fin, como el diagnóstico de brucelosis bovina. La validez de estos dos métodos alternativos puede ser discutida debido a la posibilidad de que los animales hayan sido suplementados y no se cuente con esta información, en cuyo caso los registros de deficiencia pueden ser subestimados.

CONCLUSIONES

Varios aspectos del metabolismo y de la deficiencia de Cu en los bovinos son aún poco conocidos. Quizás la mayor necesidad se centra en definir con mayor precisión las consecuencias de la enfermedad sobre el sistema inmune, la función reproductiva y el crecimiento, los cuales pueden pasar desapercibidos ocasionando pérdidas productivas de importancia. De ello se desprende que sigue siendo una deuda manifiesta la identificación de parámetros que indiquen con exactitud el momento en que estos trastornos comienzan a afectar al rodeo. Mientras tanto, el diagnóstico rutinario deberá

basarse en el valor predictivo de los niveles de cupremia cada vez mejor ajustados, y en las mediciones de Cu hepático y de la actividad de enzimas dependientes de Cu.

Por otra parte parece necesario alentar la realización de estudios medio-ambientales que caractericen la enfermedad en las zonas afectadas.Estos permitirán alertar a los profesionales, responsables de la sanidad del rodeo en la región, sobre la existencia y el comportamiento epidemiológico de esta deficiencia, lo cual posibilitará la adopción de medidas sanitarias preventivas sobre una base racional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Underwood EJ, Suttle NF. The Mineral Nutrition of Livestock. CABI Publishing. London. UK. 1999.
2. Nederbragt H, Van den Ingh TSGAM, Wensvoort P. Pathobiology of copper toxicity. Vet Quat 1984; 6 (4):179-185
3. Suttle NF. Effects of organic and inorganic sulphur on the availability of dietary copper to sheep. Br J Nutr 1974; 32: 559-568
4. Buckley WT. A kinetic model of copper metabolism in lactating dairy cows. Can J Anim Sci 1991; 71: 155- 166.
5. Ward J D, Spears JW, Gengelbach GP. Differences in copper status and copper metabolism among Angus, Simmenthal, and Charolais cattle. J Anim Sci 1995; 73: 571-577.
6. Kegley EB, Spears JW. Bioavailability of feed-grade copper sources (oxide, sulfate, or lysine) in growing cattle. J Anim Sci 1994; 72: 2728-2734.
7. Mills CF. Trace elements in animals productions and veterinary practice. Occ. publication N° 7, Ed. Suttle, NF, Gunn RG, Allen WM, Linklater KA, Wiener G. London (Inglaterra), 1983; p.1-10.
8. Gooneratne SR, Symonds HW, Bailey JV, Christensen DA. Effects of dietary copper, molybdenum and sulfur on biliary copper and zinc excretion in Simmenthal and Angus cattle. Can J Anim Sci 1994; 74: 315-325.
9. Gooneratne SR, Buckley WT, Christensen DA. Review of copper deficiency and metabolism in ruminants. Can J Anim Sci 1989; 69: 819-845.
10. Cousin RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. Physiol Rev 1985, 45 (2): 238-309.
11. Fuentealba YC, Bratton GR. The role of the liver, kidney and duodenum in tolerance in the copper-loaded rat. Anal Cell Pathol 1994; 6: 345-358.
12. Evans GW, Wiederanders RE. Blood copper variation among species. Am J Physiol 1967; 213 (5): 1183- 1185.
13. Fuentealba YC, Davis RW, Elmes ME, Jasani B, Haywood S. Mechanisms of tolerance in the copperloaded rat liver. Exp Mol Pathol 1993; 59: 71-84.
14. Frieden E. Caeruloplasmin: a multifunctional metalloprotein of vertebrate plasma. Biological roles of copper. Ed. Elsevier/North Holland, New York (USA), 1980; p.93-124.
15. Blanco A. Química biológica, 5ta. Edición, Ed. El Ateneo. Buenos Aires (Argentina), 1989; p. 278-279.
16. Albert A, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Biología molecular de la célula, Ed. Omega. Barcelona (España), 1990; p.116-133

17. Charmley LL, Symonds HW, Mallison CB. The clearance of copper from the plasma of cattle and its excretion in bile during the intravenous infusion of copper sulfate solution. Proc Nutr Soc 1982, 41: 81A.
18. Gooneratne R, Christensen D. Gestation age and maternal-fetal liver copper levels in the bovine. Proc. 5th Int. Symp. Trace Elements in Man and Animal (TEMA 5) 1989, p: 334-336.
19. Underwood EJ. Copper, molybdenum and sulfur. The Mineral Nutrition of Livestock, 2 ed, Ed. Commonwealth Agric Bureaux 1981; p. 91-111.
20. Suttle NF. Trace elements in animals productions and veterinary practice. Occ. publication N° 7, Ed. Suttle, NF, Gunn RG, Allen WM, Linklater KA, Wiener G. London (Inglaterra), 1983; p. 19-25.
21. Mills CF, Dalgarno AC, Wenham G. Biochemical and pathological changes in tissues of Friesian cattle during the experimental induction of copper deficiency. Br J Nutr 1976; 35: 309-331.
22. National Research Council. Nutrient requirements of domestic animals, nutrient requirement of beef cattle. 6 th. Ed. National Academic of Science-National Research Council, Washington (USA), 1984.
23. Phillippo M. Trace elements in animals productions and veterinary practice. Occ. publication N° 7, Ed. Suttle, NF, Gunn RG, Allen WM, Linklater KA, Wiener G. London (Inglaterra), 1983; p. 51-60.
24. O'Dell BL. The concept of trace element antagonism: The Cu-Mo-S triangle. J Nutr 1997; 127: 1045S- 1047S.
25. Suttle NF. The interaction between copper, molybdenum, and sulphur in ruminant nutrition. Annu Rev Nutr 1991; 11: 121-140.
26. Gooneratne S R, Laarveld B, Chaplin RK, Christensen DA. Profiles of 67Cu in blood, bile, urine and faeces from 67Cu-primed lambs: effect of 99 Molabelled tetrathiomolibdate on the metabolism of recently stored tissue 67Cu. Br J Nutr 1989; 61: 355- 371.
27. Mason J. The relationship between copper, molybdenum and sulfur in ruminant and non-ruminant animals. A review. Vet Sci Commun 1978; 2: 85-94.
28. Viejo RE, Casaro AP. Efectos de la suplementación con cobre sobre la ganancia de peso, cobre hepático y plasmático en terneros. Rev Arg Prod Anim 1993; 13: 97-105.
29. Smart ME, Cohen R, Christensen DA, Williams CM. The effects of sulphates removal from the drinking water on the plasma and liver copper and zinc concentration of beef cows and their calves. Can J Anim Sci 1986; 66: 669-680.
30. Campbell AG, Coup MR, Bishop WH, Wright DE. Effect of elevated iron on the copper status of grazing cattle. N Z J Agric Res 1974; 17: 393-399.
31. Humphries WR, Phillippo M, Yuong BW Bremner Y. The influence of dietary iron and molybdenum on copper metabolism in calves. Br J Nutr 1983; 49: 77- 86.
32. Gengelbach GP, Ward JD, Spears JW. Effect of dietary copper, iron, and molybdenum on growth and copper status of beef cows and calves. J Anim Sci 1994; 72: 2722-2727.
33. Bremner Y, Phillippo M, Humphries WR, Young BW, Mills CF. Trace elements in animals productions and veterinary practice. Occ. publication N° 7, Ed. Suttle, NF, Gunn RG, Allen WM, Linklater KA, Wiener G. London (Inglaterra) 1983; p.136-137.
34. Suttle NF, Abrahams P, Thornton I. The role of a soil x dietary sulphur interaction in the impairment of copper absorption by ingested soil in sheep. J Agric Sci 1984; 103: 81-87.
35. Leigh LC. Changes in the ultrastructure of cardiac muscle in steers deprived of copper. Res Vet Sci 1975; 18: 282-287.
36. Smith BP, Fisher GL, Poulos PW, Irwin MR. Abnormal bone development and lameness associated with secondary copper deficiency in young cattle. JAVMA 1975; 166 (5): 682-688.

37. Suttle NF, Jones DG. Recent developments in trace element metabolism and function: trace elements, disease resistance and immune responsiveness in ruminant. J Nutr 1989; 119:1055-1061.
38. Cerone SI, Sansinanea AS, Streitenberger SA, Gracía MC, Auza NJ. The effect of copper deficiency on the peripherical blood cells of cattle. Vet Res Commun 1998; 22 (1): 47-57.
39. Gengelbach GP, Spear JW. Effects of dietary copper and molybdenum on copper status, cytokine production, and humoral immune response of calves. J Dairy Sci 1998; 81 (12): 3286-3292.
40. Phillippo M, Humphries WR, Atkinsson T, Henderson GD, Garthwaite PH. The effect of dietary molybdenum and iron on copper status, puberty, fertility and oestrus cycles in cattle. J Agric Sci 1987; 109: 321-336.
41. Igarza L, Agostini M, Becú Villalobos D, Auza, N. Effects of molibdenosis on luteinizing-hormone, folliclestimulating and estradiol hormones in rats. Arch Med Vet 1996; 28: 101-106.
42. Suttle NF. Problems in the diagnosis and anticipation of trace element deficiencies in grazing livestock. Vet Rec 1986; 119: 148-152.
43. Ammerman CB. Recent development in cobalt and copper in ruminant nutrition: A review. J Dairy Sci 1970; 53: 1097-1107.
44. Carrillo BJ, Bingley JB. Técnica de biopsia de hígado y análisis de la muestra. Revista de Investigaciones Agropecuarias 1964; 1 (6): 103-118.
45. Kincaid RL. Assessment of trace mineral status of ruminants: A review. Proceeding of the American Society of Animal Science. 1999; p. 1-10.
46. Ramírez CE, Tittarelli CM, Mattioli GA, Giuliodori MJ, Puchuri MC. Hipocupremia bovina en 5 partidos de la provincia de Buenos Aires. Argentina. Vet Arg 1997; 14 (131): 12-17.
47. Ferrer CG, Ramírez CE, Zaccardi EM. Efectos de la suplementación parenteral de cobre sobre la ganancia diaria de peso en bovinos de diferentes edades. Rev Arg Prod Anim 1989; 9 (3): 173-178.
48. Steffan PE, Fiel CA, Odriosola ER, Acuña CM, Rojas Panelo FM. Evaluación y comparación de dos productos de aplicación parenteral, en la terapéutica de la hipocuprosis de los novillos. Rev Arg Prod Anim 1982; 2: 1-10.
49. Boila RJ, Devlin TJ, Drysdale RA, Lillie LE. The severity of hypocupremia in selected herds of beef cattle in northwestern Manitoba. Can J Anim Sci 1984; 64: 919-936.
50. Thornton, I. Trace elements in animals productions and veterinary practice. Occ. publication N° 7, Ed. Suttle, NF, Gunn RG, Allen WM, Linklater KA, Wiener G. London (Inglaterra) 1983; p. 39-49.
51. Appleton JD. Review of the use of regional geochemical maps for identifying areas where mineral deficiencies or excesses may affect cattle productivity in tropical countries. British Geological Survey Technical Report WC/92/24 1992.
52. Tejada R, McDowell LR, Martin FG, Conrad JH. Evaluation of cattle mineral status in specific regions of Guatemala. Trop Agric 1985; 64 (1): 55-60.
53. Thornton I., Atkinson WJ, Webb JS. Geochemical reconnaissance and bovine hypocuprosis in CO. Limerick, Ireland. Irish J Agric Res 1966; 5 (2): 280-283.
54. Centre for tropical Veterinary Medicine (CTVM), Edimburgh University. British Geological Survey Technical Report WC/92/60; 1992.
55. Fleming GA. Mineral composition of herbage. Chemistry and biochemistry of herbage. Ed. Academic Press. New York (USA), 1973; p. 529-566.

56. Thornton I., Kershaw, GF, Davies MK. An investigation into copper deficiency in cattle in the Southern Pennines. II. Response to copper supplementation. J Agric Sci 1972; 78: 165-171.
57. Boila RJ, Devlin TJ, Wittenberg KM. Geographical variation of the total sulfur content of forages grown in northwestern Manitoba. Can J Anim Sci 1987; 67: 867- 872.
58. Mattioli GA, Ramírez CE, Giuliodori MJ, Tittarelli CM, Yano H, Matsui T. Characterization of cattle copper deficiency in the Magdalena District. Livest Prod Sci 1996; 47: 7-10.
59. Balbuena O, McDowell LR, Luciani CA, Conrad JH, Wilkinson N, Martin FG. Estudios de la nutrición mineral de los bovinos para carne del este de la provincias de Chaco y Formosa (Argentina). 3. Cobre, molibdeno y azufre. Vet Arg 1989; 6 (56): 365-374.

Fuente: Analecta Veterinaria 2002; 22, 1: 7-16

http://www.fcv.unlp.edu.ar/analecta

EJE CONCEPTUAL DEL ARTICULO
(Derechos reservados Portal Veterinaria.com)

	Metabolismo y deficiencia de cobre en los bovinos
La hipocuprosis o deficiencia de cobre, es una de las carencias minerales más frecuentes en el mundo. En el bovino el cobre se absorbe a nivel intestinal y es depositado en el hígado, desde donde se distribuye vía sanguínea hacia los tejidos, para ser incorporado a metaloenzimas dependientes de cobre. En este trabajo se revisará la homeostasis del cobre en el bovino y los aspectos sobresalientes de la enfermedad, incluyendo sus causas, consecuencias y posibilidades de diagnóstico.	